



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 329 567**

51 Int. Cl.:
C07D 239/90 (2006.01)
C07D 239/94 (2006.01)
C07C 255/54 (2006.01)
C07C 255/59 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03795077 .1**
96 Fecha de presentación : **09.09.2003**
97 Número de publicación de la solicitud: **1546119**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **29.06.2005**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de 4-(3'-cloro-4'-fluoroanilino)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolina.**

30 Prioridad: **13.09.2002 GB 0221245**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
27.11.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
27.11.2009

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

72 Inventor/es: **Gilday, John Peter y**
Moody, David

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 329 567 T3

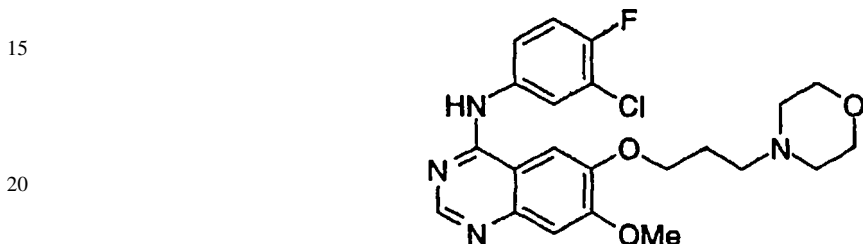
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Procedimiento para la preparación de 4-(3'-cloro-4'-fluoroanilino)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolina.

5 La presente invención se refiere a procedimientos e intermedios químicos útiles en la fabricación del derivado de quinazolina 4-(3'-cloro-4'-fluoroanilino)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolina, cuyo compuesto se describe en el Ejemplo 1 de la Solicitud de Patente Internacional WO 96/33980. Ese compuesto es un inhibidor de la familia del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) de enzimas de tirosina quinasa tal como erbB1 y posee actividad anti-proliferativa tal como actividad anti-cancerígena y, por consiguiente, es útil en métodos de tratamiento
10 de una enfermedad proliferativa tal como cáncer en el cuerpo humano o animal.

Ese compuesto tiene la estructura de Fórmula I



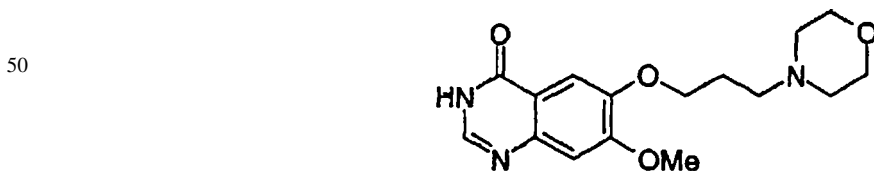
I

25 y se conoce ahora como Iressa (marca de fábrica registrada) y gefitinib (Nombre Adoptado en Estados Unidos) y por medio del número de código ZD1839 y del número de registro del CAS 184475-35-2.

Se describen dos rutas para preparar el compuesto de Fórmula I en la Solicitud de Patente Internacional WO 96/33980. Cada ruta implica el uso del compuesto 4-(3'-cloro-4'-fluoroanilino)-6-hidroxi-7-metoxiquinazolina como un intermedio, con la formación de la cadena lateral 3-morfolinopropoxi en la posición 6 dándose al final de la síntesis. Estas rutas existentes son satisfactorias para la síntesis de cantidades relativamente pequeñas del compuesto de Fórmula I, aunque implican síntesis más lineales que convergentes, necesitando cada una el uso múltiple de etapas de purificación cromatográfica y el aislamiento de un número sustancial de intermedios. Por esto, los rendimientos totales de estas síntesis no son altos. Hay, por lo tanto, una necesidad de una síntesis más eficaz del compuesto de Fórmula I adecuada para el uso de hacer mayores cantidades de ese compuesto. La nueva síntesis no implicaría procedimientos de purificación cromatográfica costosos y consumidores de tiempo.

Se ha ideado actualmente un procedimiento adecuado para la fabricación del compuesto de Fórmula I. El nuevo procedimiento es ventajoso ya que permite que el producto final se fabrique con alta calidad y rendimiento a gran escala. El procedimiento es más convergente que las rutas previas y permite la reducción sustancial en el número de intermedios que deben aislarse. Esto proporciona ventajas significativas de tiempo y coste. No se necesitan procedimientos de purificación cromatográfica. Según la invención, los procedimientos se proporcionan para la fabricación de intermedios clave que pueden usarse en la preparación del compuesto de Fórmula I.

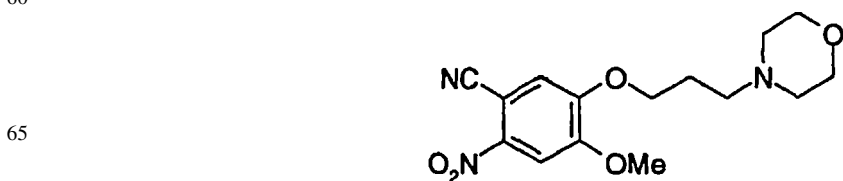
45 Según un primer aspecto de la presente invención, se proporciona un procedimiento para la fabricación de 7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)-3,4-dihidroquinazolin-4(1H)-ona de Fórmula II



II

que comprende:

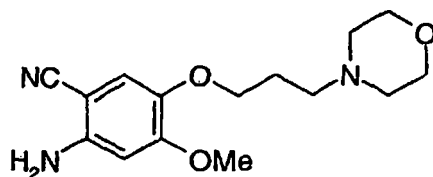
(a) la reducción de 4-metoxi-5-(3-morfolinopropoxi)-2-nitrobenzonitrilo de Fórmula III



III

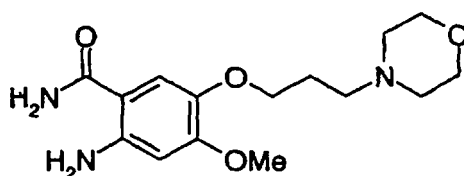
ES 2 329 567 T3

para dar 2-amino-4-metoxi-5-(3-morfolinopropoxi)benzonitrilo de Fórmula IV



IV

(b) la hidratación del compuesto de Fórmula IV para dar 2-amino-4-metoxi-5-(3-morfolinopropoxi)benzamida de Fórmula V



V

y (c) la reacción de ciclación del compuesto de Fórmula V con ácido fórmico, o un derivado reactivo del mismo, para dar el compuesto de Fórmula II.

