



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) **PI0616715-2 A2**

(22) Data de Depósito: 27/09/2006
(43) Data da Publicação: 28/06/2011
(RPI 2112)



* B R P I 0 6 1 6 7 1 5 A 2 *

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

(54) Título: **PROCESSOS PARA A PRODUÇÃO DE UM COMPOSTO, PARA A PRODUÇÃO DE 7-HIDRÓXI-4-(4-BROMO-2-FLUOROANILINO)-6-METOXIQUINAZOLINA, PARA A PRODUÇÃO DE 7-(1-TERC-BUTOXI CARBONIL)-PIPERIDINA-4-ILMETOXI)-4-(4-BROMO-2-FLUOROANILINO)-6-METOXIQUINAZOLINA E PARA A PRODUÇÃO DE 4-(4-BROMO-2-FLUOROANILINO)-6-METÓXI-7-(1-METILPIPERIDIN-4-ILMETOXI)-QUINAZOLINA**

(30) Prioridade Unionista: 30/09/2005 GB 0519879.1

(73) Titular(es): ASTRAZENECA AB

(72) Inventor(es): Christopher John Squire, David Michael Glanville Martin, Francis Joseph Montgomery, George Joseph Sependa, John David Pittam, Jörgen Blixt, Michael David Golden, Nicholas Cartwright Alexander Wright, Philip John Hogan, Zakariya Patel

(74) Procurador(es): MOMSEN LEONARDOS & CIA

(86) Pedido Internacional: PCT GB2006003587 de 27/09/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/036713de 05/04/2007

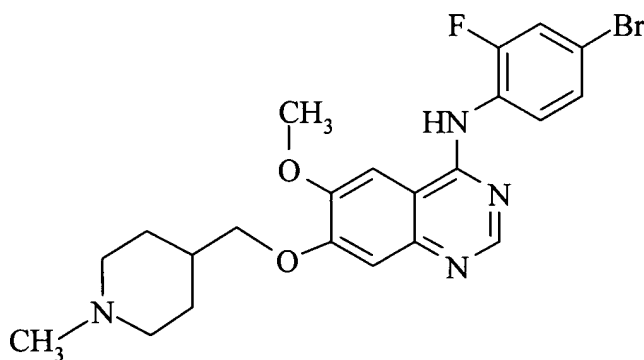
(57) Resumo: PROCESSOS PARA A PRODUÇÃO DE UM COMPOSTO, PARA A PRODUÇÃO DE 7-HIDRÓXI-4-(4-BROMO-2-FLUOROANILINO)-6-METOXIQUINAZOLINA, PARA A PRODUÇÃO DE 7-(1-TERC-BUTOXICARBONIL)-PIPERIDINA-4-ILMETOXI)-4-(4-BROMO-2-FLUOROANILINO)-6-METOXIQUINAZOLINA E PARA A PRODUÇÃO DE 4-(4-BROMO-2-FLUOROANILINO)-6-METÓXI-7-(1-METILPIPERIDIN-4-ILMETÓXI)-QUINAZOLINA. A presente invenção refere-se aos processos químicos para a produção de certos derivados de quinazolina, ou seus sais farmacologicamente aceitáveis. A invenção também se refere aos processos para a produção de certos intermediários úteis na produção dos derivados de quinazolina e aos processos para a produção dos derivados de quinazolina utilizando os citados intermediários. Em particular, a presente invenção refere-se aos processos químicos e aos intermediários úteis na produção do composto 4-(4-bromo-2-fluoroanilino)-6-metóxi-7-(1-metilpiperidin-4-ilmetoxi)-quinazolina.

“PROCESSOS PARA A PRODUÇÃO DE UM COMPOSTO, PARA A PRODUÇÃO DE 7-HIDRÓXI-4-(4-BROMO-2-FLUOROANILINO)-6-METOXIQUINAZOLINA, PARA A PRODUÇÃO DE 7-(1-*TERC*-BUTOXI CARBONIL)-PIPERIDINA-4-ILMETOXI)-4-(4-BROMO-2-FLUOROANILINO)-6-METOXIQUINAZOLINA E PARA A PRODUÇÃO DE 4-(4-BROMO-2-FLUOROANILINO)-6-METÓXI-7-(1-METILPIPERIDIN-4-ILMETOXI)-QUINAZOLINA”

A presente invenção refere-se aos processos químicos para a produção de certos derivados de quinazolina, ou de seus sais farmacêuticamente aceitáveis. A invenção também se refere aos processos para a produção de certos intermediários úteis na produção dos derivados de quinazolina e aos processos para a produção dos derivados de quinazolina usando os citados intermediários.

Em particular, a presente invenção refere-se aos processos químicos e aos intermediários úteis na produção do composto 4-(4-bromo-2-fluoroanilino)-6-metóxi-7-(1-metilpiperidin-4-ilmetoxi)-quinazolina. Este composto cai dentro da descrição ampla de WO 98/13354 e é exemplificado em WO 01/32651, em Exemplos 2a, 2b e 2c.

O composto 4-(4-bromo-2-fluoroanilino)-6-metóxi-7-(1-metilpiperidin-4-ilmetoxi)-quinazolina é aqui descrito por meio da Fórmula I:



e como ZD6474, o número de código pelo qual o composto é conhecido. O composto ZD6474 é também conhecido como Vandetanib e como Zactima™.

Angiogênese normal desempenha um papel importante em uma variedade de processos incluindo desenvolvimento embriônico, cicatrização de ferimento e vários componentes de função reprodutiva feminina. Angiogênese indesejável ou patológica tem sido associada com estados doentios incluindo retinopatia diabética, psoríase, câncer, artrite reumatóide, ateroma, Sarcoma de Kaposi e hemangioma (Fan et al, 1995, Trends Pharmacol. Sci. 16: 57-66; Folkman, 1995, Nature Medicine 1: 27-31). É considerado que a alteração de permeabilidade vascular desempenha um papel em ambos os processos fisiológicos normais e patológicos (Cullinan-Bove et al, 1993, Endocrinology 133: 829-837; Senger et al, 1993, Cancer and Metastasis Reviews, 12: 303-324). Vários polipeptídeos com atividade promotora de crescimento de célula endotelial *in vitro* têm sido identificados incluindo, fatores de crescimento de fibroblasto ácido e básico (aFGF & bFGF) e fator de crescimento endotelial vascular (VEGF). Em virtude da expressão restrita de seus receptores, a atividade de fator de crescimento de VEGF, em contraste com aquela dos FGFs, é relativamente específica para células endoteliais. Evidência recente indica que VEGF é um estimulante importante de ambas angiogêneses normal e patológica (Jakeman et al, 1993, Endocrinology, 133: 848-859; Kolch et al, 1995, Breast Cancer Research and Treatment, 36:139-155) e de permeabilidade vascular (Connolly et al, 1989, J. Biol. Chem. 264: 20017-20024). Antagonismo de ação de VEGF por seqüestro de VEGF com anticorpo pode resultar em inibição de crescimento de tumor (Kim et al, 1993, Nature 362: 841-844).

Tirosina-quinases receptoras (RTKs) são importantes na transmissão de sinais bioquímicos através de membrana plasmática de células. Estas moléculas de transmembrana caracteristicamente consistem de um domínio de ligação-ligante extracelular conectado através de um segmento na membrana plasmática em um domínio de tirosina-quinase intracelular. Ligação de ligante no receptor resulta em estimulação da atividade de

tirosina-quinase receptor-associada que acarreta fosforilação de resíduos de tirosina em ambos o receptor e as outras moléculas intracelulares. Estas mudanças em fosforilação de tirosina iniciam uma cascata de sinalização acarretando uma variedade de respostas celulares. Até o presente, pelo menos

5 dezenove famílias de RTK distintas, definidas pela homologia de seqüência de aminoácidos, têm sido identificadas. Uma destas subfamílias é presentemente compreendida pelos receptor de tirosina-quinase tipo fms, Flt-1 (também referido como VEGFR-1), o receptor contendo-domínio de inserto de quinase, KDR (também referido como VEGFR-2 ou Flk-1), e outro

10 receptor de tirosina-quinase tipo fms, Flt-4. Tem sido mostrado que dois destes RTKs relacionado, Flt-1 e KDR, se ligam em VEGF com afinidade alta (De Vries et al, 1992, *Science* 255: 989-991; Terman et al, 1992, *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 1992, 187: 1579-1586). Ligação de VEGF nestes receptores expressados em células heterólogas tem sido associada com

15 mudanças no estado de fosforilação de tirosina de proteínas celulares e de fluxos de cálcio.

VEGF é um estímulo chave para vasculogênese e angiogênese. Esta citocina induz um fenótipo de desenvolvimento vascular pela indução da proliferação de célula endotelial, expressão e migração de protease, e

20 subseqüentemente organização de células para formar um tubo capilar (Keck, P.J., Hauser, S.D., Krivi, G., Sanzo, K., Warren, T., Feder, J., e Connolly, D.T., *Science (Lavarton DC)*, 246: 1309-1312, 1989; Lamoreaux, W.J., Fitzgerald, M.E., Reiner, A., Hasty, K.A., e Charles, S.T., *Microvasc. Res.*, 55: 29-42, 1998; Pepper, M.S., Montesano, R., Mandroita, S.J., Orci, L. e

25 Vassalli, J.D., *Enzyme Protein*, 49: 138-162, 1996). Em adição, VEGF induz permeabilidade vascular significativa (Dvorak, H.F., Detmar, M., Claffey, K.P., Nagy, J.A., van de Water, L., e Senger, D.R., (*Int. Arch. Allergy Immunol.*, 107: 233-235, 1995; Bates, D.O., Heald, R.I., Curry, F.E. e Williams, B. J. *Physiol. (Lond.)*, 533: 263-272, 2001), promovendo a

formação de uma rede vascular imatura, hiper-permeável que é característica de angiogênese patológica.

Tem sido mostrado que ativação de apenas KDR é suficiente para promover todas as respostas fenotípicas maiores ao VEGF, incluindo proliferação, migração, e sobrevivência de célula endotelial, e a indução de permeabilidade vascular (Meyer, M., Clauss, M., Lepple-Wienhues, A., Waltenberger, J., Augustin, H.G., Ziche, M., Lanz, C., Büttner, M., Rziha, H.-J., e Dehio, C., *EMBO J.*, 18: 363-374, 1999; Zeng, H., Sanyal, S. e Mukhopadhyay, D., *J. Biol. Chem.*, 276: 32714-32719, 2001; Gille, H., Kowalski, J., Li, B., LeCouter, J., Moffat, B, Zioncheck, T.F., Pelletier, N. e Ferrara, N., *J. Biol. Chem.*, 276: 3222-3230, 2001).

ZD6474 é um inibidor potente de VEGF RTK e também possui alguma atividade contra fator de crescimento epidérmico (EGF) RTK. ZD6474 inibe os efeitos de VEGF e é de interesse por causa de seus efeitos antiangiogênicos e/ou de permeabilidade vascular. Angiogênese e/ou um aumento em permeabilidade vascular está presente em uma ampla variedade de estados doentes incluindo câncer (incluindo leucemia, mieloma múltiplo e linfoma), diabetes, psoríase, artrite reumatóide, sarcoma de Kaposi, hemangioma, neuromatias agudas e crônicas, ateroma, restenose arterial, doenças autoimunes, inflamação aguda, formação excessiva de cicatriz e adesões, linfedema, endometriose, sangramento uterino disfuncional e doenças oculares com proliferação de vaso retinal incluindo degeneração macular relacionada com idade. Tem sido mostrado que ZD6474 promove uma atividade antitumoral de amplo espectro em uma variedade de modelos após administração oral uma vez ao dia (Wedge S.R., Ogilvie D.J., Dukes M. et al, *Proc. Am. Assoc. Canc. Res.* 2001; 42: abstract 3126).

WO 98/13354 descreve várias rotas possíveis para preparar compostos de 4-anilino-quinazolina. Contudo, não há descrição específica em WO 98/13354 de um processo para preparar um composto de Fórmula I.

WO 98/10767 também descreve várias rotas possível para preparar compostos de 4-anilino-quinazolina. Contudo, não há descrição específica em WO 98/10767 de um processo para preparar um composto de Fórmula I.

5 WO 01/32651 descreve várias rotas alternativas para preparar um composto de Fórmula I.

A rota que é descrita em Exemplo 2a de WO 01/32651 envolve a reação do composto 4-(4-bromo-2-fluoroanilino)-6-metóxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinazolina com formaldeído aquoso, seguida por
10 ciano-boro-hidreto de sódio em uma mistura de solventes de tetraidrofurano e metanol. O produto é purificado por cromatografia e isolado como a base livre. A base livre é então convertida no sal de hidrocloreto pela reação com cloreto de hidrogênio em uma mistura de solventes de cloreto de metileno e metanol.

15 A rota que é descrita em Exemplo 2b de WO 01/32651 envolve a reação do composto 4-(4-bromo-2-fluoroanilino)-6-metóxi-7-(1-(*terc*-butoxicarbonil)-butóxi-4-ilmetoxi)-quinazolina com formaldeído aquoso em ácido fórmico, seguida pela reação com hidróxido de sódio em água e extração do produto com acetato de etila. O produto está na forma de base
20 livre.

A rota que é descrita em Exemplo 2c de WO 01/32651 envolve a reação do composto 4-cloro-6-metóxi-7-(1-metilpiperidin-4-ilmetoxi)-quinazolina com 4-bromo-2-fluoro-anilina e cloreto de hidrogênio em isopropanol. O produto que é isolado está na forma do sal de hidrocloreto.
25 Em um experimento de NMR, o sal de hidrocloreto é dissolvido em dimetil-sulfóxido e convertido na base livre pela adição de carbonato de sódio sólido. A base livre é então convertida em sal de trifluoroacetato pela adição de ácido trifluoroacético. Em outro experimento, o sal de hidrocloreto é suspenso em cloreto de metileno e lavado com hidrogeno-carbonato de sódio saturado para

proporcionar a base livre.

WO 01/32651 também descreve rotas para preparar os materiais iniciais que são usados em Exemplos 2a, 2b e 2c, tais como os compostos 4-(4-bromo-2-fluoroanilino)-6-metóxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinazolina, 4-(4-bromo-2-fluoroanilino)-6-metóxi-7-(1-(*terc*-butoxicarbonil)-butóxi-4-ilmetoxi)-quinazolina e 4-cloro-6-metóxi-7-(1-metilpiperidin-4-ilmetoxi)-quinazolina. Várias destas rotas são discutidas com mais detalhe abaixo.

As rotas descritas em WO 01/32651 para preparar ZD6474 (como o sal de hidrocloreto ou uma base livre) são também descritas e/ou referidas em publicações relacionadas com terapias de combinação incluindo ZD6474, tais como WO 03/039551, WO 2004/014383, WO 2004/014426, WO 2004/032937, WO 2004/071397 e WO 2005/004870.

As rotas existentes para preparar o composto de Fórmula I são satisfatórias para a síntese de quantidades relativamente pequenas do composto. Contudo, as rotas envolvem síntese linear em vez de convergente, requerendo o uso de múltiplas etapas de purificação e o isolamento de um número substancial de intermediários. Como tal, o rendimento total da síntese não é alto. Há, portanto, uma necessidade de uma síntese mais eficiente do composto de Fórmula I adequada para preparar quantidades grandes daquele composto. Também há uma necessidade de sínteses mais eficientes dos compostos intermediários úteis na síntese do composto de Fórmula I para uso para preparar quantidades maiores daqueles compostos intermediários.

Preferivelmente, as novas sínteses devem minimizar o número de compostos intermediários que necessitam ser isolados e não deve envolver procedimentos de purificação consumidores de tempo e caros. Adicionalmente, as sínteses novas devem formar compostos de qualidade consistentemente alta, em particular de modo a formar um composto de Fórmula I de qualidade alta para satisfazer os requerimentos de pureza alta de

um produto farmacêutico. As sínteses novas também devem usar procedimentos e reagentes que podem ser seguramente utilizados em uma instalação de produção e que atendem às diretrizes ambientais.

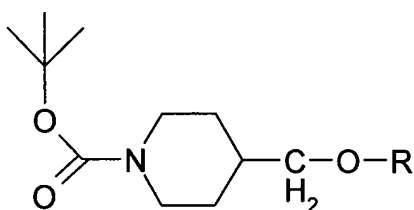
De acordo com a presente invenção, agora proporcionamos processos melhorados para a produção de ZD6474, o composto de Fórmula I.

De acordo com a presente invenção, são também proporcionados processos para a produção de compostos intermediários chave que podem ser usados na produção de ZD6474.