Para la etapa (a) del procedimiento, la reducción se puede llevar a cabo convenientemente por cualquiera de los muchos procedimientos conocidos para tal transformación. La reducción puede llevarse a cabo, por ejemplo, por la hidrogenación de una disolución del nitrocompuesto en presencia de un catalizador metálico adecuado tal como paladio o platino en un vehículo inerte, tal como carbono y/o sulfato de bario y en un disolvente o diluyente inerte tal como agua, un disolvente prótico polar tal como metanol o etanol, o un disolvente aprótico polar tal como acetato de etilo. Un agente reductor adecuado adicional es, por ejemplo, un metal activo tal como hierro activado (producido lavando polvo de hierro con una disolución diluida de un ácido tal como ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico o acético). Así, por ejemplo, la reducción puede llevarse a cabo calentando una mezcla del nitrocompuesto y el metal activo en un disolvente o diluyente adecuado tal como un disolvente prótico polar o una mezcla de agua y un alcohol, por ejemplo, metanol o etanol, a una temperatura en el intervalo, por ejemplo, de 30 a 150°C, convenientemente a o cerca de 70°C. Condiciones de reacción adecuadas adicionales incluyen, por ejemplo, el uso de formiato de amonio o gas de hidrógeno en presencia de un catalizador, por ejemplo un catalizador metálico tal como paladio en carbono. Convenientemente, la reducción se lleva a cabo en presencia de un agente reductor inorgánico soluble en agua tal como ditionita sódica y a una temperatura en el intervalo, por ejemplo, de 20 a 100°C, convenientemente a o cerca de 50°C.

Para la etapa (b) del procedimiento, la reacción se puede llevar a cabo convenientemente por cualquiera de los muchos procedimientos conocidos para dicha transformación. La hidratación puede llevarse a cabo, por ejemplo, por reacción bajo condiciones ácidas o básicas. Una base adecuada es, por ejemplo, un carbonato o hidróxido de metal alcalino, metal alcalinotérreo o amonio, por ejemplo, carbonato sódico, carbonato de potasio, hidróxido sódico, hidróxido de potasio o hidróxido de amonio. La reacción puede llevarse a cabo convenientemente en presencia de agua y un disolvente o diluyente adecuado tal como un disolvente prótico polar tal como metanol, etanol, propanol, butanol o pentanol. La reacción puede llevarse a cabo a una temperatura en el intervalo de 20 a 150°C, adecuadamente a o cerca de 75°C. Convenientemente, la reacción de hidratación se lleva a cabo en presencia de una base de metal alcalino tal como hidróxido de potasio, en un disolvente prótico polar tal como 2-butanol, terc-butanol o alcohol terciario y a una temperatura en el intervalo de, por ejemplo, 60 a 100°C, convenientemente a o cerca de 80°C.

Para la etapa (c) del procedimiento, un derivado reactivo adecuado de ácido fórmico es, por ejemplo, una amida de ácido fórmico tal como formamida o *N,N*-dimetilformamida; un anhídrido mixto, por ejemplo un anhídrido formado por la reacción de ácido fórmico y un cloroformiato tal como cloroformiato de isobutilo; el producto de la reacción de ácido fórmico con una carbodiimida tal como dicitlohexilcarbodiimida o 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida; o el producto de la reacción de ácido fórmico con una mezcla de un azocompuesto tal como azodicarboxilato de dietilo o di-terc-butilo y una fosfina tal como trifenilfosfina.

La reacción de ciclación puede llevarse a cabo convenientemente en presencia de un disolvente o diluyente inerte adecuado, por ejemplo, un disolvente aprótico polar tal como acetonitrilo, acetato de etilo, tetrahidrofurano o 1,4-dioxano o un disolvente aprótico dipolar tal como *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, *N*-metilpirrolidin-2-ona o dimetilsulfóxido. Convenientemente, la reacción puede llevarse a cabo en presencia de un exceso de formamida que actúa como un reactivo y un disolvente. La reacción se lleva a cabo convenientemente a una temperatura en el intervalo de, por ejemplo, 50 a 150°C, convenientemente a o cerca de 100°C. Convenientemente, la reacción de ciclación se lleva a cabo en presencia de ácido fórmico y formamida y a una temperatura en el intervalo de, por ejemplo, 50 a 150°C, convenientemente a o cerca de 100°C.

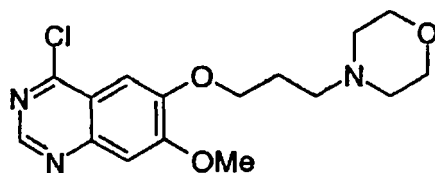
ES 2 329 567 T3

El intermedio de Fórmula IV es un nuevo compuesto que forma un elemento adicional de la presente invención. Convenientemente, los intermedios de Fórmula IV y V no se aíslan como tal, aunque cada uno se prepara y usa como una disolución en un disolvente orgánico. De ese modo, el compuesto de Fórmula II puede fabricarse a partir del compuesto de Fórmula III en un sólo procedimiento.

Este primer aspecto de la presente invención proporciona el compuesto de Fórmula II en rendimientos aceptables comercialmente y de alta calidad. La preparación del compuesto de Fórmula II se describió previamente en la Solicitud de Patente Internacional WO 01/04102 en el Ejemplo 25, implicando la ruta sintética la rotura del compuesto de Fórmula I bajo condiciones ácidas a temperatura elevada. Al compuesto de Fórmula II se le ha dado el número de registro en el CAS 199327-61-2. El compuesto de Fórmula V es además un compuesto conocido. Está descrito en la Solicitud de Patente Japonesa núm. 11292855 en el Ejemplo de Referencia 3, en el que se afirma que el compuesto puede sintetizarse a partir del correspondiente ácido antranílico 4,5-disustituido. Al compuesto de Fórmula V se le ha dado el número de registro en el CAS 246512-44-7.

Los procedimientos para la preparación de quinazolin-4-onas se describen en las Solicitudes de Patente WO 03/051849 (publicada el 26 de Junio de 2003) y WO 03/064377 (publicada el 7 de Agosto de 2003), que implican la ciclación de derivados de ácido 2-aminobenzoico, por ejemplo, usando amoniaco y ácido fórmico o un derivado del mismo tal como éster de ácido fórmico o un éster de ácido ortofórmico.

El compuesto de Fórmula II puede convertirse en el compuesto de Fórmula I usando procedimientos convencionales. Por ejemplo, el compuesto de Fórmula II puede hacerse reaccionar con un agente halogenante tal como cloruro de tionilo, oxiclóruo de fósforo o una mezcla de tetracloruro de carbono y trifenilfosfina para dar 4-cloro-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolina de Fórmula VI



VI

que puede hacerse reaccionar con 3-cloro-4-fluoroanilina en una reacción de desplazamiento para dar el compuesto de Fórmula I.

La reacción de desplazamiento puede llevarse a cabo convenientemente en presencia de un ácido adecuado o en presencia de una base adecuada. Un ácido adecuado es, por ejemplo, un ácido inorgánico tal como, por ejemplo, cloruro de hidrógeno o bromuro de hidrógeno. Una base adecuada es, por ejemplo, una base amina orgánica tal como, por ejemplo, piridina, 2,6-lutidina, colidina, 4-dimetilaminopiridina, trietilamina, morfolina, *N*-metilmorfolina o diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, o, por ejemplo, un carbonato o hidróxido de metal alcalino o alcalinotérreo, por ejemplo, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de calcio, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio o, por ejemplo, un hidruro de metal alcalino, por ejemplo, hidruro de sodio. La reacción se lleva a cabo convenientemente en presencia de un disolvente o diluyente inerte adecuado, por ejemplo, un alcohol tal como isopropanol, sec-butanol o terc-butanol, un éster tal como acetato de etilo, un disolvente halogenado tal como cloruro de metileno, cloroformo o tetracloruro de carbono, un éter tal como tetrahidrofurano o 1,4-dioxano, un disolvente aromático tal como tolueno, o un disolvente aprótico dipolar tal como *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, *N*-metilpirrolidin-2-ona o dimetilsulfóxido. La reacción se lleva a cabo convenientemente a una temperatura en el intervalo de, por ejemplo, 10 a 250°C, adecuadamente en el intervalo de 40 a 120°C.

Típicamente, la reacción de desplazamiento puede llevarse a cabo en presencia de un disolvente prótico tal como isopropanol y a una temperatura en el intervalo de, por ejemplo, 25 a 150°C, convenientemente a o cerca de la temperatura de reflujo del disolvente de reacción. Opcionalmente, la reacción de desplazamiento puede llevarse a cabo en presencia de un ácido, por ejemplo gas de cloruro de hidrógeno en dietiléter o el cloruro de hidrógeno formado cuando el compuesto de Fórmula II se hace reaccionar con un agente halogenante tal como cloruro de tionilo.

El compuesto de Fórmula I se puede obtener a partir de este procedimiento en la forma de la base libre, o, alternativamente, se puede obtener en la forma de una sal de adición de ácido tal como una sal de hidrocóruo. Cuando se desea obtener la base libre a partir de la sal, la sal puede tratarse con una base adecuada, por ejemplo, una base amina orgánica tal como, por ejemplo, piridina, 2,6-lutidina, colidina, 4-dimetilaminopiridina, trietilamina, morfolina, *N*-metilmorfolina o diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, o, por ejemplo, un carbonato o hidróxido de metal alcalino o alcalinotérreo, por ejemplo, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de calcio, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio.

Convenientemente, el intermedio de Fórmula VI no se aísla como tal, aunque se usa como una disolución o suspensión en un disolvente orgánico. De ese modo, el compuesto de Fórmula I puede fabricarse a partir del compuesto de Fórmula II en un solo procedimiento. Una ilustración de la conversión del compuesto de Fórmula II en el compuesto de Fórmula I se proporciona en adelante en los Ejemplo 2 a 4.

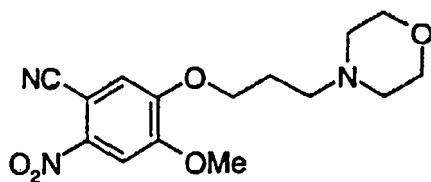
Los procedimientos descritos en los Ejemplos 3 y 4 posteriores implican la formación de un mono-solvato con sulfóxido de dimetilo del compuesto de Fórmula I y su conversión de nuevo al compuesto de Fórmula I. Estas etapas constituyen un procedimiento de purificación que proporciona el compuesto de Fórmula I de mayor pureza y en un mayor rendimiento total.

Cada uno de los compuestos de Fórmula II y Fórmula III y los intermedios de Fórmula IV y Fórmula V, son útiles en procedimientos para la fabricación de derivados de quinazolina farmacológicamente eficaces tales como el compuesto de Fórmula I.

El compuesto de 2-nitrobenzonitrilo de Fórmula III es un nuevo compuesto que forma el material de partida para el procedimiento que da por resultado la fabricación del compuesto de Fórmula II. Como tal, el compuesto de Fórmula III es un nuevo intermedio químico que forma un elemento adicional de la presente invención.

Un procedimiento para la producción de compuestos de éter aromático mono-nitrado, se describe en la Solicitud de Patente Internacional WO 02/48089 (publicada el 20 de Junio de 2002). Se describe en este documento que, por ejemplo, un éster de ácido 4-alcoxibenzoico puede mono-nitrarse por reacción con 1 a 2 equivalentes de ácido nítrico en presencia de ácido sulfúrico y un disolvente orgánico. Está la descripción del compuesto 4-metoxi-5-(3-morfolinopropoxi)-2-nitrobenzoato de metilo (Ejemplos 5 y 6 del mismo), aunque el compuesto 2-nitrobenzonitrilo de Fórmula III no se describe.

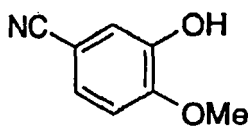
Según un segundo aspecto de la presente invención, se proporciona un procedimiento para la fabricación de 4-metoxi-5-(3-morfolinopropoxi)-2-nitrobenzonitrilo de Fórmula III



III

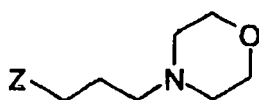
que comprende:

(a) el acoplamiento de 3-hidroxi-4-metoxibenzonitrilo de Fórmula VII



VII

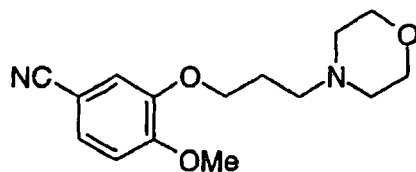
con un derivado de 3-morfolinopropano de Fórmula VIII



VIII

ES 2 329 567 T3

en el que Z es un grupo desplazable para dar 4-metoxi-3-(3-morfolinopropoxi)benzocnitrilo de Fórmula IX



IX

y (b) la nitración del compuesto de Fórmula IX para dar 4-metoxi-5-(3-morfolinopropoxi)-2-nitrobenzocnitrilo de Fórmula III.

Para la etapa (a) del procedimiento, la etapa de acoplamiento puede ser convenientemente una reacción de alquilación que puede llevarse a cabo por cualquiera de los muchos procedimientos conocidos para dicha transformación. Para una reacción de alquilación, un grupo desplazable Z adecuado es, por ejemplo, un grupo halógeno, alcoxi, ariloxi o sulfoniloxi, por ejemplo, un grupo cloro, bromo, metoxi, fenoxi, metanosulfoniloxi o 4-toluenosulfoniloxi. La alquilación puede llevarse a cabo, por ejemplo, en presencia de una base adecuada y en un disolvente o diluyente inerte adecuado y a una temperatura en el intervalo de, por ejemplo, 10 a 150°C, convenientemente a o cerca de 80°C.

Una base adecuada es, por ejemplo, una base amina orgánica tal como, por ejemplo, piridina, 2,6-lutidina, colidina, 4-dimetilaminopiridina, trietilamina, morfolina, *N*-metilmorfolina o diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, o, por ejemplo, un carbonato o hidróxido de metal alcalino o alcalinotérreo, por ejemplo, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de calcio, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio o, por ejemplo, un hidruro de metal alcalino, por ejemplo, hidruro de sodio.