Os processos novos são vantajosos pelo fato de que permitem que sejam preparados compostos de qualidade alta e de rendimento elevado em uma escala maior. Os processos permitem uma redução substancial no número de compostos intermediários que têm que ser isolados e, em geral, são mais convergentes do que as rotas prévias. Tais mudanças proporcionam vantagens significativas de tempo e de custo.

Para evitação de dúvida, o termo “ZD6474” como usado aqui adiante refere-se à base livre de ZD6474, a não ser que seja enunciado de outro modo.

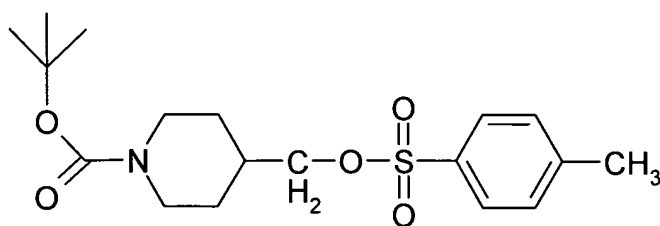
Um intermediário que pode ser usado na preparação de ZD6474 é um composto de Fórmula IIa



IIa

Na qual R é um éster sulfonato adequado tal como mesilato, esilato, besilato ou tosilato.

Em uma outra modalidade o composto de Fórmula IIa é 1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-(4-metil-fenil-sulfonil-óxi-metil)-piperidina, o composto de Fórmula II:



II

Exemplo 2 de WO 01/32651 descreve uma rota para a preparação de um composto de Fórmula II. A rota envolve a reação de 4-piperidina-carboxilato de etila com dicarbonato de di-*terc*-butila em um solvente acetato de etila para proporcionar 4-(1-(*terc*-butoxicarbonil)-piperidina)-carboxilato de etila, que é isolado. O 4-(1-(*terc*-butoxicarbonil)-piperidina)-carboxilato de etila é então reagido com hidreto de alumínio e lítio em tetraidrofurano para proporcionar 1-(*terc*-butoxicarbonil)-4-hidróxi-metilpiperidina, que é isolada. A 1-(*terc*-butoxicarbonil)-4-hidróxi-metilpiperidina é então reagida com 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano e cloreto de tolueno-sulfonila em um solvente *terc*-butil-metil-éter para proporcionar o composto de Fórmula II.

EP-A-0317997 descreve uma rota para a preparação de um composto de Fórmula II. A rota envolve a reação de 4-carbóxi-piperidina (também conhecida como ácido isonipecótico) com carbonato de sódio e dicarbonato de di-*terc*-butila em um solvente água para proporcionar *terc*-butil-éster de ácido 4-carbóxi-piperidina-1-carboxílico, que é isolado. O *terc*-butil-éster de ácido 4-carbóxi-piperidina-1-carboxílico é então reagido com borano em um solvente tetraidrofurano para proporcionar o composto de Fórmula II.

WO 94/27965 descreve uma rota para a preparação de um composto de Fórmula II. A rota envolve a reação de 4-hidróxi-metilpiperidina com dicarbonato de di-*terc*-butila em um solvente tetraidrofurano para proporcionar 4-(hidróxi-metil)-piperidina-1-carboxilato de *terc*-butila, que é isolado como um óleo. A 1-(*terc*-butoxicarbonil)-4-hidróxi-metilpiperidina é então reagida com cloreto de tolueno-sulfonila e piridina para proporcionar o

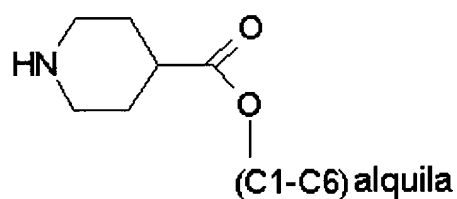
composto de Fórmula II.

As rotas descritas nos documentos da técnica anterior para a preparação de um composto de Fórmula II são satisfatórias para a síntese de quantidades relativamente pequenas do composto. Contudo, todas requerem que cada um dos intermediários sejam isolados, e portanto, incluem múltiplas etapas de isolamento e/ou purificação. Isto resulta em um rendimento total satisfatório do composto de Fórmula II na escala pequena usada. Contudo, as rotas descritas nos documentos da técnica anterior são inadequadas para uso em uma escala de produção porque incluem múltiplas etapas de isolamento e/ou de purificação, que não podem ser conduzidas eficientemente em uma escala de produção. Em particular, as rotas descritas nos documentos da técnica anterior são inadequadas para uso na produção de produto farmacêutico de pureza alta.

Há, portanto, uma necessidade de uma síntese mais eficiente de um composto de Fórmula II adequada para uso para preparar quantidades maiores daquele composto. Preferivelmente, a síntese nova não deve envolver procedimentos de isolamento e/ou de purificação consumidores de tempo e caros. Assim, a síntese nova deve reduzir o número de procedimentos de isolamento e/ou de purificação requeridos, reduzindo deste modo os custos e o tempo da produção. Preferivelmente, a síntese nova deve minimizar o número de solventes e proporcionar a oportunidade para recuperação de solvente. Preferivelmente, a síntese nova também deve proporcionar um método robusto e confiável de isolamento do composto de Fórmula II e consistentemente deve proporcionar composto de Fórmula II de qualidade alta, por exemplo de modo a satisfazer os requerimentos regulatórios para a introdução de materiais iniciais na produção de produtos farmacêuticos.

De acordo com um primeiro aspecto da presente invenção, é proporcionado um processo para a produção de um composto de Fórmula IIa a partir de um composto de 4-piperidina-carboxilato de (C1-C6)alquila de

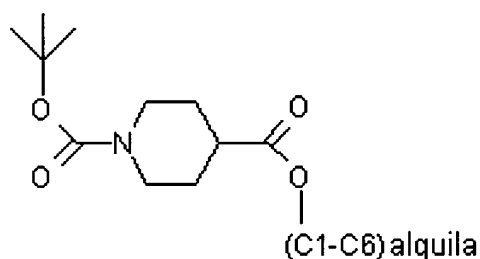
Fórmula III:



III;

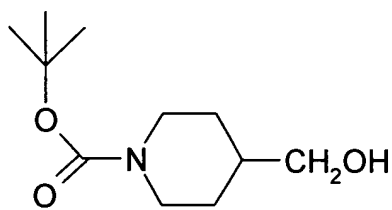
cujo processo compreende as etapas de:

- (a) reagir o composto de 4-piperidina-carboxilato de (C1-C6)alquila de Fórmula III com dicarbonato de di-*terc*-butila na presença de tolueno ou xileno para formar uma primeira mistura compreendendo tolueno ou xileno, *terc*-butanol e um composto de Fórmula IV:



IV;

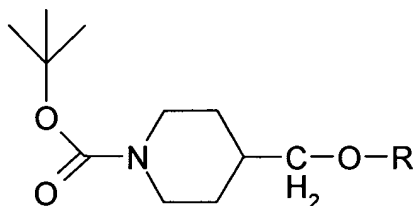
- (b) substancialmente remover o *terc*-butanol da primeira mistura;
- (c) reagir o composto de Fórmula IV com um agente redutor adequado *in situ* na presença de tolueno ou xileno para formar uma segunda mistura compreendendo tolueno, subprodutos de redução incluindo subprodutos álcool e um composto de Fórmula V:



V;

- (d) substancialmente remover os subprodutos álcool da segunda mistura; e
- (e) reagir o composto de Fórmula V com um agente de

sulfonação adequado *in situ* para formar um éster sulfonato na presença de uma base adequada e tolueno para formar o composto de Fórmula IIa.



IIa

na qual R é um éster sulfonato adequado tal como mesilato, esilato, besilato ou tosilato. Em uma modalidade o agente de sulfonação é cloreto de tosila.

Para evitação de dúvida o termo '*in situ*' significa que a reação foi realizada sem isolamento dos reagentes da etapa de processo prévia.

O processo do primeiro aspecto da presente invenção é vantajoso pelo fato de que permite que um composto de Fórmula IIa seja preparado em qualidade alta e com rendimento elevado em uma escala maior. Tipicamente, cada uma das etapas do processo do primeiro aspecto da presente invenção processa-se com rendimento maior do que 95%.

Todas as etapas do processo do primeiro aspecto da presente invenção são conduzidas em tolueno ou xileno como o solvente. Em outra modalidade todas as etapas do primeiro aspecto da presente invenção são conduzidas em tolueno. Isto permite que o processo seja conduzido como um processo contínuo sem isolamento e/ou purificação dos compostos intermediários de Fórmulas IV e V. Isto reduz significativamente o tempo e o custo de produção do composto de Fórmula IIa em uma escala maior. O uso de um solvente único tal como tolueno ou xileno também pode permitir o reciclo de solvente, que aumenta a eficiência do processo e proporciona benefícios ambientais. O uso de tolueno ou xileno como o solvente também permite a remoção eficiente e conveniente de subprodutos da reação (tais como alcoóis), por exemplo por destilação. A presença de tais subprodutos da reação poderia acarretar impurezas no composto de Fórmula IIa se não

removidos no momento apropriado.

Adicionalmente, o uso de tolueno ou xileno como o solvente no processo do primeiro aspecto da presente invenção permite o isolamento conveniente do composto de Fórmula IIa por cristalização. O composto de Fórmula IIa pode, por exemplo, ser isolado com pureza maior do que 99,5% por cristalização diretamente da mistura de reação sem a necessidade de purificação adicional. Isto é vantajoso, por exemplo quando o composto de Fórmula IIa é para ser introduzido em um estágio posterior na produção de um produto farmacêutico, por exemplo um composto de Fórmula I, porque minimiza o risco de impurezas serem introduzidas no produto farmacêutico.

Etapa (a) do processo usa um composto de 4-piperidina-carboxilato de (C1-C6)alquila de Fórmula III, particularmente um composto de 4-piperidina-carboxilato de (C1-C4)-alquila de Fórmula III. Em particular, um composto de 4-piperidina-carboxilato de (C1-C6)alquila de Fórmula III adequado que pode ser usado em etapa (a) pode, por exemplo, ser 4-piperidina-carboxilato de etila. Outro nome para 4-piperidina-carboxilato de etila é isonipecotato de etila.

A reação de etapa (a) é realizada em uma temperatura dentro da faixa, por exemplo, de 0 a 45°C, convenientemente dentro da faixa de 15 a 35°C, mais convenientemente dentro da faixa de 25 a 30°C.

Os compostos de 4-piperidina-carboxilato de (C1-C6)alquila de Fórmula III e o material de partida dicarbonato de di-*terc*-butila usados em etapa (a) do processo estão comercialmente disponíveis ou podem ser preparados usando métodos convencionais. Por exemplo, os compostos de 4-piperidina-carboxilato de (C1-C6)alquila de Fórmula III podem ser preparados como descrito em pedido de patente japonesa de número JP 03002162 A2.

O *terc*-butanol que é formado em etapa (a) é um subproduto da reação entre o composto de 4-piperidina-carboxilato de (C1-C6)alquila de

Fórmula III e o dicarbonato de di-*terc*-butila. No processo da presente invenção, este subproduto é fácil e convenientemente substancialmente removido da mistura reacional, por exemplo por destilação em etapa (b).

É vantajoso substancialmente remover o subproduto *terc*-butanol da mistura reacional, por exemplo por destilação em etapa (b) porque qualquer subproduto *terc*-butanol que não é removido provavelmente reagirá com o agente redutor em etapa (c), reduzindo deste modo a quantidade de agente redutor disponível para a reação desejada com o composto de Fórmula IV. Assim, remoção do subproduto *terc*-butanol em etapa (b) permite a estequiometria correta dos reagentes em etapa (c) do processo e, portanto, uma reação mais eficiente naquela etapa. Isto por sua vez proporciona um rendimento alto e uma pureza elevada do composto de Fórmula V em etapa (c).

O termo “substancialmente removido” significa para nós que pelo menos 85% do subproduto *terc*-butanol que é formado em etapa (a) é removido, por exemplo por destilação. Tipicamente, a destilação é conduzida até que uma temperatura interna dentro da faixa de entre 102 e 112°C seja alcançada. A destilação em etapa (b) é convenientemente conduzida em pressão quer atmosférica quer parcialmente reduzida.

Agentes redutores adequados para uso em etapa (c) incluem hidreto de bis(2-metóxi-etóxi)-alumínio e sódio, hidreto de alumínio e lítio e hidreto de diisobutil-alumínio. Mais particularmente, o agente redutor usado em etapa (c) é hidreto de bis(2-metóxi-etóxi)-alumínio e sódio.

A reação de etapa (c) é realizada em uma temperatura dentro da faixa, por exemplo, de 20 a 55°C, convenientemente dentro da faixa de 30 a 50°C, mais convenientemente dentro da faixa de 35 a 45°C.

Como a pessoa experiente na técnica reconhecerá, a reação de etapa (c) tipicamente proporciona subprodutos de redução em adição ao composto de Fórmula V desejado. Os subprodutos de redução incluem

subprodutos álcool. Os subprodutos álcool originam-se da porção -O-(C1-C6)-alquila do grupo éster no composto de Fórmula IV e podem também se originar do agente redutor. Por exemplo, quando o composto de Fórmula IV é 4-(1-terc-butoxicarbonil)-piperidina)-carboxilato de etila e o agente redutor usado em etapa (c) é hidreto de bis(2-metóxi-etóxi)-alumínio e sódio, subprodutos de redução típicos incluem sais de alumínio e subprodutos álcool tais como etanol e 2-metóxi-etanol. Os subprodutos álcool são fácil e convenientemente substancialmente removidos da mistura reacional por exemplo por destilação em etapa (d).

10 É vantajoso substancialmente remover os subprodutos álcool em etapa (d) porque quaisquer subprodutos que não são removidos provavelmente reagirão com o agente de sulfonação em etapa (e), criando deste modo impurezas que poderiam contaminar o produto desejado e reduzir a quantidade de agente de sulfonação disponível para a reação desejada com o composto de Fórmula V. Assim, remoção de subprodutos álcool permite a estequiometria correta dos reagentes em etapa (e) do processo e, portanto, uma reação mais eficiente naquela etapa. Isto por sua vez proporciona um rendimento alto e uma pureza elevada do composto de Fórmula II em etapa (e).

20 O termo “substancialmente removido” significa para nós que pelo menos 98% dos subprodutos álcool que são formados em etapa (c) são removidos por exemplo por destilação. Tipicamente, a destilação é conduzida até que uma temperatura interna dentro da faixa de entre 102°C e 112°C seja alcançada. A destilação em etapa (d) é convenientemente conduzida em pressão quer atmosférica quer parcialmente reduzida.

25 A destilação em etapa (d) também tipicamente substancialmente remove qualquer água que esteja presente. Isto de novo permite a estequiometria correta dos reagentes em etapa (e) do processo porque qualquer água que não é removida provavelmente reagirá com o

agente de sulfonação em etapa (e), reduzindo deste modo a quantidade do agente de sulfonação disponível para a reação desejada com o composto de Fórmula V. O termo “substancialmente removido” significa para nós que menos do que 20% em mol de água permanece após a destilação.

5 Como a pessoa experiente na técnica reconhecerá, é tipicamente necessário extinguir a reação da mistura reacional em etapa (c) para remover qualquer agente redutor não reagido que esteja presente antes da reação em etapa (e) ser conduzida. Tipicamente, a etapa de extinção da reação também remove um pouco dos subprodutos de redução listados acima, por
10 exemplo os sais de alumínio e um pouco dos, mas não todos, os subprodutos álcool. Agentes de extinção adequados podem ser em geral escolhidos de qualquer agente que está descrito na literatura e/ou que é conhecido pela pessoa experiente. Por exemplo, quando o agente redutor usado em etapa (c) for hidreto de bis(2-metóxi-etóxi)-alumínio e sódio, o agente de extinção
15 tipicamente poderá ser uma solução aquosa de tartarato de sódio e potássio (também conhecido como sal de Rochelle). Tipicamente, a fase aquosa resultante (contendo o agente redutor extinto) é então removida por separação. A etapa de extinção é conduzida antes da destilação em etapa (d).

20 Uma base adequada para uso em etapa (e) uma base amina terciária, por exemplo trietilenodiamina.

A reação de etapa (e) é realizada em uma temperatura dentro da faixa, por exemplo, de 15 a 45°C, mais convenientemente dentro da faixa de 25 a 35°C.