Un disolvente o diluyente inerte adecuado, por ejemplo, un alcohol tal como metanol, etanol o isopropanol, un disolvente halogenado tal como cloruro de metileno, cloroformo o tetracloruro de carbono, un disolvente aromático tal como tolueno, un disolvente aprótico polar tal como acetonitrilo, acetato de etilo, tetrahidrofurano o 1,4-dioxano o un disolvente aprótico dipolar tal como *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, *N*-metilpirrolidin-2-ona o dimetilsulfóxido.

De forma alternativa, para la etapa (a) del procedimiento, la etapa de acoplamiento puede ser convenientemente una reacción de deshidratación que puede llevarse a cabo en presencia de un agente deshidratante adecuado. Para una reacción de deshidratación, un grupo Z desplazable adecuado es, por ejemplo, un grupo hidroxilo. Un agente deshidratante adecuado es, por ejemplo, un reactivo de carbodiimida tal como dicitclohexilcarbodiimida o 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida o una mezcla de un azocompuesto tal como azodicarboxilato de dietilo o di-*tert*-butilo y una fosfina tal como una trifenilfosfina. La reacción de deshidratación se lleva a cabo convenientemente en presencia de un disolvente o diluyente inerte adecuado, por ejemplo, un disolvente halogenado tal como cloruro de metileno, cloroformo o tetracloruro de carbono y a una temperatura en el intervalo de, por ejemplo, 10 a 150°C, convenientemente a o cerca de la temperatura ambiente.

Convenientemente, la reacción de acoplamiento se lleva a cabo como una reacción de alquilación en presencia de un carbonato de metal alcalino tal como carbonato de potasio, en un disolvente aprótico dipolar tal como *N,N*-dimetilformamida y a una temperatura en el intervalo de, por ejemplo, 40 a 120°C, convenientemente a o cerca de 80°C.

Para la etapa (b) del procedimiento, la etapa de nitración se puede llevar a cabo convenientemente por cualquiera de los muchos procedimientos conocidos para dicha transformación. Convenientemente, la nitración puede llevarse a cabo usando ácido nítrico concentrado, opcionalmente en presencia de ácido sulfúrico concentrado y opcionalmente en presencia de un disolvente prótico polar tal como ácido acético, a una temperatura en el intervalo de, por ejemplo, 0 a 80°C, convenientemente a o cerca de la temperatura ambiente. Convenientemente, la concentración de ácido sulfúrico es mayor que 50% (% peso/peso con agua), preferiblemente aproximadamente 70%. Al completarse la reacción, la mezcla de reacción se neutraliza con una base acuosa tal como disolución de hidróxido de sodio o amonio y el compuesto de Fórmula III se extrae en un disolvente orgánico.

El intermedio de Fórmula IX es un nuevo compuesto que forma un elemento adicional de la presente invención. Además, el intermedio de Fórmula IX es útil en procedimientos para la fabricación de derivados de quinazolina farmacológicamente eficaces tales como el compuesto de Fórmula I. Convenientemente, el intermedio de Fórmula IX no se aísla como tal, sino que se prepara y usa como una disolución en un disolvente orgánico. De ese modo, el compuesto de Fórmula III puede fabricarse a partir del compuesto de Fórmula VII en un solo procedimiento.

Este segundo aspecto de la presente invención proporciona el compuesto de Fórmula III en rendimientos aceptables comercialmente y de alta calidad.

ES 2 329 567 T3

Los procedimientos de la invención proporcionan rendimientos y calidades de intermedios significativamente mejorados que los usados anteriormente en la fabricación del compuesto de Fórmula I. Convenientemente, el compuesto de Fórmula VII puede convertirse en el compuesto de Fórmula III en un solo procedimiento, cuyo compuesto puede convertirse en el compuesto de Fórmula II en un segundo procedimiento único, cuyo compuesto puede convertirse, sucesivamente, en el compuesto de Fórmula I en un tercer procedimiento único. Así, el compuesto de Fórmula I puede fabricarse con el aislamiento previo de dos intermedios.

La invención está ilustrada adicionalmente, pero no limitada, por los Ejemplos siguientes.

10 Ejemplo 1

Preparación de 7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)-3,4-dihidroquinazolin-4-ona

Se añadió ditionita sódica (89%, 81,4 kg) a una suspensión agitada de 4-metoxi-5-(3-morfolinopropoxi)-2-nitrobenzonitrilo (48,8 kg) en agua (867 litros) y la mezcla resultante se calentó a 50°C durante aproximadamente 2 horas para completar la reacción. La temperatura de la mezcla de reacción se elevó a aproximadamente 70°C y se añadió una disolución acuosa concentrada de ácido clorhídrico (36%, 270 kg) durante 3 horas. La mezcla resultante se enfrió a 20-25°C y se añadió un líquido de hidróxido sódico (47%, 303,7 kg) mientras se continuaba la agitación de la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se extrajo con dos partes de cloruro de metileno (1082 kg y 541 kg respectivamente) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (510 litros). La fase orgánica se concentró por destilación para eliminar 800 litros de disolvente. Se obtuvo de esa manera una disolución de cloruro de metileno (503,5 kg) que contenía 2-amino-4-metoxi-5-(3-morfolinopropoxi)benzonitrilo (46,3 kg, 99% de rendimiento) adecuado para usar en la siguiente etapa.

[Una parte del 2-amino-4-metoxi-5-(3-morfolinopropoxi)benzonitrilo se aisló usando el siguiente procedimiento:

Una muestra de la disolución de cloruro de metileno se evaporó. Se obtuvo de ese modo 2-amino-4-metoxi-5-(3-morfolinopropoxi)benzonitrilo como un sólido, p.f. 87,5°C; Espectro de RMN: (DMSO_d₆) 1,79 (m, 2H), 2,36 (t, 4H), 2,36 (t, 2H), 3,56 (t, 4H), 3,73 (s, 3H), 3,86 (t, 2H), 5,66 (br s, 2H), 6,4 (s, 1H), 6,89 (s, 1H); Espectro de Masas: M+H⁺ 292.]

Después de la repetición de la etapa de reducción, una disolución de cloruro de metileno (894,3 kg) que contenía 2-amino-4-metoxi-5-(3-morfolinopropoxi)benzonitrilo (81,6 kg) se añadió en una porción a alcohol *terc*-amílico (186 kg), y la mezcla resultante se destiló hasta que la temperatura del destilado alcanzó 57°C. Se añadió alcohol *terc*-amílico (726 kg) adicional en una porción y la destilación se continuó hasta que el volumen residual de la mezcla de reacción fue aproximadamente 770 litros. Se añadió hidróxido de potasio (forma de copos; 51 kg) y la mezcla se calentó a 79°C durante 4 horas. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente para dar una disolución de 2-amino-4-metoxi-5-(3-morfolinopropoxi)benzamida que se usó sin estar aislada.