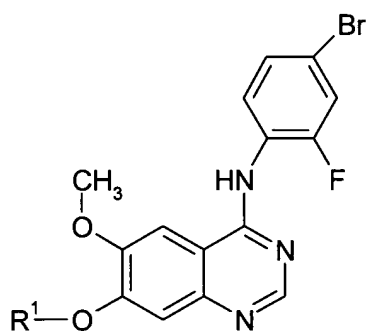
25 Como a pessoa experiente na técnica reconhecerá, é tipicamente necessário extinguir a reação da mistura reacional em etapa (e) para remover qualquer agente de sulfonação não reagido que esteja presente. Agentes de extinção adequados podem em geral ser escolhidos de qualquer agente que está descrito na literatura e/ou que é conhecido pela pessoa experiente. Por exemplo, um agente de extinção adequado pode ser uma base

tal como hidróxido de sódio ou carbonato de potássio.

Em um aspecto, o processo para a produção de um composto de Fórmula II pode adicionalmente incluir a etapa (f) de isolar e/ou purificar o composto de Fórmula II. A etapa (f) pode compreender muitas etapas adequadas ou procedimentos apropriados para isolar o produto desejado que estão descritos na literatura e/ou que são conhecidos pela pessoa experiente. Etapas particulares que seriam utilizadas proporcionam produto de qualidade alta e de pureza elevada.

Por exemplo, a etapa (f) pode compreender as etapas de lavar o composto de Fórmula II com água e/ou ácido cítrico aquoso. A etapa (f) pode, por exemplo, também compreender cristalização um sistema de solventes adequado. Um exemplo de um sistema de solventes adequado é um sistema de solventes compreendendo tolueno e iso-hexano, que proporciona um composto de Fórmula II em uma pureza alta, tipicamente em uma pureza maior do que 98%, convenientemente maior do que 99,5%, e em um rendimento alto, tipicamente em um rendimento de maior do que 80%, convenientemente maior do que 85%. Como uma pessoa experiente reconhecerá, a etapa (f) pode também compreender a etapa de ciclar temperatura (também referida como “maturação de Östwald”) o composto de Fórmula II, de modo a melhorar a forma física do produto, se necessário.

Outro intermediário chave que pode ser usado na preparação de ZD6474 é um derivado protegido de 7-hidróxi-4-(4-bromo-2-fluoroanilino)-6-metoxiquinazolina, o composto de Fórmula VI:



VI

na qual R¹ é um grupo protetor lábil de ácido, tal como benzila, benzila substituída, terc-butila, alila ou metóxi-etóxi-metila.

Exemplo 2 de WO 01/32651 e Exemplo 24 de WO 97/32856 descrevem cada um uma rota para a preparação de um sal de hidrocloreto de um composto de Fórmula VI na qual R¹ é benzila. A rota envolve a reação de um sal de hidrocloreto de 7-benzil-óxi-4-cloro-6-metoxiquinazolina com 4-bromo-2-fluoro-anilina em um solvente 2-propanol para proporcionar o sal de hidrocloreto do composto de Fórmula VI, que é isolado. É enunciado em Exemplo 2 de WO 01/32651 que o sal de hidrocloreto de 7-benzil-óxi-4-cloro-6-metoxiquinazolina é preparado de acordo com o Exemplo 1 de WO 97/22596. Em Exemplo 1 de WO 97/22596, o sal de hidrocloreto de 7-benzil-óxi-4-cloro-6-metoxiquinazolina é preparado pela reação de 7-benzil-óxi-6-metóxi-3,4-di-hidro-quinazolin-4-ona com cloreto de tionila em um solvente *N,N*-dimetil-formamida. O mesmo processo para a preparação do sal de hidrocloreto de 7-benzil-óxi-4-cloro-6-metoxiquinazolina é descrito em Exemplo 4 de WO 97/32856.

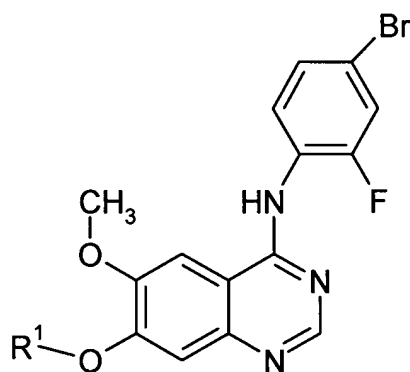
WO 98/10767 descreve uma rota para a preparação de compostos de 4-anilino-quinazolina 6,7-dissubstituídos. A rota envolve a reação de um composto de 4-anilino-quinazolina 6,7-dissubstituído com um agente de cloração e um catalisador na ausência de um solvente ou com um agente de cloração na presença de um agente aprisionador para proporcionar um composto de 4-cloro-quinazolina 6,7-dissubstituído. O composto de 4-cloro-quinazolina 6,7-dissubstituído é então reagido com um composto de anilina dissubstituído, opcionalmente na presença de uma base adequada, para proporcionar um sal de hidrocloreto de o composto de 4-anilino-quinazolina 6,7-dissubstituído, que pode então ser convertido em uma base livre. Não há descrição em WO 98/10767 de 7-benzil-óxi-4-(4-bromo-2-fluoroanilino)-6-metoxiquinazolina ou de um processo para a sua preparação.

As rotas descritas nos documentos da técnica anterior para a

preparação de um composto de Fórmula VI são satisfatórias para a síntese de quantidades relativamente pequenas do composto. Contudo, todas requerem o isolamento e/ou a purificação de compostos intermediários. Isto resulta em um rendimento total satisfatório, mas não alto do composto de Fórmula VI.

5 Há, portanto, uma necessidade de uma síntese mais eficiente de um composto de Fórmula VI adequado para uso para preparar quantidades maiores daquele composto. Preferivelmente, a síntese nova não deve envolver procedimentos de isolamento e/ou de purificação consumidores de tempo e caros. Assim, a síntese nova deve reduzir o número de procedimentos de
 10 isolamento e/ou de purificação requeridos, reduzindo deste modo os custos e o tempo de produção. A síntese nova também deve permitir o isolamento efetivo do composto de Fórmula VI em uma forma cristalina em rendimento e pureza elevados, cuja forma cristalina deve ter características de filtração boas.

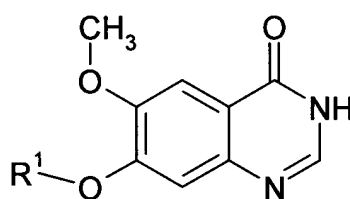
15 De acordo com um segundo aspecto da presente invenção, é proporcionado um processo para a produção de um composto de Fórmula VI:



VI

na qual R¹ é um grupo protetor lábil de ácido;

a partir de um composto de Fórmula VII:



VII

cujo processo compreende as etapas de:

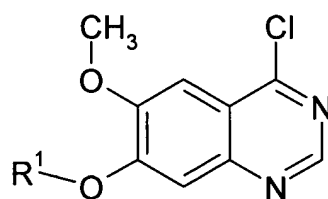
(g) reagir o composto de Fórmula VII com um agente de cloração adequado na presença de uma base adequada e um solvente adequado, na qual a reação é realizada por:

5 (g-1) adição de uma mistura do composto de Fórmula VII e a base no solvente em uma mistura de agente de cloração no solvente em uma temperatura dentro da faixa de 60 a 110°C, convenientemente 60 a 80°C durante um período de cerca de 60 minutos; ou

10 (g-2) adição do agente de cloração em uma mistura do composto de Fórmula VII e a base no solvente na temperatura ambiente durante um período de cerca de 15 minutos e então aquecimento da mistura reacional durante um período de cerca de 90 minutos para uma temperatura dentro da faixa de 70 a 90°C e agitação da mistura reacional naquela temperatura por cerca de 1 hora; ou

15 (g-3) adição do agente de cloração em uma mistura do composto de Fórmula VII e a base no solvente em uma temperatura dentro da faixa de 60 a 110°C, convenientemente 70 a 90°C durante um período de cerca de 15 minutos,

para formar um composto de Fórmula VIII:



VIII; e

20 (h) reagir o composto de Fórmula VIII com 4-bromo-2-fluoro-anilina *in situ* na presença do solvente usado em etapa (g) para formar um sal de hidrocloreto do composto de Fórmula VI;

25 e depois o composto de Fórmula VI obtido na forma do sal de hidrocloreto pode ser convertido na base livre ou na forma de um sal alternativo, se necessário.

O termo 'grupo protetor lábil de ácido' refere-se aos grupos que são prontamente removidos sob condições ácidas. Métodos adequados para proteção são aqueles conhecidos por aquelas pessoas experientes na técnica. Grupos protetores convencionais podem ser usados de acordo com a prática padrão (para ilustração veja T.W. Green, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley e Sons, 1991). Grupos protetores adequados em R¹ incluem benzila, benzila substituída (por exemplo C₁₋₄alcóxi-benzila e C₁₋₄alquil-benzila), *terc*-butila, 1, 1-dimetil-1-etil-metila, alila, alila substituída (tal como C₁₋₄alquil-alila) ou metóxi-etóxi-metila. Em outra modalidade R¹ é benzila.

O processo do segundo aspecto da invenção é vantajoso pelo fato de que permite que um composto de Fórmula VI seja preparado em pureza alta e rendimento elevado em uma escala maior. Tipicamente, cada uma das etapas do processo do segundo aspecto da presente invenção processa-se em um rendimento maior do que 90%.

Um solvente adequado para etapa (g) é selecionado de um aril-alquil-éter, tal como anisol, um dialquil-éter tal como 1,2-dimetil-éter, um benzeno halo-substituído tal como cloro-benzeno ou trifluoro-tolueno ou um benzeno alquil-substituído tal como xileno, etil-benzeno ou tolueno. Em uma modalidade da invenção o solvente para etapa (g) é anisol ou tolueno. Em outra modalidade da invenção o solvente para etapa (g) é tolueno.

Etapas (g) e (h) são ambas conduzidas no mesmo solvente, cujo solvente é selecionado de um solvente adequado como descrito acima. Isto permite que o processo seja conduzido como um processo contínuo sem isolamento e/ou purificação do composto intermediário de Fórmula VIII. Isto reduz significativamente o tempo e o custo de produção do composto de Fórmula VI em uma escala maior. Adicionalmente, o uso de um solvente único pode permitir o reciclo de solvente, que aumenta a eficiência do processo e proporciona benefícios ambientais. O uso de tolueno ou anisol

como um solvente de reação é vantajoso porque estes solventes minimizam a formação de subprodutos que podem ser derivados por dimerização do composto de Fórmula VII, como discutido acima. A escolha de solvente também permite o isolamento fácil e conveniente do composto de Fórmula VI. Por exemplo, quando a mistura reacional é esfriada para a temperatura ambiente, o composto de Fórmula VI tipicamente forma um sólido, cujo sólido pode ser então coletado por qualquer método convencional.

O modo de adição dos reagentes em etapa (g) (i.e. como escrito em etapas (g-1), (g-2) e (g-3)) é vantajoso porque minimiza a formação de subprodutos/impurezas naquela etapa. Tipicamente, quaisquer tais subprodutos/impurezas são predominantemente formados por dimerização do composto de Fórmula VII. Redução da formação de subprodutos/impurezas permite que o composto intermediário de Fórmula VIII produzido em etapa (g) possa ser usado em etapa (h) sem isolamento e/ou purificação. Redução da formação de subprodutos/impurezas em etapa (g) também permite a estequiometria correta dos reagentes em etapa (h) do processo e, portanto, uma reação mais eficiente naquela etapa. Isto por sua vez proporciona um rendimento alto e uma pureza elevada do composto de Fórmula VI em etapa (h).

Em um aspecto da invenção, etapas (g) e (h) são ambas conduzidas em tolueno como o solvente. Em outro aspecto da invenção, etapas (g) e (h) são ambas conduzidas em anisol como o solvente. Em ainda outro aspecto da invenção, etapas (g) e (h) são conduzidas em uma mistura de solventes de tolueno e anisol.

Um agente de cloração adequado para uso em etapa (g) é oxiclóreto de fósforo. Tipicamente, em etapa (g), um excesso molar de agente de cloração é usado em relação ao composto de Fórmula VII. Por exemplo, um excesso molar dentro da faixa de 1,3 a 2,0, convenientemente dentro da faixa de 1,7 a 1,8, pode ser usado.

Uma base adequada para uso em etapa (g) é uma base selecionada de trietil-amina e *N,N*-diisopropil-etil-amina. Em particular, a base é *N,N*-diisopropil-etil-amina. O uso de *N,N*-diisopropil-etil-amina como a base em etapa (g) é vantajoso porque minimiza a formação de subprodutos que podem ser derivados por dimerização do composto de Fórmula VII, como discutido acima (por exemplo em comparação com o uso de trietil-amina como a base em etapa (g)). Adição de uma fonte de cloreto na mistura reacional (tal como, por exemplo, hidrocloreto de trietil-amina) pode também reduzir a formação de tais subprodutos.

10 Em etapa (g-1), a reação é realizada em uma temperatura dentro da faixa de 60 a 110°C, convenientemente 60 a 80°C, convenientemente dentro da faixa de 65 a 80°C, mais convenientemente dentro da faixa de 70 a 75°C.

15 Em etapa (g-2), a adição de reagentes é realizada na temperatura ambiente. O termo “temperatura ambiente” significa para nós uma temperatura dentro da faixa de 10 a 30°C, especialmente uma temperatura dentro da faixa de 15 a 25°C, mais especialmente uma temperatura de cerca de 20°C. A mistura reacional é então aquecida para uma temperatura dentro da faixa de 70 a 90°C, convenientemente dentro da faixa de 75 a 85°C, mais convenientemente dentro da faixa de 80 a 85°C.

20 Em etapa (g-3), a reação é realizada em uma temperatura dentro da faixa de 60 a 110°C, convenientemente 70 a 90°C, convenientemente dentro da faixa de 75 a 85°C, mais convenientemente dentro da faixa de 80 a 85°C.

25 Em etapa (g), o termo “de cerca de” é usado nas expressões “de cerca de 60 minutos”, “de cerca de 15 minutos”, “de cerca de 90 minutos” e “de cerca de 1 hora” para indicar que os períodos de tempo citados não devem ser entendidos como sendo valores absolutos porque, como será reconhecido por aquelas pessoas experientes na técnica, os períodos de tempo

podem variar ligeiramente. Por exemplo, os períodos de tempo indicados podem variar em $\pm 50\%$, particularmente em $\pm 15\%$, particularmente em $\pm 10\%$ dos valores indicados em etapa (g).

Como a pessoa experiente na técnica reconhecerá, em etapa (g), a mistura do composto de Fórmula VII e a base em um solvente adequado tipicamente tomará a forma de uma suspensão. A mistura de agente de cloração em um solvente selecionado de tolueno e anisol tipicamente tomará a forma de uma solução. Contudo, numerosos fatores podem fazer com que estas formas variem. Tais fatores podem incluir, por exemplo, a quantidade de cada um dos reagentes adicionada no solvente, a base e o agente de cloração particular selecionados para uso em etapa (g) e/ou a temperatura selecionada para uso em etapa (g).

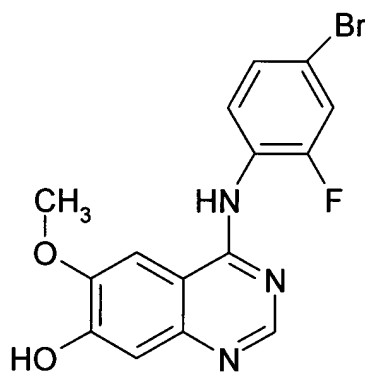
A reação de etapa (h) é realizada em uma temperatura dentro da faixa de 60 a 85°C, convenientemente dentro da faixa de 65 a 80°C, mais convenientemente dentro da faixa de 70 a 75°C.

Em um aspecto da invenção, após a etapa (h) do processo, o composto de Fórmula VI é usado diretamente em outro processo (por exemplo, em um processo para produção de 7-hidróxi-4-(4-bromo-2-fluoroanilino)-6-metoxiquinazolina como discutido abaixo). Em outro aspecto da invenção, após a etapa (h) do processo, o composto de Fórmula VI é isolado e/ou purificado, por exemplo antes de armazenagem, manuseio e/ou de outra reação. Portanto, em um aspecto da invenção, o processo para produção de um composto de Fórmula VI adicionalmente inclui a etapa (i) de isolar o composto de Fórmula VI. A etapa (i) pode compreender muitas etapas adequadas ou procedimentos apropriados para isolar o produto desejado que estão descritos na literatura e/ou que são conhecidos pela pessoa experiente. Etapas particulares que seriam utilizadas proporcionam produto de qualidade alta e de pureza elevada. A mistura reacional pode ser esfriada para temperatura ambiente, em cuja temperatura o composto de Fórmula VI

tipicamente forma um sólido, e o sólido assim formado pode ser coletado por qualquer método convencional, por exemplo por filtração.

Tanto o composto de Fórmula VII e quanto o material de partida 4-bromo-2-fluoro-anilina estão comercialmente disponíveis ou podem ser preparados usando métodos convencionais. Por exemplo o composto de
5 Fórmula VII, na qual R¹ é benzila, pode ser preparado como escrito em exemplo 2 abaixo, preparação de materiais iniciais.

Outro intermediário chave que pode ser usado na preparação de ZD6474 é 7-hidróxi-4-(4-bromo-2-fluoroanilino)-6-metoxiquinazolina, o
10 composto de Fórmula IX:



IX

Exemplo 2 de WO 01/32651 e Exemplo 24 de WO 97/32856 descrevem cada um uma rota para a preparação de um sal de hidrocloreto de um composto de Fórmula IX. A rota envolve a reação de um sal de hidrocloreto de 7-benzil-óxi-4-(4-bromo-2-fluoroanilino)-6-
15 metoxiquinazolina com ácido trifluoroacético para proporcionar o composto de Fórmula IX.

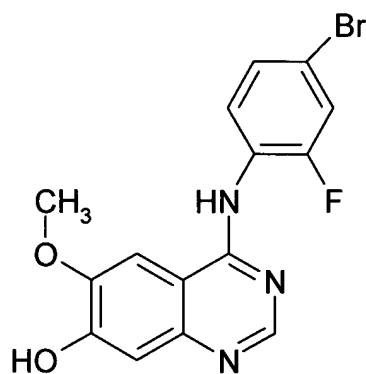
Como discutido acima, WO 98/10767 descreve uma rota para a preparação de compostos de 4-anilino-quinazolina 6,7-dissubstituídos. Não há descrição em WO 98/10767 de 7-hidróxi-4-(4-bromo-2-fluoroanilino)-6-
20 metoxiquinazolina ou de um processo para a sua preparação.

As rotas descritas nos documentos da técnica anterior para a preparação de um composto de Fórmula IX são satisfatórias para a síntese de

quantidades relativamente pequenas do composto. Contudo, todas requerem o isolamento e/ou a purificação de compostos intermediários. Isto resulta em um rendimento total satisfatório, mas não alto do composto de Fórmula IX.

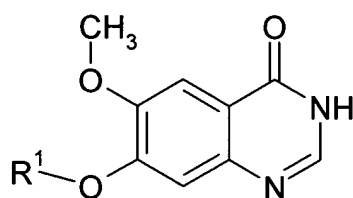
Há, portanto, uma necessidade de uma síntese mais eficiente do composto de Fórmula IX adequado para uso para preparar quantidades maiores daquele composto. Preferivelmente, a síntese nova não deve envolver procedimentos de purificação consumidores de tempo e caros. Assim, a síntese nova deve reduzir o número de procedimentos de isolamento e/ou de purificação requeridos, reduzindo deste modo os custos e o tempo de produção. Preferivelmente, a síntese nova deve minimizar o número de solventes usados em todo processo, que melhora o desempenho ambiental e proporciona a oportunidade para a recuperação de solvente. A síntese nova também deve permitir a cristalização efetiva do composto de Fórmula IX em uma forma cristalina com características de filtração boas e em rendimento e pureza elevados.

De acordo com um terceiro aspecto da presente invenção, é proporcionado um processo para a produção de 7-hidróxi-4-(4-bromo-2-fluoroanilino)-6-metoxiquinazolina, um composto de Fórmula IX:



IX

a partir de um composto de Fórmula VII:



VII

cujo processo compreende as etapas de:

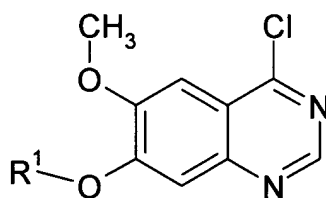
(g) reagir o composto de Fórmula VII com um agente de cloração adequado na presença de uma base adequada e um solvente adequado, na qual a reação é realizada por:

5 (g-1) adição de uma mistura do composto de Fórmula VII e a base no solvente em uma mistura de agente de cloração no solvente em uma temperatura dentro da faixa de 60 a 110°C, convenientemente 60 a 80°C durante um período de cerca de 60 minutos; ou

10 (g-2) adição do agente de cloração em uma mistura do composto de Fórmula VII e a base no solvente na temperatura ambiente durante um período de cerca de 15 minutos e então aquecimento da mistura reacional durante um período de cerca de 90 minutos para uma temperatura dentro da faixa de 70 a 90°C e agitação da mistura reacional naquela temperatura por cerca de 1 hora; ou

15 (g-3) adição do agente de cloração em uma mistura do composto de Fórmula VII e a base no solvente em uma temperatura dentro da faixa de 60 a 110°C, convenientemente 70 a 90°C durante um período de cerca de 15 minutos,

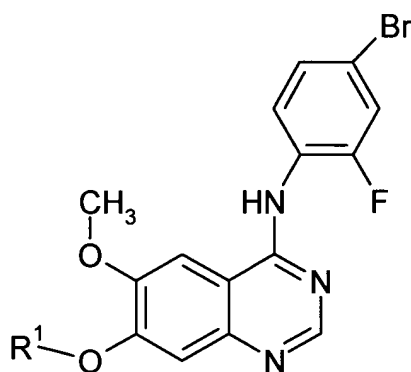
para formar um composto de Fórmula VIII:



VIII;

20 (h) reagir o composto de Fórmula VIII com 4-bromo-2-fluoro-anilina *in situ* na presença do solvente usado em etapa (g) para formar um

composto de Fórmula VI;



VI; e

(j) remover R¹ do composto de Fórmula VI *in situ* na presença do solvente usado em etapas (g) e (h) para formar o composto de Fórmula IX ou um seu sal;

5 e depois o composto de Fórmula IX obtido na forma da base livre pode ser convertido na forma de sal e o composto de Fórmula IX obtido na forma de um sal pode ser convertido na base livre ou na forma de um sal alternativo, se necessário.

10 O processo do terceiro aspecto da invenção é vantajoso pelo fato de que permite que o composto de Fórmula IX seja preparado em pureza alta e rendimento elevado em uma escala maior. Tipicamente, cada uma das etapas do processo do terceiro aspecto da presente invenção processa-se em um rendimento de pelo menos 95%. Tipicamente, o processo do terceiro aspecto da presente invenção produz o composto de Fórmula IX em
15 rendimento de pelo menos 85%.

20 Etapas (g), (h) e (j) são todas conduzidas no mesmo solvente, cujo solvente é selecionado de um aril-alquil-éter, tal como anisol, um dialquil-éter tal como 1,2-dimetil-éter, um benzeno halo-substituído tal como cloro-benzeno ou trifluoro-tolueno ou um benzeno alquil-substituído tal como xileno, etil-benzeno ou tolueno. Em uma modalidade da invenção o solvente para etapa (g), (h) e (j) é anisol ou tolueno. Em outra modalidade da invenção o solvente para etapa (g), (h) e (j) é tolueno. Isto permite que o processo seja

conduzido como um processo contínuo sem isolamento e/ou purificação dos compostos intermediários de Fórmulas VIII e VI. Isto reduz significativamente o tempo e o custo de produção do composto de Fórmula IX em uma escala maior. O uso de um solvente único pode permitir o reciclo de solvente, que aumenta a eficiência do processo e proporciona benefícios ambientais. O uso destes solventes como um solvente de reação é vantajoso porque estes solventes minimizam a formação de subprodutos que podem ser derivados por dimerização do composto de Fórmula VII, como discutido acima. A escolha de solvente também permite o isolamento fácil e conveniente do composto de Fórmula VI. Por exemplo, quando a mistura reacional é esfriada para a temperatura ambiente, o composto de Fórmula VI tipicamente forma um sólido, que pode então ser coletado por qualquer método convencional.

Como discutido acima, o modo de adição dos reagentes em etapa (g) (i.e. como escrito em etapas (g-1), (g-2) e (g-3)) é vantajoso porque minimiza a formação de subprodutos/impurezas naquela etapa (cujos subprodutos/impurezas tipicamente são predominantemente formados por dimerização do composto de Fórmula VII). Isto permite que o composto intermediário de Fórmula VIII produzido em etapa (g) ser usado em etapa (h) sem isolamento e/ou purificação. Redução da formação de subprodutos/impurezas em etapa (g) permite a estequiometria correta dos reagentes em etapa (h) do processo e, portanto, uma reação mais eficiente naquela etapa. Isto por sua vez proporciona um rendimento alto e uma pureza elevada do composto de Fórmula VI em etapa (h).

Em um aspecto da invenção, etapas (g), (h) e (j) são todas conduzidas em tolueno como o solvente. O uso de tolueno como o solvente em etapa (j) na qual R^1 é benzila é vantajoso porque o tolueno atua para capturar o cátion benzila que é gerado durante a reação de desproteção. Isto ajuda na redução de impurezas benziladas que potencialmente podem ser

formadas em etapa (j) do processo. Tolueno também proporciona uma cristalização mais robusta de composto IX e uma forma cristalina de composto IX com características de filtração superiores.

5 Em outro aspecto da invenção, etapas (g), (h) e (j) são todas conduzidas em um solvente único tal como anisol cloro-benzeno, trifluorotolueno, xileno ou etil-benzeno.

Um agente de cloração adequado para uso em etapa (g) é oxiclureto de fósforo. Tipicamente, em etapa (g), um excesso molar de agente de cloração é usado em relação ao composto de Fórmula VII. Por exemplo,
10 um excesso molar dentro da faixa de 1,3 a 2,0, convenientemente dentro da faixa de 1,7 a 1,8, pode ser usado.

Uma base adequada para uso em etapa (g) é uma base selecionada de trietil-amina, tripropil-amina e *N,N*-diisopropil-etil-amina. Em particular, a base é trietil-amina. O uso de trietil-amina como a base em etapa
15 (g) é vantajoso porque permite uma cristalização mais robusta de composto IX e uma forma cristalina de composto IX com características de filtração superiores.

Em etapa (g-1), a reação é realizada em uma temperatura dentro da faixa de 60 a 110°C, convenientemente 60 a 80°C,
20 convenientemente dentro da faixa de 65 a 75°C, mais convenientemente dentro da faixa de 70 a 75°C.

Em etapa (g-2), a adição de reagentes é realizada na temperatura ambiente. O termo “temperatura ambiente” significa para nós uma temperatura dentro da faixa de 10 a 30°C, especialmente uma
25 temperatura dentro da faixa de 15 a 25°C, mais especialmente uma temperatura de cerca de 20°C. A mistura reacional é então aquecida para uma temperatura dentro da faixa de 70 a 90°C, convenientemente dentro da faixa de 75 a 85°C, mais convenientemente dentro da faixa de 80 a 85°C.

Em etapa (g-3), a reação é realizada em uma temperatura

dentro da faixa de 60 a 110°C, convenientemente 70 a 90°C, convenientemente dentro da faixa de 75 a 85°C, mais convenientemente dentro da faixa de 80 a 85°C.

Em etapa (g), o termo “de cerca de” é usado nas expressões “de cerca de 60 minutos”, “de cerca de 15 minutos”, “de cerca de 90 minutos e “de cerca de 1 hora” para indicar que os períodos de tempo citados não devem ser entendidos como sendo valores absolutos porque, como será reconhecido por aquelas pessoas experientes na técnica, os períodos de tempo podem variar ligeiramente. Por exemplo, os períodos de tempo indicados podem variar em $\pm 50\%$, particularmente $\pm 15\%$, particularmente em $\pm 10\%$ dos valores indicados em etapa (g).

Como a pessoa experiente na técnica reconhecerá, em etapa (g), a mistura do composto de Fórmula VII e a base em um solvente adequado tipicamente tomará a forma de uma suspensão. A mistura de agente de cloração em um solvente selecionado de tolueno e anisol tipicamente tomará a forma de uma solução. Contudo, numerosos fatores podem fazer com que estas formas variem. Tais fatores podem incluir, por exemplo, a quantidade de cada um dos reagentes adicionada no solvente e a base e o agente de cloração particular selecionados para uso em etapa (g).

A reação de etapa (h) é realizada em uma temperatura dentro da faixa de 60 a 90°C, convenientemente 60 a 85°C, convenientemente dentro da faixa de 65 a 80°C, mais convenientemente dentro da faixa de 70 a 75°C.

Neste aspecto da invenção, após a produção do composto de Fórmula VI em etapa (h), o composto é usado diretamente em etapa (j) para produzir um composto de Fórmula IX. Em outras palavras, o composto de Fórmula VI não é isolado como tal mas é usado com uma solução ou lama em um solvente selecionado de um aril-alquil-éter, tal como anisol, um dialquil-éter tal como 1,2-dimetóxi-etano, um benzeno halo-substituído tal como cloro-benzeno ou trifluoro-tolueno ou um benzeno alquil-substituído tal como

xileno, etil-benzeno ou tolueno. Em uma modalidade da invenção o solvente para etapa (j) é anisol ou tolueno. Em outra modalidade da invenção o solvente para etapa (j) é tolueno. Deste modo, o composto de Fórmula IX pode ser produzido a partir de um composto de Fórmula VII em um procedimento de um pote.

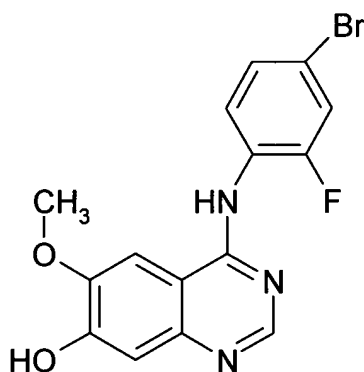
Um método adequado de remover o grupo protetor lábil de ácido *in situ* em etapa (j) é pela reação com um ácido, tal como ácido trifluoroacético. Opcionalmente, um segundo ácido (tal como cloreto de hidrogênio ou brometo de hidrogênio) pode ser usado em adição ao, ou como um substituinte do, ácido trifluoroacético. Quando um ácido é usado para remover R¹ em etapa (j), então o composto de Fórmula IX é obtido na forma de um sal. O uso de ácido trifluoroacético em etapa (j) é vantajoso porque permite isolamento fácil do composto de Fórmula IX, por exemplo por cristalização do ácido trifluoroacético pela adição de água e esfriamento ou pela adição de base aquosa de metal alcalino tal como hidróxido de potássio, hidróxido de sódio, acetato de sódio, acetato de potássio, mais preferivelmente hidróxido de potássio seguido por água e esfriamento. o sólido cristalino assim formado pode ser coletado por qualquer método convencional, por exemplo por filtração.

A reação de etapa (j) é realizada em uma temperatura dentro da faixa de 60 a 90°C, convenientemente 60 a 80°C, mais convenientemente dentro da faixa de 70 a 75°C.

Em um aspecto da invenção, após a etapa (j) do processo, o composto de Fórmula IX é isolado e/ou purificado. Quaisquer etapas ou procedimentos adequadas(os) para isolar e/ou purificar o produto desejado que estão descritos na literatura e/ou que são conhecidos pela pessoa experiente podem ser usados. Etapas particulares que seriam utilizadas proporcionam produto de qualidade alta e de pureza elevada. Por exemplo, o composto de Fórmula IX pode ser isolado do ácido trifluoroacético pela

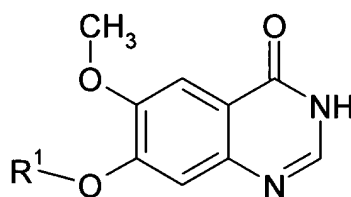
adição de água e esfriamento ou mais preferivelmente pela adição de base aquosa de metal alcalino tal como hidróxido de potássio e água e esfriamento, como discutido acima.