[Una parte de la 2-amino-4-metoxi-5-(3-morfolinopropoxi)benzamida se aisló usando el siguiente procedimiento:

Una muestra de la disolución de alcohol *terc*-amílico se evaporó para dar un aceite. Se añadieron dicloruro de metileno y agua y la mezcla se calentó a reflujo. Se dejó que la mezcla resultante se enfriara hasta temperatura ambiente. El sólido precipitado se aisló. El filtrado se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó para dar un aceite. El sólido precipitado y el aceite se combinaron, se disolvieron en acetato de etilo caliente y se lavaron con agua. La disolución orgánica caliente se separó y se añadió isohexano para iniciar la cristalización. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente y el precipitado se aisló, se lavó con acetato de etilo frío y se secó. Se obtuvo de esta manera 2-amino-4-metoxi-5-(3-morfolinopropoxi)benzamida como un sólido, p.f. 153,5°C; Espectro de RMN: (DMSO_d₆) 1,8 (m, 2H), 2,4 (t, 4H), 2,4 (t, 2H), 3,56 (t, 4H), 3,7 (s, 3H), 3,88 (t, 2H), 6,27 (s, 1H), 6,43 (br s, 2H), 6,81 (br s, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,56 (br s, 1H); Espectro de Masas: M+H⁺ 310.]

La disolución así obtenida se aciduló con ácido fórmico (45,8 kg) y la mezcla resultante se concentró por destilación a presión reducida (0,12 bar) para eliminar 460 litros de disolvente. Se añadió formamida (438 kg) y la destilación a presión reducida (0,12 bar) se continuó hasta que la temperatura de destilación alcanzó 95°C. La mezcla se calentó durante 5 horas adicionales a aproximadamente 100°C. La mezcla se enfrió a 20°C y el sólido resultante se recogió por filtración, se lavó consecutivamente con agua, isopropanol y *terc*-butilmetiléter y se secó. Se obtuvo de esta manera 7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)-3,4-dihidroquinazolin-4-ona (63 g); Espectro de RMN: (DMSO_d₆) 1,93 (m, 2H), 2,37 (t, 4H), 2,43 (t, 2H), 3,58 (t, 4H), 3,91 (s, 3H), 4,11 (t, 2H), 7,13 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 12,05 (s ancho, 1H); Espectro de Masas: M+H⁺ 320.

60 Ejemplo 2

Preparación de 4-(3-cloro-4-fluoroanilino)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)-quinazolina

Mientras se mantenía la temperatura de la mezcla de reacción a aproximadamente 50°C, se añadió oxiclорuro de fósforo (365 kg) a una suspensión agitada de 7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)-3,4-dihidroquinazolin-4-ona (220 kg), trietilamina (105 kg) y tolueno (1790 litros). La mezcla resultante se agitó a aproximadamente 50°C durante 5 horas para completar la formación de 4-cloro-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)-quinazolina.

ES 2 329 567 T3

La suspensión agitada resultante se enfrió a aproximadamente 0°C y se añadió isopropanol (527 litros) mientras la temperatura de la mezcla de reacción se mantenía entre 0° y 5°C. La masa de reacción se calentó a aproximadamente 20°C y se dejó a esa temperatura durante aproximadamente 1 hora. Se añadió una disolución de 3-cloro-4-fluoroanilina (168 kg) en isopropanol (228 litros) y la mezcla de reacción resultante se agitó y se calentó a aproximadamente 66°C y se dejó a esa temperatura durante aproximadamente 1 hora. La mezcla se agitó y se enfrió a aproximadamente 30°C y se añadieron isopropanol (662 litros) y agua (1486 litros) sucesivamente. Una mezcla de líquido acuoso de hidróxido sódico (47% p/p, 755 kg) y agua (40 litros) se añadió en una porción a la mezcla de reacción agitada. La mezcla resultante se calentó a aproximadamente 64°C y las dos fases líquidas se dejaron que se separaran. La fase acuosa inferior se eliminó. La fase orgánica restante se enfrió inicialmente a aproximadamente 30°C, se calentó a aproximadamente 50°C y finalmente se enfrió a aproximadamente 20°C a una velocidad de aproximadamente 10°C por hora. El sólido resultante se recogió por filtración, se lavó sucesivamente con isopropanol y acetato de etilo y se secó con gas nitrógeno caliente (60°C). Se obtuvo de esta manera 4-(3'-cloro-4'-fluoroanilino)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolina (224 kg), p.f. aproximadamente 194°C a 198°C.

Ejemplo 3

Preparación de mono-solvato de 4-(3'-cloro-4'-fluoroanilino)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolina con dimetilsulfóxido

Con calentamiento a aproximadamente 75°C, se disolvió 4-(3'-cloro-4'-fluoroanilino)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolina (204 kg) en una mezcla de acetato de etilo (1021 litros) y dimetilsulfóxido (181 litros) que contenía un coadyuvante de filtración de tierra de diatomeas (5 kg). La mezcla resultante se filtró y se usó acetato de etilo (78 litros) para lavar el sólido coadyuvante de filtración. El filtrado y las aguas de lavado se combinaron y se enfriaron inicialmente a aproximadamente 10°C. La mezcla se calentó entonces a aproximadamente 40°C durante 1 hora. La mezcla caliente se enfrió a 0°C a una velocidad de aproximadamente 10°C por hora. El sólido resultante se recogió por filtración. Se obtuvo de esta manera, el compuesto del título como un mono-solvato con dimetilsulfóxido, p.f. aproximadamente 194°C a 198°C dándose después de una endoterma a aproximadamente 130°C relacionada con un punto de desolvatación de DMSO en el intervalo de aproximadamente 125°C a 135°C.

Ejemplo 4

Desolvatación de mono-solvato de 4-(3'-cloro-4'-fluoroanilino)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolina con dimetilsulfóxido

El mono-solvato de 4-(3'-Cloro-4'-fluoroanilino)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)-quinazolina con dimetilsulfóxido (del Ejemplo 3) se lavó con acetato de etilo (581 litros). El sólido lavado se mezcló con acetato de etilo (895 litros) y la suspensión resultante se agitó y se calentó a 34°C durante aproximadamente 1 hora. Después la mezcla se enfrió a 0°C y se mantuvo a esta temperatura durante 2 horas para permitir que se diera la cristalización. El sólido resultante se separó por filtración, se lavó con acetato de etilo (580 litros) y se secó en un flujo de gas nitrógeno caliente (60°C). Se obtuvo de esta manera 4-(3'-cloro-4'-fluoroanilino)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolina (161 kg), p.f. aproximadamente 194°C a 198°C.