De acordo com um quarto aspecto da presente invenção, é proporcionado um processo para a produção de 7-hidróxi-4-(4-bromo-2-fluoroanilino)-6-metoxiquinazolina, um composto de Fórmula IX:



IX

a partir de um composto de Fórmula VII:



VII

cujo processo compreende as etapas de:

(g) reagir o composto de Fórmula VII com um agente de cloração adequado na presença de uma base adequada e um solvente adequado selecionado de tolueno e anisol, na qual a reação é realizada por:

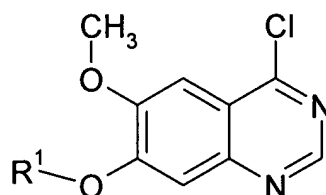
(g-1) adição de uma mistura do composto de Fórmula VII e a base no solvente em uma mistura de agente de cloração no solvente em uma temperatura dentro da faixa de 60 a 110°C, convenientemente 60 a 80°C durante um período de cerca de 60 minutos; ou

(g-2) adição do agente de cloração em uma mistura do composto de Fórmula VII e a base no solvente na temperatura ambiente durante um período de cerca de 15 minutos e então aquecimento da mistura

reacional durante um período de cerca de 90 minutos para uma temperatura dentro da faixa de 70 a 90°C e agitação da mistura reacional naquela temperatura por cerca de 1 hora; ou

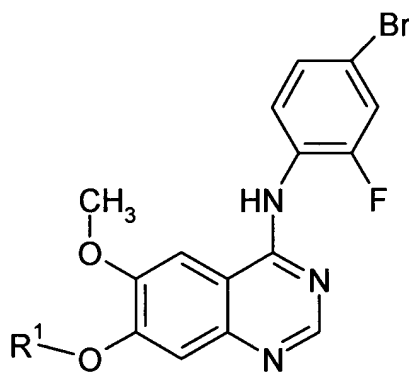
(g-3) adição do agente de cloração em uma mistura do composto de Fórmula VII e a base no solvente em uma temperatura dentro da faixa de 60 a 110°C, convenientemente 70 a 90°C durante um período de cerca de 15 minutos,

para formar um composto de Fórmula VIII:



VIII;

(h) reagir o composto de Fórmula VIII com 4-bromo-2-fluoroanilina *in situ* na presença do solvente usado em etapa (g) para formar o composto de Fórmula VI:



VI;

(i) isolar o composto de Fórmula VI; e

(k) remover R¹ do composto de Fórmula VI para formar o composto de Fórmula IX ou um seu sal;

e depois o composto de Fórmula IX obtido na forma da base livre pode ser convertido na forma de sal e o composto de Fórmula IX obtido na forma de um sal pode ser convertido na base livre ou na forma de um sal alternativo tal como um sal de ácido trifluoroacético ou de hidrocloreto, se

necessário.

O processo do quarto aspecto da invenção é vantajoso pelo fato de que permite que um composto de Fórmula IX seja preparado em pureza alta e rendimento elevado em uma escala maior.

5 Etapas (g) e (h) são ambas conduzidas no mesmo solvente, cujo solvente é selecionado de um aril-alquil-éter, tal como anisol, um dialquil-éter tal como 1,2-dimetil-éter, um benzeno halo-substituído tal como cloro-benzeno ou trifluoro-tolueno ou um benzeno alquil-substituído tal como xileno, etil-benzeno ou tolueno. Em uma modalidade da invenção o solvente
10 para etapa (g) e (h) é anisol ou tolueno. Em outra modalidade da invenção o solvente para etapa (g) e (h) é tolueno. Isto permite que o processo seja conduzido como um processo contínuo sem isolamento e/ou purificação do composto intermediário de Fórmula VIII. Isto reduz significativamente o tempo e o custo de produção do composto de Fórmula IX em uma escala
15 maior. O uso de um solvente único em etapas (g) e (h) pode permitir o reciclo de solvente, que aumenta a eficiência do processo e proporciona benefícios ambientais. O uso de tolueno ou anisol como um solvente de reação em etapas (g) e (h) é vantajoso porque estes solventes minimizam a formação de subprodutos que podem ser derivados por dimerização do composto de
20 Fórmula VII, como discutido acima. A escolha de solvente também permite o isolamento fácil e conveniente do composto de Fórmula VI. Por exemplo, quando a mistura reacional é esfriada para a temperatura ambiente, o composto de Fórmula VI tipicamente forma um sólido, cujo sólido pode ser então coletado por qualquer método convencional.

25 Como discutido acima, o modo de adição dos reagentes em etapa (g) (i.e. como escrito em etapas (g-1), (g-2) e (g-3)) é vantajoso porque minimiza a formação de subprodutos/impurezas naquela etapa (cujos subprodutos/impurezas tipicamente são predominantemente formados por dimerização do composto de Fórmula VII). Isto permite que o composto

intermediário de Fórmula VIII produzido em etapa (g) seja usado em etapa (h) sem isolamento e/ou purificação. Redução da formação de subprodutos/impurezas em etapa (g) permite a estequiometria correta dos reagentes em etapa (h) do processo e, portanto, uma reação mais eficiente
5 naquela etapa. Isto por sua vez proporciona um rendimento alto e uma pureza elevada do composto de Fórmula VI em etapa (h).

Em um aspecto da invenção, etapas (g) e (h) são ambas conduzidas em tolueno como o solvente. Em outro aspecto da invenção, etapas (g) e (h) são ambas conduzidas em anisol como o solvente.

10 Um agente de cloração adequado para uso em etapa (g) é oxicloreto de fósforo. Tipicamente, em etapa (g), um excesso molar de agente de cloração é usado em relação ao composto de Fórmula VII. Por exemplo, um excesso molar dentro da faixa de 1,3 a 2,0, convenientemente dentro da faixa de 1,7 a 1,8, pode ser usado.

15 Uma base adequada para uso em etapa (g) é uma base selecionada de trietil-amina e *N,N*-diisopropil-etil-amina. Em uma modalidade, a base é trietil-amina. O uso de trietil-amina como a base em etapa (g) é vantajoso porque permite uma cristalização mais robusta de composto IX e uma forma cristalina de composto IX com características de
20 filtração superiores.

Em outra modalidade, a base é *N,N*-diisopropil-etil-amina. O uso de *N,N*-diisopropil-etil-amina como a base em etapa (g) é vantajoso porque minimiza a formação de subprodutos que podem ser derivados por dimerização do composto de Fórmula VII, como discutido acima (por
25 exemplo em comparação com o uso de trietil-amina como a base em etapa (g)). Adição de uma fonte de cloreto na mistura reacional (tal como, por exemplo, hidrocloreto de trietil-amina) pode também reduzir a formação de tais subprodutos.

Em etapa (g-1), a reação é realizada em uma temperatura

dentro da faixa de 60 a 110°C, convenientemente 60 a 80°C, convenientemente dentro da faixa de 65 a 75°C, mais convenientemente dentro da faixa de 70 a 75°C.

5 Em etapa (g-2), a adição de reagentes é realizada na temperatura ambiente. O termo “temperatura ambiente” significa para nós uma temperatura dentro da faixa de 10 a 30°C, especialmente uma temperatura dentro da faixa de 15 a 25°C, mais especialmente uma temperatura de cerca de 20°C. A mistura reacional é então aquecida para uma temperatura dentro da faixa de 70 a 90°C, convenientemente dentro da faixa
10 de 75 a 85°C, mais convenientemente dentro da faixa de 80 a 85°C.

Em etapa (g-3), a reação é realizada em uma temperatura dentro da faixa de 60 a 110°C, convenientemente 70 a 90°C, convenientemente dentro da faixa de 75 a 85°C, mais convenientemente dentro da faixa de 80 a 85°C.

15 Em etapa (g), o termo “de cerca de” é usado nas expressões “de cerca de 60 minutos”, “de cerca de 15 minutos”, “de cerca de 90 minutos e “de cerca de 1 hora” para indicar que os períodos de tempo citados não devem ser entendidos como sendo valores absolutos porque, como será reconhecido por aquelas pessoas experientes na técnica, os períodos de tempo
20 podem variar ligeiramente. Por exemplo, os períodos de tempo indicados podem variar em $\pm 50\%$, particularmente $\pm 15\%$, particularmente em $\pm 10\%$ dos valores indicados em etapa (g).

Como a pessoa experiente na técnica reconhecerá, em etapa (g), a mistura do composto de Fórmula VII e a base em um solvente adequado
25 tipicamente tomará a forma de uma suspensão. A mistura de agente de cloração em um solvente selecionado de tolueno e anisol tipicamente tomará a forma de uma solução. Contudo, numerosos fatores podem fazer com que estas formas variem. Tais fatores podem incluir, por exemplo, a quantidade de cada um dos reagentes adicionada no solvente e a base e o agente de cloração

particular selecionados para uso em etapa (g).

A reação de etapa (h) é realizada em uma temperatura dentro da faixa de 60 a 90°C, convenientemente 60 a 90°C, convenientemente dentro da faixa de 65 a 80°C, mais convenientemente dentro da faixa de 70 a 75°C.

5 Neste aspecto da invenção, após a produção do composto de Fórmula VI em etapa (h), o composto é isolado e, opcionalmente, purificado em etapa (i) do processo. O composto de Fórmula VI isolado é então usado em etapa (k) para produzir um composto de Fórmula IX, quer imediatamente quer após a armazenagem por um período de tempo
10 apropriado. O isolamento do composto de Fórmula VI em etapa (i) na qual R¹ é benzila é vantajoso porque permite uma escolha mais ampla de métodos para remover o grupo benzila do composto de Fórmula VI em etapa (k), por exemplo comparado a quando esta etapa é conduzida *in situ*.

A etapa (k) na qual R¹ é benzila pode compreender quaisquer
15 etapas ou procedimentos adequadas(os) para remover o grupo benzila que estão descritos na literatura e/ou que são conhecidos pela pessoa experiente. Etapas particulares que seriam utilizadas proporcionam produto de qualidade alta e de pureza elevada. Por exemplo, em etapa (k) o grupo benzila pode ser removido por reação com um agente de hidrogenação adequado, tal como
20 paládio sobre carbono, por exemplo na presença de um agente moderador adequado, tal como brometo de zinco ou iodeto de zinco. O uso de um agente de hidrogenação é vantajoso porque proporciona um método de remoção elevadamente eficiente do grupo benzila em etapa (k) e porque permite a remoção eficiente de subprodutos da corrente residual.

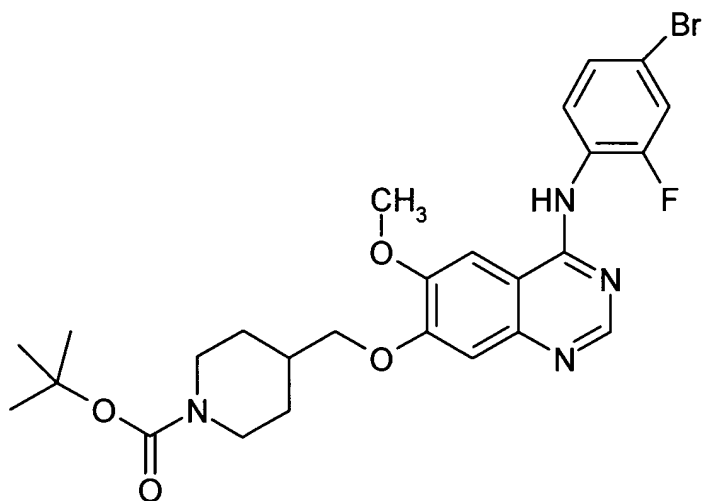
25 Um outro método adequado de remover o grupo protetor lábil de ácido no qual R¹ é um grupo benzila em etapa (k) é pela reação com um ácido, tal como ácido trifluoroacético. Opcionalmente, um segundo ácido (tal como cloreto de hidrogênio ou brometo de hidrogênio) pode ser usado em adição ao, ou como um substituinte do, ácido trifluoroacético. Quando um

ácido é usado para remover o grupo benzila em etapa (k), então o composto de Fórmula IX é obtido na forma de um sal. O uso de ácido trifluoroacético em etapa (k) é vantajoso porque permite isolamento fácil do composto de Fórmula IX, por exemplo por cristalização do ácido trifluoroacético pela
5 adição de água e esfriamento ou mais preferivelmente pela adição de uma base aquosa de metal alcalino tal como hidróxido de potássio, hidróxido de sódio, acetato de sódio, acetato de potássio, mais preferivelmente hidróxido de potássio seguido por água e esfriamento. o sólido cristalino assim formado pode ser coletado por qualquer método convencional, por exemplo por
10 filtração.

A reação de etapa (k) na qual R¹ é benzila pode ser realizada em qualquer temperatura e em qualquer solvente adequado para o método particular de remoção do grupo benzila sendo usado. Exemplos de um solvente adequados para a remoção baseada em ácido do grupo benzila
15 incluem etanol, um aril-alkil-éter, tal como anisol, um dialquil-éter tal como 1,2-dimetil-éter, um benzeno halo-substituído tal como cloro-benzeno ou trifluoro-tolueno ou um benzeno alkil-substituído tal como xileno, etil-benzeno ou tolueno ou diclorometano.

Em um aspecto da invenção, após a etapa (k) do processo, o
20 composto de Fórmula IX é isolado e/ou purificado. Quaisquer etapas ou procedimentos adequadas(os) para isolar e/ou purificar o produto desejado que estão descritos na literatura e/ou que são conhecidos pela pessoa experiente pode ser usado. Etapas particulares que seriam utilizadas proporcionam produto de qualidade alta e de pureza elevada.

25 Outro intermediário chave que pode ser usado na preparação de ZD6474 é 7-(1-*terc*-butoxicarbonil)-piperidina-4-ilmetoxi)-4-(4-bromo-2-fluoroanilino)-6-metoxiquinazolina, o composto de Fórmula X:



X

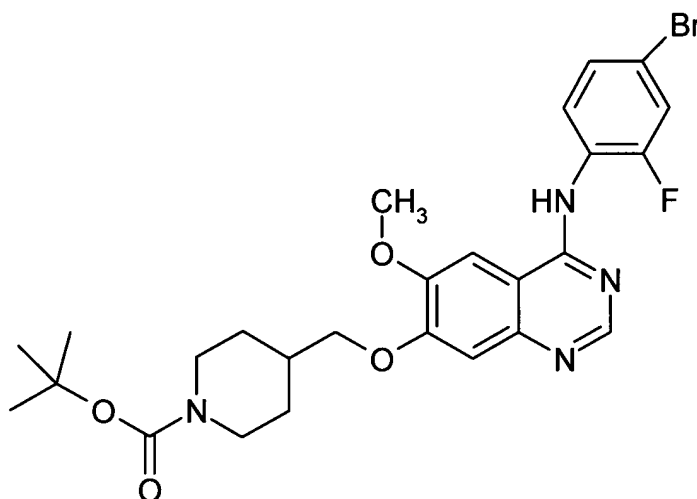
Exemplo 2 de WO 01/32651 descreve uma rota para a preparação de um composto de Fórmula X. A rota envolve a reação de 7-hidróxi-4-(4-bromo-2-fluoroanilino)-6-metoxiquinazolina com carbonato de potássio e 1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-(4-metil-fenil-sulfonil-óxi-metil)-piperidina em um solvente N,N-dimetil-formamida para proporcionar o composto de Fórmula X.

Como discutido acima, WO 98/10767 descreve uma rota para a preparação de compostos de 4-anilino-quinazolina 6,7-dissubstituídos. Não há descrição em WO 98/10767 de 7-(1-*tert*-butoxicarbonil)-piperidina-4-ilmetoxi)-4-(4-bromo-2-fluoroanilino)-6-metoxiquinazolina ou de um processo para a sua preparação.

As rotas descritas nos documentos da técnica anterior para a preparação de um composto de Fórmula X são satisfatórias para a síntese de quantidades relativamente pequenas do composto. Contudo, há uma necessidade de uma síntese mais eficiente do composto de Fórmula X adequado para uso para preparar quantidades maiores daquele composto. Preferivelmente, a síntese nova não deve envolver procedimentos de purificação consumidores de tempo e caros. Assim, a síntese nova deve reduzir o número de procedimentos de isolamento e/ou de purificação requeridos, reduzindo deste modo os custos e o tempo de produção.

Preferivelmente, a síntese nova deve minimizar o número de solventes usados em todo processo, que melhora o desempenho ambiental e proporciona a oportunidade para a recuperação de solvente. A síntese nova também deve proporcionar composto de Fórmula X em uma pureza alta e em um rendimento alto.

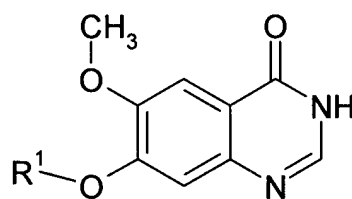
De acordo com um quinto aspecto da presente invenção, é proporcionado um processo para a produção de 7-(1-*tert*-butoxicarbonil)-piperidina-4-ilmetoxi)-4-(4-bromo-2-fluoroanilino)-6-metoxiquinazolina, um composto de Fórmula X:



X

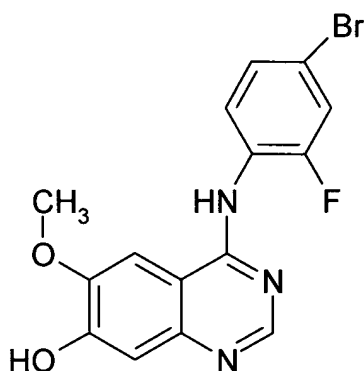
10

a partir de um composto de Fórmula VII:



VII;

cujo processo compreende as etapas de converter o composto de Fórmula VII em um composto de Fórmula IX:



IX

pela condução de um processo como discutido acima em relação ao terceiro ou quarto aspecto da invenção; e

(l) reagir o composto de Fórmula IX com um composto de Fórmula II como definido acima na presença de uma base adequada para proporcionar um composto de Fórmula X ou um seu sal;

e depois o composto de Fórmula X obtido na forma da base livre em formas quer solvatada quer não-solvatada pode ser convertido na forma de sal e o composto de Fórmula X obtido na forma de um sal pode ser convertido na base livre ou na forma de um sal alternativo, se necessário.

O processo do quinto aspecto da invenção é vantajoso pelo fato de que permite que o composto de Fórmula X seja preparado em pureza alta e rendimento elevado em uma escala maior. Tipicamente o processo do quinto aspecto da presente invenção processa-se em um rendimento maior do que 80%. O processo do quinto aspecto da invenção é também vantajoso pelas mesmas razões discutidas acima em relação aos terceiro e quarto aspectos da invenção.

Tipicamente, o composto de Fórmula IX é isolado e/ou purificado antes da etapa (l) ser conduzida, por exemplo usando quaisquer etapas ou procedimentos que estão descritos na literatura e/ou que são conhecidos pela pessoa experiente como discutido acima.

Em outra modalidade da invenção após a produção do composto de Fórmula IX em etapa (j) na qual R¹ é benzila (ou benzila

substituída) e quando hidrogenação é usada como o método de desproteção do grupo benzila, o composto é usado diretamente em etapa (l) para produção de um composto de Fórmula X. Em outras palavras, o composto de Fórmula IX não é isolado como tal mas é usado com uma solução ou lama em um solvente adequado tal como N-metil-pirrolidona, dimetil-formamida ou dimetil-acetamida. Em uma modalidade da invenção o solvente para etapa (j) é N-metil-pirrolidona. Deste modo, o composto de Fórmula X pode ser produzido a partir de um composto de Fórmula VIII em um procedimento de um pote.

10 Uma base adequada para uso em etapa (l) é selecionada de carbonato de sódio, bicarbonato de sódio, carbonato de potássio, hidróxido de sódio, potássio-terc-butanol, e hidróxido de potássio.

Etapa (l) pode ser conduzida em qualquer solvente adequado e em qualquer temperatura apropriada.

15 Quando a base usada em etapa (l) é selecionada de carbonato de sódio e carbonato de potássio, um solvente adequado inclui, por exemplo, N-metil-pirrolidona, N-etil-pirrolidona, dimetil-acetamida, dimetil-sulfóxido, sulfolina, metil-etil-cetona e N,N-dimetil-formamida. Neste aspecto, etapa (l) tipicamente pode ser conduzida em uma temperatura dentro da faixa de 60 a 20 120°C, convenientemente 70 a 105°C, convenientemente dentro da faixa de 80 a 100°C, convenientemente dentro da faixa 70-90°C, convenientemente dentro da faixa de 90 a 95°C. Em uma outra modalidade dentro da faixa 75-85°C.

25 Quando a base usada em etapa (l) é selecionada de hidróxido de sódio e hidróxido de potássio, um solvente adequado inclui, por exemplo, um aril-alquil-éter, tal como anisol, um dialquil-éter tal como 1,2-dimetóxi-etano, um benzeno halo-substituído tal como cloro-benzeno ou trifluorotolueno ou um benzeno alquil-substituído tal como xileno, etil-benzeno ou tolueno ou acetonitrila. Em uma modalidade da invenção o solvente para

etapa (l) é anisol ou tolueno. Em outra modalidade da invenção o solvente para etapa (l) é tolueno. Neste aspecto, etapa (l) tipicamente pode ser conduzida em uma temperatura dentro da faixa de 60 a 90°C, convenientemente dentro da faixa de 65 a 85°C, convenientemente dentro da faixa de 70 a 80°C. Neste aspecto, etapa (l) pode convenientemente ser conduzida pela adição de água, a base (tal como hidróxido de sódio ou hidróxido de potássio) e um catalisador de transferência de fase em tolueno para a mistura reacional. Catalisadores de transferência de fase adequados incluem, por exemplo, brometo de tetrabutílica-amônio e Adogen® 464 (cloreto de metil-trialquil(C₈₋₁₀)amônio, CAS 63393-96-4).

Em um aspecto, o processo do quinto aspecto da invenção pode incluir a etapa (m) de isolar o composto de Fórmula X. A etapa (m) pode compreender muitas etapas adequadas ou procedimentos apropriados para isolar o composto de Fórmula X que estão descritos na literatura e/ou que são conhecidos pela pessoa experiente.

Por exemplo, quando a base usada em etapa (l) é selecionada de carbonato de sódio e carbonato de potássio, etapa (m) pode compreender as etapas de:

(m-1) adicionar água e permitir ocorrência da cristalização do composto de Fórmula X, coletar o composto de Fórmula X e lavar o composto de Fórmula X com água, seguido por um solvente selecionado de um acetato de etila, acetato de butila e acetonitrila em uma temperatura dentro da faixa de 25 a 55°C, convenientemente de 45 a 55°C; ou

(m-2) adicionar água e um álcool selecionado de metanol, etanol, isopropanol e n-propanol (particularmente isopropanol) e permitir ocorrência da cristalização do composto de Fórmula X, coletar o composto de Fórmula X e lavar o composto de Fórmula X com uma mistura de água e o álcool selecionado de metanol, etanol, isopropanol e n-propanol, seguido por um solvente selecionado de um acetato de etila, acetato de butila e acetonitrila

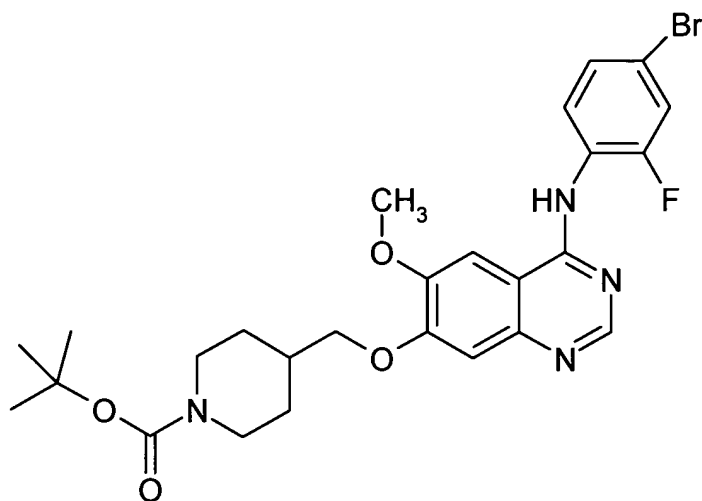
em uma temperatura dentro da faixa de 25 a 55°C, convenientemente de 45 a 55°C.

5 As etapas (m-1) e (m-2) são vantajosas porque são eficientes na remoção de composto de Fórmula IX não reagido, bem como de impurezas que são rotineiramente formadas durante a etapa (l) do processo. Tais impurezas incluem aquelas formadas pela reação do composto de Fórmula II no átomo de nitrogênio na posição-1 no anel quinazolina em vez de na posição desejada no substituinte hidroxila.

10 Quando a base usada em etapa (l) é selecionada de hidróxido de sódio e hidróxido de potássio, etapa (m) pode compreender as etapas de permitir ocorrência da cristalização do composto de Fórmula X (por exemplo para cristalizar da fase de tolueno) e coletar o composto de Fórmula X por qualquer método convencional. Este aspecto é vantajoso porque o composto de Fórmula X cristaliza diretamente da mistura de reação em rendimento alto
15 (por exemplo rendimento de pelo menos 80%) e em qualidade alta sem a necessidade de purificação adicional do produto.

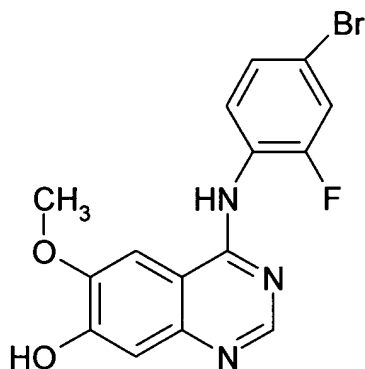
20 Em etapas (m), o composto de Fórmula X assim formado (por exemplo que é isolado como um sólido cristalino) pode ser coletado por qualquer método convencional, por exemplo por filtração. O sólido cristalino coletado pode, se necessário, então ser lavado com o solvente apropriado e pode então ser seco.

25 De acordo com um sexto aspecto da presente invenção, é proporcionado um processo para a produção de 7-(1-*terc*-butoxicarbonil)-piperidina-4-ilmetoxi)-4-(4-bromo-2-fluoroanilino)-6-metoxiquinazolina, um composto de Fórmula X:



X

a partir de 7-hidróxi-4-(4-bromo-2-fluoroanilino)-6-metoxiquinazolina, um composto de Fórmula IX:



IX

(l) reagindo o composto de Fórmula IX com um composto de Fórmula II como definido acima na presença de uma base adequada para proporcionar um composto de Fórmula X ou um seu sal; e

(m) isolando o composto de Fórmula X por:

(m-1) adição de água e permissão da ocorrência da cristalização do composto de Fórmula X, coleta do composto de Fórmula X e lavagem do composto de Fórmula X com água, seguida por um solvente selecionado de um acetato de etila, acetato de butila e acetonitrila em uma temperatura dentro da faixa de 25 a 55°C, convenientemente 45 a 55°C; ou

(m-2) adição de água e um álcool selecionado de metanol, etanol, isopropanol e n-propanol (particularmente isopropanol) e permissão da

ocorrência da cristalização do composto de Fórmula X, coleta do composto de Fórmula X e lavagem do composto de Fórmula X com uma mistura de água e o álcool selecionado de metanol, etanol, isopropanol e n-propanol, seguido por um solvente selecionado de um acetato de etila, acetato de butila e acetoneitrila em uma temperatura dentro da faixa de 25 a 55°C, convenientemente 25 a 55°C;

e depois o composto de Fórmula X obtido na forma da base livre nas formas quer solvatada quer não-solvatada (ou solvato de solventes de NMP, acetato de etila ou uma mistura de ambos) pode ser convertido na forma de sal e o composto de Fórmula X obtido na forma de um sal pode ser convertido na base livre ou na forma de um sal alternativo, se necessário.

O processo do sexto aspecto da invenção é vantajoso pelo fato de que permite que o composto de Fórmula X seja preparado em pureza alta e rendimento elevado em uma escala maior. Tipicamente, cada uma das etapas do processo do sexto aspecto da presente invenção processam-se em um rendimento maior do que 80%.

O processo proporciona remoção eficiente de qualquer composto de Fórmula IX não reagido, bem como de quaisquer impurezas que são rotineiramente formadas durante a etapa (1) do processo. Tais impurezas incluem aquelas formadas pela reação do composto de Fórmula II no átomo de nitrogênio na posição-1 no anel quinazolina em vez de na posição desejada no substituinte hidroxila.

Uma base adequada para uso em etapa (1) é selecionada de carbonato de sódio, hidróxido de sódio, hidróxido de potássio e carbonato de potássio.

Etapa (1) pode ser conduzida em qualquer solvente adequado ou em qualquer temperatura apropriada.

Quando a base usada em etapa (1) é selecionada de carbonato de sódio e carbonato de potássio, um solvente adequado inclui, por exemplo,

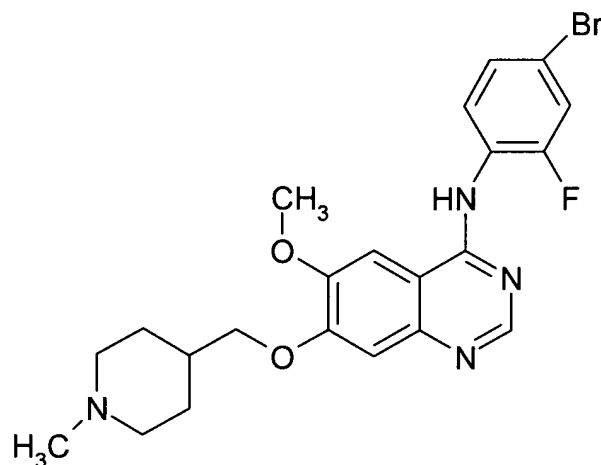
N-metil-pirrolidona, *N*-etil-pirrolidona e *N,N*-dimetil-formamida. Neste aspecto, etapa (1) tipicamente pode ser conduzida em uma temperatura dentro da faixa de 70 a 105°C, convenientemente de 80 a 100°C, convenientemente de 90 a 95°C.

5 As etapas (m-1) e (m-2) são vantajosas porque são eficientes na remoção de composto de Fórmula IX não reagido, bem como de impurezas que são rotineiramente formadas durante a etapa (1) do processo. Tais impurezas incluem aquelas formadas pela reação do composto de Fórmula II no átomo de nitrogênio na posição-1 no anel quinazolina em vez de na
10 posição desejada no substituinte hidroxila.

 Em etapas (m-1) e (m-2), o sólido cristalino assim formado pode ser coletado por qualquer método convencional, por exemplo por filtração. O sólido cristalino coletado pode, se necessário, então ser lavado com o solvente apropriado e pode então ser seco.

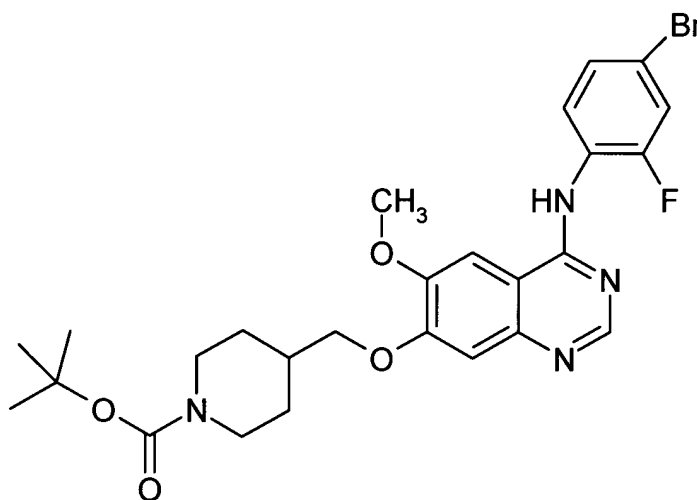
15 O composto de Fórmula II usado em etapa (1) do processo dos quinto e sexto aspectos da invenção pode ser obtido por qualquer método convencional ou da literatura. Em um aspecto da invenção, o composto de Fórmula II usado em etapa (1) do quinto ou sexto aspecto da invenção é preparado de acordo com o processo do quinto aspecto da invenção, como
20 discutido acima.

 De acordo com um sétimo aspecto da invenção, é proporcionado um processo para a produção de ZD6474:



ZD6474

a partir de um composto de Fórmula X:



X

cujo processo compreende as etapas de:

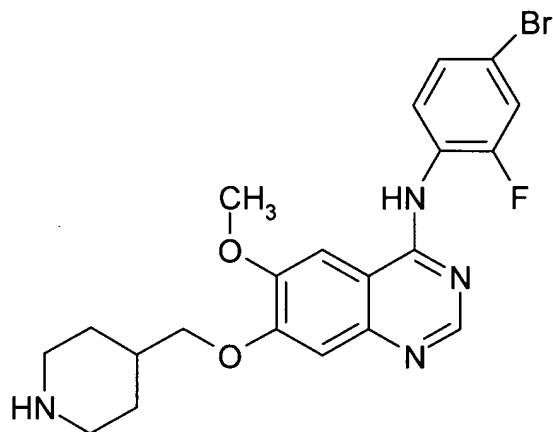
(n) reagir o composto de Fórmula X com ácido fórmico e formaldeído ou um polímero de formaldeído, convenientemente em água em uma temperatura dentro da faixa de 70 a 95°C, convenientemente 70 a 90°C para formar um sal de ácido fórmico de ZD6474;

(o) adicionar um solvente orgânico inerte selecionado de tetraidrofurano, butironitrila e metanol e uma base adequada de modo a formar a base livre de ZD6474;

depois o ZD6474 obtido na forma da base livre pode ser convertido no sal farmacologicamente aceitável, se necessário.