Ejemplo 5

Preparación de 4-metoxi-3-(3-morfolinopropoxi)-2-nitrobenzonitrilo

Una mezcla de 3-hidroxi-4-metoxibenzonitrilo (34,3 kg), carbonato de potasio (54,5 kg) y *N,N*-dimetilformamida (226 kg) se agitó y se calentó a aproximadamente 85°C. Una disolución de tolueno (91,4 kg) que contenía *N*-(3-cloropropil)morfolina (41,1 kg) se añadió a la mezcla calentada y la mezcla resultante se calentó a aproximadamente 85°C durante unas 10 horas adicionales. La mayoría de la *N,N*-dimetilformamida se eliminó por destilación al vacío y el residuo se diluyó con agua (286 litros). La mezcla acuosa se extrajo con tres partes de una mezcla 1:1 de heptano y acetato de etilo (239 litros, 139 litros y 139 litros respectivamente). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se concentraron a aproximadamente 150 litros por destilación al vacío y se diluyeron con ácido acético glacial (133 kg). El disolvente adicional se eliminó por destilación al vacío. La adición de ácido acético glacial (84 kg) proporcionó una disolución de 4-metoxi-3-(3-morfolinopropoxi)benzonitrilo (62,5 kg) en ácido acético (122 kg) que se usó sin purificación adicional.

[Una parte del 4-metoxi-3-(3-morfolinopropoxi)benzonitrilo se aisló usando el siguiente procedimiento:

Una muestra de la disolución de heptano y acetato de etilo se lavó con agua y se evaporó para dejar un aceite. El aceite se repartió entre *tert*-butilmetiléter y agua. La disolución orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó. El residuo se trituró en heptano y el sólido resultante se aisló y se secó a temperatura ambiente. De obtuvo de esta manera 4-metoxi-3-(3-morfolinopropoxi)benzonitrilo, p.f. 52,4°C; Espectro de RMN: (DMSO_{d6}) 1,87 (m, 2H), 2,38 (t, 4H), 2,38 (t, 2H), 3,57 (t, 4H), 3,84 (s, 3H), 4,05 (t, 2H), 7,11 (d, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,42 (s, 1H); Espectro de Masas: M+H⁺ 277.]

ES 2 329 567 T3

Mientras la temperatura de la mezcla de reacción se enfrió a menos que o igual a 20°C, una disolución de 4-metoxi-3-(3-morfolinopropoxi)benzoni-trilo (62,5 kg) en ácido acético (122 kg) se añadió a una mezcla agitada de ácido sulfúrico (70%, 245 kg) y ácido nítrico (70%, 31 kg). Después de 2 horas, se añadió ácido nítrico adicional (3,4 kg) y la mezcla resultante se agitó a aproximadamente 20°C durante 50 horas. La mezcla así obtenida se añadió a agua (1115 litros) y la mezcla resultante se calentó a 30-35°C. La mezcla se basificó a aproximadamente pH 11 mediante la adición de líquido de hidróxido sódico concentrado. La mezcla de reacción se extrajo con tres partes de cloruro de metileno (679 kg, 272 kg y 272 kg respectivamente) y los extractos orgánicos combinados se filtraron para eliminar materia en partículas. El cloruro de metileno se eliminó por una secuencia de etapas de destilación/adición que implican la adición de seis porciones iguales de acetato de etilo (total 840 litros). Se obtuvo de esta forma una disolución caliente (65°C) del producto de reacción en acetato de etilo (360 litros). La disolución se enfrió a 5°C y el precipitado se aisló por filtración. Se obtuvo de esta forma 4-metoxi-5-(3-morfolinopropoxi)-2-nitrobenzoni-trilo (56,4 kg), p.f. 127°C; Espectro de RMN: (DMSO_d₆) 1,92 (m, 2H), 2,36 (m, 4H), 2,41 (t, 2H), 3,58 (m, 4H), 3,98 (s, 3H), 4,24 (t, 2H), 7,69 (s, 1H), 7,86 (s, 1H); Espectro de Masas: M+H⁺ 322.

La disolución de 3-hidroxi-4-metoxibenzoni-trilo usada como un material de partida se obtuvo como sigue:

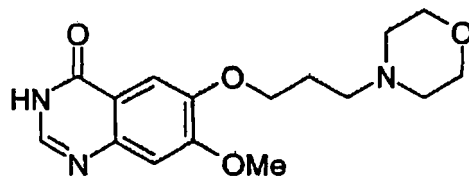
3-Hidroxi-4-metoxibenzaldehído (36,7 kg) y formiato sódico (30,6 kg) se añadieron a ácido fórmico (96%, 204 kg) y la mezcla resultante se calentó a aproximadamente 85°C. Se añadió sulfato de hidroxilamina (21,6 kg) en ocho partes iguales a intervalos de 30 minutos y la mezcla se calentó a 85°C durante 5 horas. La mezcla resultante se enfrió a aproximadamente 25°C y se añadió a la disolución de cloruro sódico (140 kg) en agua (700 litros). El sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó para dar un 3-hidroxi-4-metoxibenzoni-trilo (34 kg, 94%; Número de Registro del CAS 52805-46-6).

La disolución de N-(3-cloropropil)morfolina usada como material de partida se obtuvo como sigue:

Una mezcla de morfolina (178,5 kg) y tolueno (560 litros) se agitó y se calentó a aproximadamente 77°C. Se añadió 1-bromo-3-cloropropano (147 kg) lentamente durante aproximadamente 2 horas y la mezcla resultante se calentó a aproximadamente 77°C durante unas 20 horas adicionales. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con tolueno adicional (293 litros). La mezcla se extrajo con disolución acuosa diluida de ácido clorhídrico (18%, 206 kg). La fase acuosa se separó, se basificó a pH 9-10 mediante la adición de disolución acuosa concentrada de hidróxido sódico y se extrajo con tolueno (250 litros). La fase de tolueno resultante se concentró por destilación hasta que se obtuvo un destilado que tenía p.e. 56°C a 0,065 bar. Se obtuvo de esta manera una disolución de tolueno (129 kg) que contenía N-(3-cloropropil)-morfolina (58 kg; Número de Registro del CAS 7357-67-7) que se usó sin purificación adicional.

REIVINDICACIONES

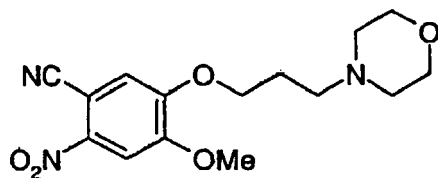
1. Un procedimiento para la fabricación de 7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)-3,4-dihidroquinazolin-4-ona de Fórmula II



II

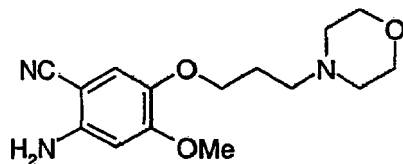
que comprende:

(a) la reducción de 4-metoxi-5-(3-morfolinopropoxi)-2-nitrobenzonitrilo de Fórmula III



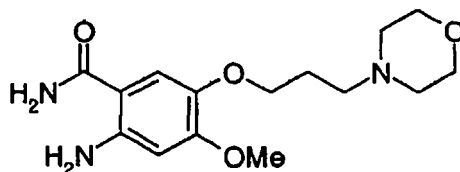
III

para dar 2-amino-4-metoxi-5-(3-morfolinopropoxi)benzonitrilo de Fórmula IV



IV

(b) la hidratación del compuesto de Fórmula IV para dar 2-amino-4-metoxi-5-(3-morfolinopropoxi)benzamida de Fórmula V



V

y (c) la reacción de ciclación del compuesto de Fórmula V con ácido fórmico, o un derivado reactivo del mismo, para dar el compuesto de Fórmula II.