Em etapa (n) do processo do sétimo aspecto da invenção, a

reação processa-se via um intermediário transiente, cujo intermediário é 4-(4-bromo-2-fluoroanilino)-6-metóxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinazolina, um composto de Fórmula XI:



XI

O processo do sétimo aspecto da invenção é vantajoso pelo fato de que permite que o ZD6474 seja preparado em pureza alta e rendimento elevado em uma escala maior. Tipicamente, cada uma das etapas do processo do sétimo aspecto da presente invenção processa-se em um rendimento maior do que 90%.

O composto de Fórmula X usado em etapa (n) do processo do sétimo aspecto da invenção pode ser obtido por qualquer método convencional ou da literatura (por exemplo, como escrito em WO 01/32651 previamente discutido). Alternativamente, em um aspecto da invenção, o composto de Fórmula X usado em etapa (n) do sétimo aspecto da invenção é preparado de acordo com o processo do quinto ou sexto aspecto da invenção, como discutido acima.

Etapa (n) é conduzida em uma temperatura dentro da faixa de 70 a 95°C, convenientemente 70 a 90°C, convenientemente dentro da faixa de 75 a 85°C, mais convenientemente a cerca de 80°C.

Preferivelmente, etapa (n) é conduzida sob uma atmosfera inerte, por exemplo sob uma atmosfera de nitrogênio. Isto é vantajoso porque o processo de etapa (n) pode produzir gás hidrogênio e monóxido de carbono

como um subproduto, cujo gás hidrogênio tem que ser removido do vaso de reação em uma maneira segura e efetiva.

Em etapa (n), o sal de ácido fórmico de ZD6474 é produzido. Este sal é convertido à base livre de ZD6474 em etapa (o) do processo.

5 Em etapa (n) exemplos de polímeros de formaldeído incluem para-formaldeído e s-trioxano (1,3,5 trioxano).

Um solvente orgânico inerte adequado para uso em etapa (o) é selecionado de tetraidrofurano, butironitrila e metanol (particularmente tetraidrofurano ou metanol). O solvente orgânico inerte é adicionado na
10 mistura reacional após a completitude da reação em etapa (n). Como a pessoa experiente na técnica reconhecerá, pode ser necessário esfriar a mistura reacional antes da adição do solvente orgânico inerte.

Uma base adequada para uso em etapa (o) é hidróxido de sódio ou hidróxido de potássio (particularmente hidróxido de potássio). A adição da
15 base em etapa (o) converte o sal de ácido fórmico de ZD6474 na base livre de ZD6474.

Quando o solvente orgânico inerte usado em etapa (o) é selecionado de tetraidrofurano e butironitrila, o produto ZD6474 é efetivamente transferido da fase aquosa para a fase orgânica. Isto é porque,
20 uma vez preparada, a base livre de ZD6474 é preferencialmente solúvel no solvente orgânico inerte (enquanto que o sal de ácido fórmico de ZD6474 é solúvel na fase aquosa). Quando o solvente orgânico inerte usado em etapa (o) é metanol, a base livre de ZD6474 tipicamente cristaliza diretamente da mistura de reação. Quando a base é hidróxido de potássio isto é
25 particularmente vantajoso porque o sal de formiato é completamente solúvel no solvente metanol e não contamina o composto ZD6474 isolado. Isto também proporciona o composto cristalino com características de filtração boas. (Este pode ser isolado como uma forma anidrato, uma forma metanoato ou um hidrato de metanoato misto). Assim, etapa (o) do processo é vantajosa

porque auxilia e simplifica o isolamento e a purificação do produto ZD6474, particularmente quando o processo é conduzido em uma escala maior.

5 Etapa (o) é conduzida em uma temperatura dentro da faixa de 30 a 70°C, convenientemente dentro da faixa de 40 to 65°C, mais convenientemente dentro da faixa de 40 to 60°C.

Em um aspecto, o processo do sétimo aspecto da invenção pode incluir a etapa (p) de isolar e/ou purificar a base livre de ZD6474. A etapa (p) pode compreender muitas etapas adequadas ou procedimentos apropriados para isolar e/ou purificar a base livre de ZD6474 que estão
10 descritos na literatura e/ou que são conhecidos pela pessoa experiente. Alternativamente, por exemplo, quando o solvente orgânico inerte usado em etapa (o) é selecionado de tetraidrofurano e butironitrila, a etapa (p) pode compreender as etapas de:

- 15 (p-1) separar e remover a fase aquosa da fase orgânica;
- (p-2) carregar acetato de n-butila na fase orgânica;
- (p-3) lavar a fase orgânica com água e separar e remover a fase aquosa da fase orgânica;
- (p-4) adicionar tetraidrofurano e acetato de n-butila na fase orgânica;
- 20 (p-5) destilar a fase orgânica de modo a substancialmente remover a água e o tetraidrofurano e para proporcionar uma suspensão de ZD6474 em predominantemente acetato de n-butila;
- (p-6) permitir que se complete a cristalização de ZD6474; e
- (p-7) coletar o ZD6474.

25 As etapas (p-1), (p-2) e (p-3) são vantajosas porque prontamente facilmente removem sais de ácido fórmico e formaldeído ou polímero de formaldeído residual do produto ZD6474 dissolvido na fase orgânica.

Em um aspecto, as etapas (p-1), (p-2), (p-3) e (p-4) são cada

uma conduzidas em uma temperatura dentro da faixa de 50 a 65°C, convenientemente dentro da faixa de 55 a 65°C, mais convenientemente de cerca de 60°C.

5 Tipicamente, etapas (p-1), (p-2) e (p-3) podem ser cada uma repetidas duas vezes antes de a etapa (p-4) ser conduzida.

10 Etapa (p-5) substancialmente remove qualquer água e tetraidrofurano que está presente na fase orgânica que tem sido separada da fase aquosa em etapas (p-1) e (p-3). A destilação é conduzida de modo a proporcionar uma composição de solvente que contém cerca de 90% p/p de acetato de n-butila. Em outras palavras, a solução de ZD6474 em predominantemente acetato de n-butila é uma solução de ZD6474 em uma composição de solvente que contém cerca de 90% p/p de acetato de n-butila. Tipicamente, a destilação é conduzida até que uma temperatura interna dentro da faixa de 90 a 110°C, convenientemente 90 a 104°C seja alcançada convenientemente dentro da faixa de 100-110°C. A destilação em etapa (p-5) é convenientemente conduzida em pressão atmosférica (ou pressão reduzida mas mais convenientemente em pressão ambiente).

20 Para a evitação de dúvida em (p-6) onde se refere a ‘permitir que se complete a cristalização de ZD6474’ isto significa que o processo de cristalização tem se completado nas condições usadas, não significa que 100% do ZD6474 na mistura reacional tem cristalizado.

Uma etapa (p) alternativa de isolar e/ou purificar a base livre de ZD6474, quando o solvente orgânico inerte usado em etapa (o) é tetraidrofurano, pode compreender as etapas de:

25 (p-8) adicionar água na solução de ZD6474 na fase orgânica obtida após a etapa (p-1) de modo a permitir a ocorrência da cristalização de ZD6474; e

(p-9) coletar o ZD6474.

Em cada uma das etapas de isolamento acima, o sólido

cristalino assim formado pode ser coletado por qualquer método convencional, por exemplo por filtração. O sólido cristalino coletado pode, se necessário, então se adicionalmente purificado, e pode então ser seco.

5 A etapa (p) de isolar o produto ZD6474 é vantajosa porque proporciona ZD6474 em um rendimento alto (por exemplo tipicamente em rendimento maior do que 90%) e uma pureza elevada (por exemplo tipicamente em pureza maior do que 99%). Em adição, a etapa (p) proporciona uma forma de ZD6474 que é facilmente filtrável em uma escala maior.

10 Em outro aspecto da presente invenção, o ZD6474 preparado de acordo com o processo do sétimo aspecto da invenção como discutido acima pode ser adicionalmente purificado. A purificação adicional de ZD6474 pode compreender muitas etapas adequadas ou procedimentos apropriados para isolar e/ou purificar ZD6474 que estão descritos na literatura e/ou que
15 são conhecidos pela pessoa experiente. Alternativamente, a purificação adicional do ZD6474 pode compreender as etapas de aquecer uma suspensão do ZD6474 conforme preparado no processo do sétimo aspecto da presente invenção em uma mistura de tetraidrofurano, água e acetato de butila para refluxar, esfriar a mistura resultante para uma temperatura dentro da faixa de
20 50 a 65°C (convenientemente de cerca de 60°C), separar as fases aquosa e orgânica e filtrar a fase orgânica. O filtrado pode então ser combinado com mais tetraidrofurano e acetato de butila e a mistura resultante é aquecida para uma temperatura dentro da faixa de 90 a 110°C, convenientemente 90 a 110°C (convenientemente in a range de 100 a 110°C) antes de ser esfriada para uma
25 temperatura dentro da faixa de 40 a -10°C, convenientemente 25 a 0°C (convenientemente dentro da faixa de 0 a 10°C, mais convenientemente de cerca de 5°C, em uma outra modalidade na temperatura de cerca de 25 °C) para proporcionar uma lama de ZD6474. O ZD6474 pode então ser coletado por qualquer método convencional, por exemplo por filtração, e

opcionalmente lavado com acetato de etila. Isto é vantajoso porque o processo descrito reduz o nível de água no final da destilação para abaixo 1% garantindo assim que a forma anidra de ZD6474 seja produzida.

Alternativamente, por exemplo, quando o solvente orgânico inerte usado em etapa (o) é tetraidrofurano, a etapa (p) pode compreender as etapas de:

(p-1) separar e remover a fase aquosa da fase orgânica;

(p-2) filtrar a fase orgânica;

(p-3) carregar acetato de n-butila na fase orgânica;

10 (p-4) lavar a fase orgânica com água e separar e remover a fase aquosa da fase orgânica;

(p-5) adicionar tetraidrofurano e acetato de n-butila na fase orgânica;

15 (p-6) destilar a fase orgânica de modo a substancialmente remover a água e o tetraidrofurano e para proporcionar uma suspensão de ZD6474 em predominantemente acetato de n-butila;

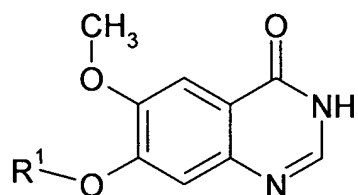
(p-7) esfriar e carregar mais tetraidrofurano; e

(p-8) permitir que se complete a cristalização de ZD6474; e

(p-9) coletar o ZD6474.

20 A etapa (p-7) é vantajosa porque melhora a qualidade do produto obtido pela solubilização das impurezas nos licores-mãe. Isto permite encurtar a produção do API (Ingrediente Farmacêutico Ativo) Bruto com o isolamento do API purificado em uma única etapa.

25 De acordo com um oitavo aspecto da presente invenção, é proporcionado um processo para a produção de ZD6474 a partir de um composto de Fórmula VII:



VII

cujo processo compreende as etapas de:

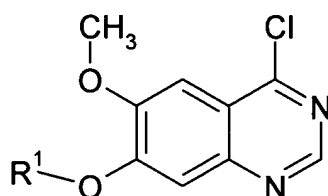
(g) reagir o composto de Fórmula VII com um agente de cloração adequado na presença de uma base adequada e um solvente selecionado de cloro-benzeno, trifluoro-tolueno, xileno, etil-benzeno, tolueno & anisol mais especificamente anisol e tolueno, na qual a reação é realizada por:

(g-1) adição de uma mistura do composto de Fórmula VII e a base no solvente em uma mistura de agente de cloração no solvente em uma temperatura dentro da faixa de 60 a 90°C, convenientemente 60 a 80°C durante um período de cerca de 60 minutos; ou

(g-2) adição do agente de cloração em uma mistura do composto de Fórmula VII e a base no solvente na temperatura ambiente durante um período de cerca de 15 minutos e então aquecimento da mistura reacional durante um período de cerca de 90 minutos para uma temperatura dentro da faixa de 70 a 90°C e agitação da mistura reacional naquela temperatura por cerca de 1 hora; ou

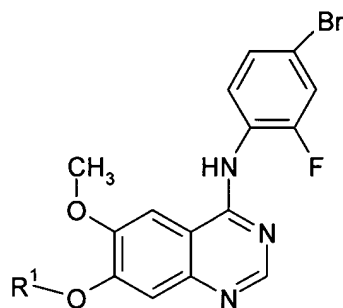
(g-3) adição do agente de cloração em uma mistura do composto de Fórmula VII e a base no solvente em uma temperatura dentro da faixa de 60 a 110°C, convenientemente 70 a 90°C durante um período de cerca de 15 minutos,

para formar um composto de Fórmula VIII:



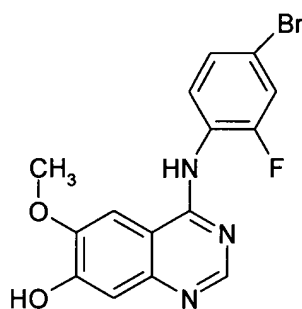
VIII;

(h) reagir o composto de Fórmula VIII com 4-bromo-2-fluoroanilina *in situ* na presença do solvente usado em etapa (g) para formar um composto de Fórmula VI:



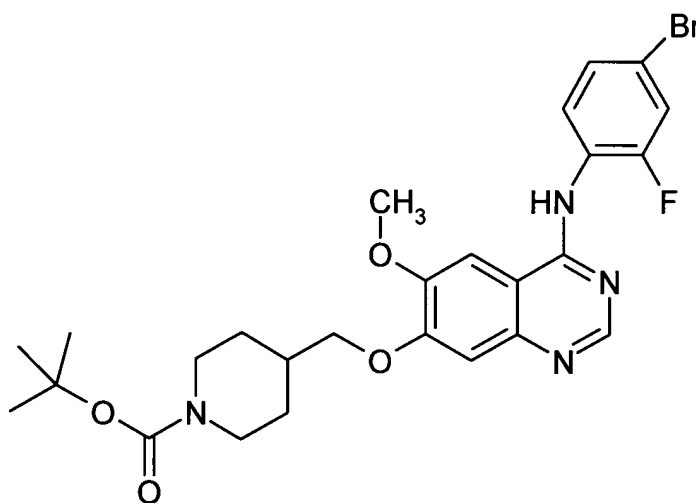
VI;

(j) remover R¹ do composto de Fórmula VI *in situ* na presença
5 do solvente usado em etapas (g) e (h) para formar o composto de Fórmula IX:



IX;

(l) reagir o composto de Fórmula IX com um composto de Fórmula II como definido acima na presença de uma base adequada para proporcionar um composto de Fórmula X;



X;

(n) reagir o composto de Fórmula X com ácido fórmico e formaldeído ou um polímero de formaldeído convenientemente em água em uma temperatura dentro da faixa de 70 a 90°C para formar o sal de ácido fórmico de ZD6474; e

5 (o) adicionar um solvente orgânico inerte selecionado de tetraidrofurano, butironitrila e metanol e uma base adequada de modo a formar a base livre de ZD6474; e opcionalmente

(p) adicionalmente purificar ZD6474 em uma mistura de tetraidrofurano, água e acetato de butila para proporcionar uma forma anidra
10 cristalina requerida adequada para produção de tablete.

Depois o ZD6474 obtido na forma da base livre pode ser convertido na forma de sal farmacologicamente aceitável, se necessário.

O processo do oitavo aspecto da invenção é vantajoso pelo fato de que permite que o ZD6474 seja preparado em pureza alta e
15 rendimento elevado em uma escala maior. Tipicamente, cada uma das etapas do processo do sétimo aspecto da presente invenção processa-se em um rendimento maior do que 90%.

Aspectos preferidos do processo do oitavo aspecto da invenção são como descrito acima em relação às etapas individuais como escrito nos
20 primeiro, segundo, terceiro, quarto, quinto, sexto e sétimo aspectos da presente invenção. Em particular, aspectos preferidos do processo do oitavo aspecto da invenção são como descrito acima e, por exemplo, em relação às etapas individuais dos terceiro, quinto, sexto e/ou sétimo aspectos da presente invenção.

25 Convenientemente, etapas (g), (h) e (j) do processo do oitavo aspecto da presente invenção são todas conduzidas em tolueno como o solvente e trietil-amina como a base.

Convenientemente, um método adequado de remover o grupo benzila *in situ* em etapa (j) do processo do oitavo aspecto da presente

invenção, na qual R¹ é benzila, é pela reação com ácido trifluoroacético.

Convenientemente, a base usada em etapa (l) do processo do oitavo aspecto da presente invenção é carbonato de potássio e o um solvente adequado é *N*-metil-pirrolidona.