2. Un intermedio de Fórmula III adecuado para usar en el procedimiento según la Reivindicación 1.

3. Un intermedio de Fórmula IV adecuado para usar en el procedimiento según la Reivindicación 1.

4. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que los intermedios de Fórmula IV y V no se aíslan como tal, sino que cada uno se prepara y usa como una disolución en un disolvente orgánico.

5. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que la etapa (a) se lleva a cabo en presencia de un agente reductor inorgánico soluble en agua.

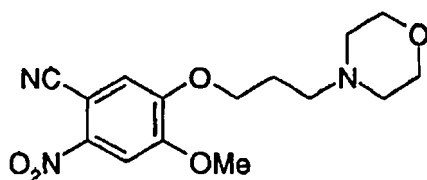
ES 2 329 567 T3

6. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que la etapa (a) se lleva a cabo por hidrogenación en presencia de un catalizador metálico adecuado.

7. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que la etapa (b) se lleva a cabo en presencia de una base metálica alcalina y en un disolvente prótico polar.

8. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que la etapa (c) se lleva a cabo en presencia de formamida.

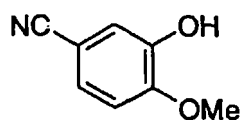
9. Un procedimiento para la fabricación de 4-metoxi-5-(3-morfolinopropoxi)-2-nitrobenzonitrilo de Fórmula III



III

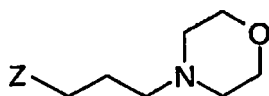
que comprende:

(a) el acoplamiento de 3-hidroxi-4-metoxibenzonitrilo de Fórmula VII



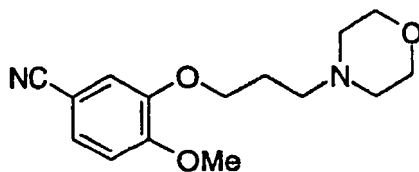
VII

con un derivado de 3-morfolinopropano de Fórmula VIII



VIII

en el que Z es un grupo desplazable para dar 4-metoxi-3-(3-morfolinopropoxi)-benzonitrilo de Fórmula IX



IX

y (b) la nitración del compuesto de Fórmula IX para dar 4-metoxi-5-(3-morfolinopropoxi)-2-nitrobenzonitrilo de Fórmula III.

10. Un intermedio de Fórmula IX adecuado para usar en el procedimiento según la reivindicación 9.

11. Un procedimiento según la reivindicación 9, en el que el intermedio de Fórmula IX no se aísla como tal, sino que se prepara y usa como una disolución en un disolvente orgánico.

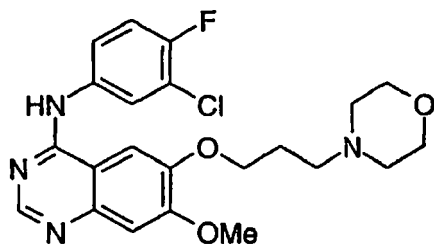
12. Un procedimiento según la reivindicación 9, en el que la reacción de acoplamiento de la etapa (a) se lleva a cabo como una reacción de alquilación en presencia de un carbonato de metal alcalino.

13. Un procedimiento según la reivindicación 9, en el que la reacción de acoplamiento de la etapa (a) se lleva a cabo como una reacción de deshidratación en presencia de un azocompuesto y una fosfina.

14. Un procedimiento según la reivindicación 9, en el que la etapa (b) se lleva a cabo en presencia de ácido nítrico.

15. Un procedimiento para la fabricación de 4-(3'-cloro-4'-fluoroanilino)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolina, el compuesto de Fórmula I

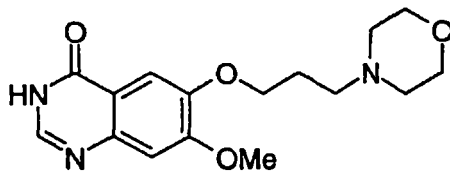
5



I

20 que comprende las etapas (a), (b) y (c) según la reivindicación 1 para fabricar 7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)-3,4-dihidroquinazolin-4-ona de Fórmula II

20



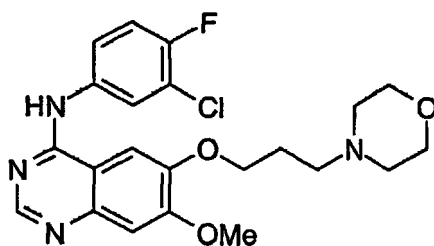
II

35 y la conversión del compuesto de Fórmula II en el compuesto de Fórmula I.

35

40 16. Un procedimiento para la fabricación de 4-(3'-cloro-4'-fluoroanilino)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolina, el compuesto de Fórmula I

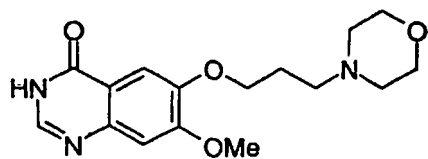
40



I

55 que comprende las etapas (b) y (c) según la reivindicación 1 para fabricar 7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)-3,4-dihidroquinazolin-4-ona de Fórmula II

55



II

65 y la conversión del compuesto de Fórmula II en el compuesto de Fórmula I.

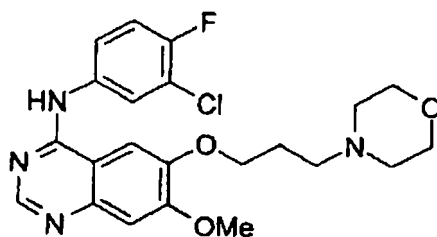
65

ES 2 329 567 T3

17. Un procedimiento para la fabricación de 4-(3'-cloro-4'-fluoroanilino)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolina, el compuesto de Fórmula I

5

10



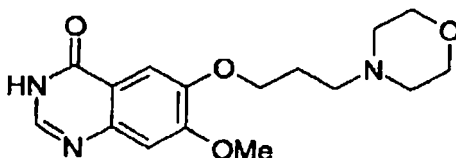
I

15

que comprende la etapa (c) según la reivindicación 1 para fabricar 7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)-3,4-dihidroquinazolin-4-ona de Fórmula II

20

25



II

30

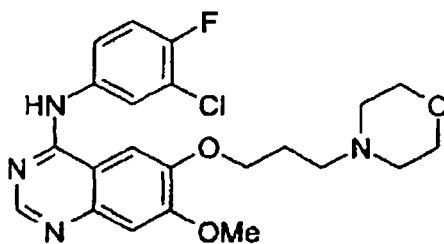
y la conversión del compuesto de Fórmula II en el compuesto de Fórmula I.

35

18. Un procedimiento para la fabricación de 4-(3'-cloro-4'-fluoroanilino)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolina, el compuesto de Fórmula I

40

45



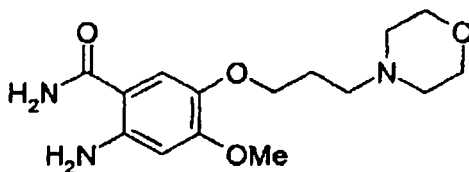
I

50

que comprende las etapas (a) y (b) según la reivindicación 1 para fabricar 2-amino-4-metoxi-5-(3-morfolinopropoxi)benzamida de Fórmula V

55

60



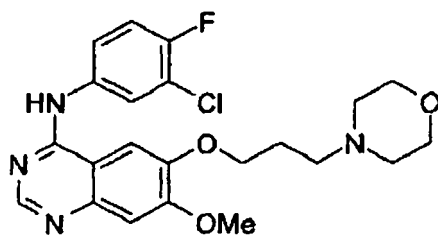
V

65

y la conversión del compuesto de Fórmula V en el compuesto de Fórmula I.

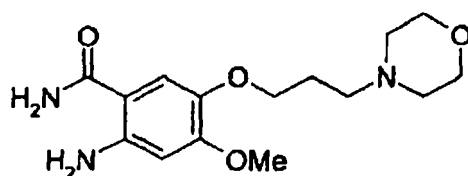
ES 2 329 567 T3

19. Un procedimiento para la fabricación de 4-(3'-cloro-4'-fluoroanilino)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolina, el compuesto de Fórmula I



I

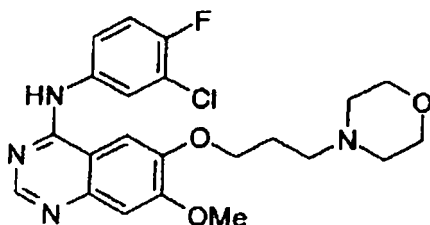
que comprende la etapa (b) según la reivindicación 1 para fabricar 2-amino-4-metoxi-5-(3-morfolinopropoxi)benzamida de Fórmula V



V

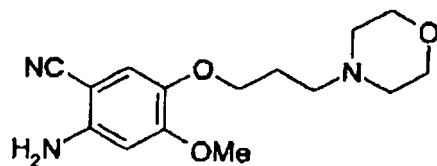
y la conversión del compuesto de Fórmula V en el compuesto de Fórmula I.

20. Un procedimiento para la fabricación de 4-(3'-cloro-4'-fluoroanilino)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolina, el compuesto de Fórmula I



I

que comprende la etapa (a) según la reivindicación 1 para fabricar 2-amino-4-metoxi-5-(3-morfolinopropoxi)benzonitrilo de Fórmula IV

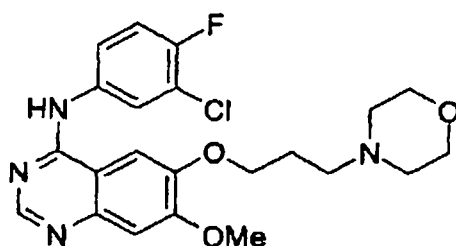


IV

y la conversión del compuesto de Fórmula IV en el compuesto de Fórmula I.

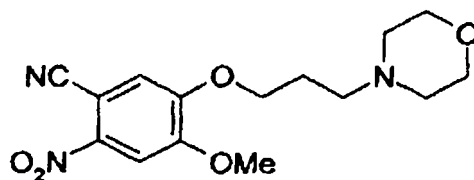
ES 2 329 567 T3

21. Un procedimiento para la fabricación de 4-(3'-cloro-4'-fluoroanilino)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolina, el compuesto de Fórmula I



I

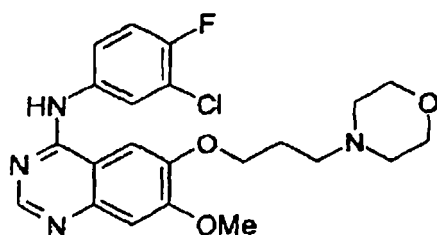
que comprende las etapas (a) y (b) según la reivindicación 9, para fabricar 4-metoxi-5-(3-morfolinopropoxi)-2-nitrobenzonitrilo de Fórmula III



III

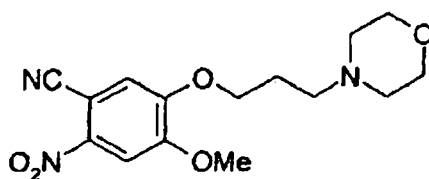
y la conversión del compuesto de Fórmula III en el compuesto de Fórmula I.

22. Un procedimiento para la fabricación de 4-(3'-cloro-4'-fluoroanilino)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolina, el compuesto de Fórmula I



I

que comprende la etapa (b) según la reivindicación 9, para fabricar 4-metoxi-5-(3-morfolinopropoxi)-2-nitrobenzonitrilo de Fórmula III

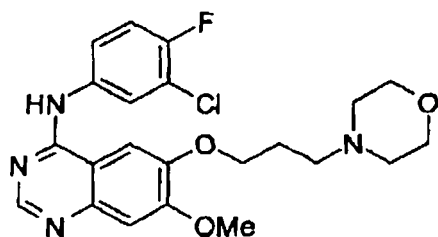


III

y la conversión del compuesto de Fórmula III en el compuesto de Fórmula I.

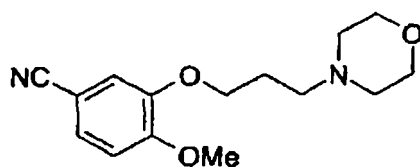
ES 2 329 567 T3

23. Un procedimiento para la fabricación de 4-(3'-cloro-4'-fluoroanilino)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolina, el compuesto de Fórmula I



I

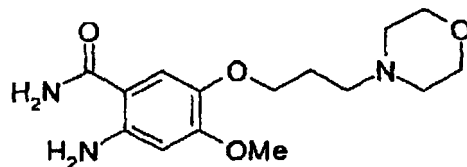
que comprende la etapa (a) según la reivindicación 9, para fabricar 4-metoxi-3-(3-morfolinopropoxi)benzonitrilo de Fórmula IX



IX

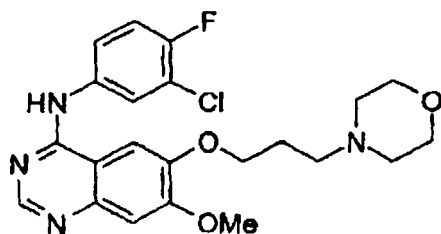
y la conversión del compuesto de Fórmula IX en el compuesto de Fórmula I.

24. El uso de 2-amino-4-metoxi-5-(3-morfolinopropoxi)benzamida de Fórmula V



V

en la fabricación de 4-(3'-cloro-4'-fluoroanilino)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolina, el compuesto de Fórmula I



I