5 O processo do oitavo aspecto da presente invenção tipicamente pode incluir a etapa (m) de isolar o composto de Fórmula X antes de as etapas (n) e (o) serem conduzidas. Convenientemente, a etapa (m) pode ser conduzida como descrito aqui anteriormente.

10 Convenientemente, uma base adequada para uso em etapa (o) do oitavo aspecto da presente invenção é hidróxido de potássio.

Convenientemente, um solvente adequado para uso em etapa (o) do oitavo aspecto da presente invenção é metanol.

15 O processo do oitavo aspecto da presente invenção pode incluir a etapa (p) de isolar e/ou purificar a base livre do ZD6474. A etapa (p) pode ser conduzida como descrito aqui anteriormente.

A invenção é ilustrada daqui em diante por meio dos seguintes Dados e Exemplos não limitantes nos quais, a não ser que seja enunciado de outro modo:

20 (i) evaporações foram realizadas por evaporação rotativa a vácuo e procedimentos de isolamento e de purificação foram realizados após a remoção de sólidos residuais tais como agentes de secagem por filtração;

(ii) rendimentos são dados apenas para ilustração e não são necessariamente os máximos alcançáveis;

25 (iii) pontos de fusão não estão corrigidos e foram determinados usando um Mettler DSC820e;

(iv) as estruturas dos produtos finais foram confirmadas por técnicas de ressonância nuclear magnética (NMR) geralmente de próton e de espectro de massa; valores de deslocamento químico de ressonância magnética de próton foram medidos sobre a escala delta e multiplicidades de

pico são mostradas como segue: s, singlete; d, dubleto; t, tripleto; m, multiplete; br, largo; q, quarteto, quin, quinteto; todas as amostras corridas em um Bruker DPX 400 MHz a 300K no solvente indicado, 16 varreduras, tempo de repetição de pulso de 10 segundos;

5 (v) intermediários não foram geralmente totalmente caracterizados e a pureza não foi avaliada por análise por NMR;

(vi) símbolos químicos possuem seus significados usuais; unidades SI e símbolos são usados; e

(vii) as seguintes abreviações têm sido utilizadas:

10	THF	tetraidrofurano
	IPA	isopropanol
	DMSO	dimetil-sulfóxido
	TEDA	trietilenodiamina
	DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropil-etil-amina
15	TFA	ácido trifluoroacético
	NMP	<i>N</i> -metil-pirrolidona
	DMF	<i>N,N</i> -dimetil-formamida
	DMA	<i>N,N</i> -dimetil-acetamida
	v/v	razão de volume/volume
20	p/p	razão de peso/peso
	p/v	razão de peso/volume

Exemplo 1

Preparação de 1-(*terc*-butoxicarbonil)-4-(4-metil-fenil-sulfonil-óxi-metil)-piperidina (o composto de Fórmula II)

25 Dicarbonato de di-*terc*-butila (88,63 g) em tolueno (296 ml) foi adicionado em uma solução agitada de isonipecotato de etila (62,88 g) em tolueno (317 ml). A mistura reacional foi então destilada em pressão atmosférica, removendo cerca de 130 mL de destilado, com uma temperatura de destilação final de 112°C. Hidreto de bis(2-metóxi-etóxi)-alumínio e sódio

(Red-Al, solução 65% p/p em tolueno, 161 g) em tolueno (220 ml) foi então adicionado na mistura reacional durante um período de cerca de 60 minutos. Uma solução de Sal de Rochele 0,5 molar (191 ml) foi adicionada na mistura reacional e a fase aquosa foi separada a 40°C. A fase orgânica foi lavada com salmoura 15% p/v (3 x 136 ml) e com água (136 ml). A solução foi destilada na temperatura atmosférica, removendo cerca de 400 mL de destilado, com uma temperatura de destilação final de 112°C. Trietilenodiamina (51,62 g) foi adicionada na mistura reacional seguida por cloreto de tosila (87,90 g) em tolueno (416 ml) durante um período de cerca de 60 minutos. Hidróxido de sódio (2N, 160 ml) foi adicionado na mistura reacional e a camada orgânica foi separada e lavada sucessivamente com água (80 ml), ácido cítrico (0,5M, 80 ml) e água (80 ml). A fase orgânica foi concentrada em pressão reduzida com uma temperatura interna máxima de 70°C, coletando cerca de 600 mL de destilado. A solução foi esfriada a 20°C e iso-hexano (160 mL) foi adicionado. Uma vez tendo ocorrido cristalização, mais iso-hexano (320 mL) foi adicionado. O produto foi ciclado em temperatura para 40°C, a suspensão foi esfriada a 5°C e o produto foi isolado por filtração e seco a 40°C. Rendimento: 127,9 g, 86,5 %; Espectro de NMR (CDCl₃) 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 (br s, 2H), 7,35 (d, 2H), 7,8 (d, 2H); Espectro de Massa [ESI]: (MNa)⁺ = 392.

Exemplo 2

Preparação do sal de hidrocloreto de 7-benzil-óxi-4-(4-bromo-2-fluoroanilino)-6-metoxiquinazolina (o sal de hidrocloreto do composto de

25 Fórmula VI)

7-Benzil-óxi-6-metóxi-3,4-di-hidro-quinazolin-4-ona (20,00 g) foi misturada com anisol (190 mL) e *N,N*-diisopropil-etil-amina (13,74 g). A mistura reacional foi tornada inerte com nitrogênio e esfriada a 15°C. Oxicloreto de fósforo (14,12 g) foi carregado na mistura reacional durante um

período de 15 minutos seguido por anisol (10 mL) como uma lavagem. A mistura reacional foi agitada por 15 minutos a 15°C e então aquecida a 80°C durante um período de 90 minutos. A mistura reacional foi então agitada a 80°C por uma hora. Uma solução de 4-bromo-2-fluoro-anilina (16,8 g) em anisol (20 mL) foi adicionada na mistura reacional durante um período de 40 minutos. A mistura reacional foi agitada a 80°C por 90 minutos. A mistura reacional foi então esfriada a 25°C e o produto isolado por filtração. Rendimento: 26,9 g, 84%; Espectro de NMR (DMSO_{d6}, CD₃COOD) 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 Massa [ESI] (M+H)⁺ = 454,0591.

O material de partida 7-benzil-óxi-6-metóxi-3,4-di-hidro-quinazolin-4-ona foi preparado como segue:

Uma mistura de ácido vanílico (200 g), acetonitrila (600 mL) e N-etil-diisopropil-amina (580 mL) foi aquecida para refluxar. Brometo de benzila (347 mL) foi então adicionado durante um período de 3 horas. A mistura reacional foi mantida sob refluxo por 15 horas. Trietil-amina (50 mL) foi adicionada e da mistura reacional mantida sob refluxo por mais 30 minutos. Acetonitrila (400 mL) foi adicionada e a mistura reacional aquecida a 81°C. Água (300 mL) foi adicionada e a mistura reacional esfriada para 45°C. A mistura reacional foi mantida a 45°C por 30 minutos até cristalização ocorrer. A mistura reacional foi então permitida esfriar a 24°C e então adicionalmente esfriada a 8°C e o produto (4-(benzil-óxi)-3-metóxi-benzoato de benzila) isolado por filtração. O sólido foi lavado com água (3 x 500 mL) e então seco sob vácuo a 45°C. Rendimento: 387 g, 93,4%; Espectro de NMR (CDCl₃) 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 Massa (M+H)⁺ = 349,2.

4-(Benzil-óxi)-3-metóxi-benzoato de benzila (78 g) foi misturado com diclorometano (580 mL), água (72 mL) e ácido acético glacial (288 mL). A mistura foi esfriada a 10°C. Ácido sulfúrico concentrado (108

mL) foi adicionado em uma maneira controlada mantendo a temperatura da mistura reacional abaixo 25°C. Ácido nítrico concentrado (17,5 mL) foi então adicionado mantendo a temperatura da mistura reacional abaixo 20°C. A mistura reacional foi então agitada a 20°C por 23 horas. A camada aquosa inferior foi removida e a camada orgânica foi lavada com água (290 mL). A camada orgânica foi separada e destilada a 270 mL em pressão atmosférica. Isopropanol (750 mL) foi adicionado na mistura reacional a 45°C. A mistura reacional foi então aquecida para 40°C e agitada nesta temperatura por 15 minutos. A suspensão resultante foi então esfriada a 20°C, então a 5°C e mantida nesta temperatura por uma hora. O produto (4-(benzil-óxi)-5-metóxi-2-nitro-benzoato de benzila) foi isolado por filtração, lavado com isopropanol (200 mL) e seco a menos do que 25°C. Rendimento: 78,4 g, 89,6%; Espectro de NMR (CDCl₃) 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 Massa (M+H)⁺ = 394,1.

4-(Benzil-óxi)-5-metóxi-2-nitro-benzoato de benzila (77 g) foi dissolvido em acetonitrila (882 mL). Ditionito de sódio (160,5 g) foi adicionado na solução e a temperatura ajustada a 25°C. Água (588 mL) foi então adicionada, mantendo a temperatura a 25°C. To pH foi mantido a 6 usando hidróxido de sódio 8,8 M durante a redução. A lama foi então aquecida a 65°C e a camada aquosa inferior foi removida. Ácido clorídrico concentrado (35% p/p, 7,25 mL) foi então adicionado. A lama foi permitida esfriar para 40°C e então a 20°C. Solução de hidróxido de sódio (47% p/p, 12,4 mL) foi adicionada e a lama esfriada a 0°C. O produto (2-amino-4-(benzil-óxi)-5-metóxi-benzoato de benzila) foi isolado por filtração, lavado com água (2 x 196 mL) e então seco a 40°C sob vácuo. Rendimento: 66,2 g, 92,4%; Espectro de NMR (CDCl₃) 3,8 (s, 3H), 5,1 (s, 2H), 5,3 (s, 2H), 6,2 (s, 1H), 7,3-7,4 (m, 10H); Espectro de Massa (M+H)⁺ = 364,1.

2-Amino-4-(benzil-óxi)-5-metóxi-benzoato de benzila (5,55 kg), acetato de formamidina (2,2 kg) e isobutanol (33,3 L) foram misturados.

A mistura reacional foi então aquecida a 97°C e agitada nesta temperatura por 6 horas. A mistura reacional foi então esfriada a 25°C durante um período de pelo menos uma hora e então agitada nesta temperatura por 30 minutos. O produto (7-benzil-óxi-6-metóxi-3,4-di-hidro-quinazolin-4-ona) foi isolado por
5 filtração, lavado com isobutanol (6,1 L) e seco no forno a vácuo na temperatura de 40 a 45°C. Rendimento: 4,25 kg, 98%; Espectro de NMR (DMSO_{d6}) 3,9 (s, 3H), 5,3 (s, 2H), 7,3 (s, 1H), 7,3-7,5 (m, 6H), 8,0 (s, 1H); Espectro de Massa (M+H)⁺ = 283,1.

O material de partida 7-benzil-óxi-6-metóxi-3,4-di-hidro-
10 quinazolin-4-ona foi adicionalmente preparado como segue:

Uma mistura de ácido vanílico (20 g), acetonitrila (60 mL) e N-etil-diisopropil-amina (58 mL) foi aquecida para refluxar. Brometo de benzila (34,7 mL) foi então adicionado dentro de 15 minutos. A mistura reacional foi mantida sob refluxo por cerca de 10 horas. Trietil-amina (5 mL)
15 foi adicionada e a mistura reacional mantida sob refluxo por mais 30 minutos. Acetonitrila (40 mL) e água (30 mL) foram adicionados e a mistura reacional esfriada a 45°C. A mistura reacional foi mantida a 45°C até cristalização ocorrer. A mistura reacional foi então permitida esfriar a 24°C e então adicionalmente esfriada a 8°C e o produto (4-(benzil-óxi)-3-metóxi-benzoato
20 de benzila) isolado por filtração. O sólido foi lavado com água (3 x 50 mL) e então seco sob vácuo a 45°C. Rendimento: 38,7 g, 93%; Espectro de NMR (CDCl₃) 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 Massa (M+H)⁺ = 349,2.

4-(Benzil-óxi)-3-metóxi-benzoato de benzila (135 g) foi
25 dissolvido em diclorometano (339 mL). Ácido acético glacial (175,5 g) foi adicionado e a mistura esfriada a 10°C. Ácido sulfúrico concentrado (151,6 g) foi adicionado em uma maneira controlada mantendo a temperatura da mistura reacional abaixo 25°C. Ácido nítrico concentrado (61,6 g) foi então adicionado em 15 minutos mantendo a temperatura da mistura reacional

abaixo 25°C. A mistura reacional foi então aquecida a 40°C e agitada por 3 horas. A camada aquosa inferior foi removida e a camada orgânica foi lavada duas vezes com água (2 x 168 mL). a camada orgânica foi destilada em pressão atmosférica para remover diclorometano (186 mL). Isopropanol (339 mL) foi adicionado na mistura reacional a 40°C. A mistura reacional foi mantida a 40°C por 15 minutos. A suspensão resultante foi então esfriada a 20°C dentro de 30 minutos, então a 5°C e mantida nesta temperatura por uma hora. O produto (4-(benzil-óxi)-5-metóxi-2-nitro-benzoato de benzila) foi isolado por filtração, lavado com isopropanol (336 mL) e seco a menos do que 25°C. Rendimento: 135,7 g, 89,6%; Espectro de NMR (CDCl₃) 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 Massa (M+H)⁺ = 394,1.

4-(Benzil-óxi)-5-metóxi-2-nitro-benzoato de benzila (90 g) foi carregado em acetonitrila (660 g). Ditionito de sódio 85% (75 g) foi adicionado na solução e a temperatura ajustada a 20°C. Água (516 g) foi então adicionada, mantendo a temperatura a 20°C. A lama foi então aquecida a 65°C e agitada por 30 minutos. Ditionito de sódio (75 g) foi adicionado e a mistura agitada por outros 30 minutos. A camada aquosa inferior foi removida. Ácido clorídrico concentrado (33% p/p, 12,48 g) foi então adicionado para ajustar para um pH de <1. A suspensão é mantida por 1 hora. A lama foi esfriada a 20°C durante 30 minutos. Solução de hidróxido de sódio (20% p/p, 59,29 g) foi adicionado para dar um pH de 10. A lama foi esfriada a 0°C e agitada por uma hora. O produto (2-amino-4-(benzil-óxi)-5-metóxi-benzoato de benzila) foi isolado por filtração, lavado duas vezes com água (2 x 222 mL) e então seco a 60°C sob vácuo. Rendimento: 78,81 g, 95%; Espectro de NMR (CDCl₃) 3,8 (s, 3H), 5,1 (s, 2H), 5,3 (s, 2H), 6,2 (s, 1H), 7,3-7,4 (m, 10H); Espectro de Massa (M+H)⁺ = 364,1.

2-Amino-4-(benzil-óxi)-5-metóxi-benzoato de benzila (80,0 g), acetato de formamidina (32,0 g) e isobutanol (480 mL) foram misturados.

A mistura reacional foi então aquecida a 97°C e agitada nesta temperatura por 6 horas. A mistura reacional foi então esfriada a 25°C durante um período de pelo menos uma hora e então agitada nesta temperatura por 30 minutos. O produto (7-benzil-óxi-6-metóxi-3,4-di-hidro-quinazolin-4-ona) foi isolado por
 5 filtração, lavado com isobutanol (64,2 g) e seco no forno a vácuo na temperatura de 40 a 45°C. Rendimento: 60,8 g, 98%; Espectro de NMR (DMSO_{d6}) 3,9 (s, 3H), 5,3 (s, 2H), 7,3 (s, 1H), 7,3-7,5 (m, 6H), 8,0 (s, 1H); Espectro de Massa (M+H)⁺ = 283,1.

Exemplo 3

10 Preparação do sal de hidrocloreto de 7-benzil-óxi-4-(4-bromo-2-fluoroanilino)-6-metoxiquinazolina (o sal de hidrocloreto do composto de Fórmula VI)

7-Benzil-óxi-6-metóxi-3,4-di-hidro-quinazolin-4-ona (20,00 g) foi misturada com tolueno (190 mL) e *N,N*-diisopropil-etil-amina (13,74 g). A
 15 mistura reacional foi tornada inerte com nitrogênio e esfriada a 15°C. Oxicloreto de fósforo (19,8 g) foi carregado na mistura reacional durante um período de 15 minutos, seguido por tolueno (10 mL) como uma lavagem. A mistura reacional foi agitada por 15 minutos a 15°C e então aquecida a 80°C durante um período de 90 minutos. A mistura reacional foi então agitada a
 20 80°C por duas horas. Uma solução de 4-bromo-2-fluoro-anilina (16,8 g) em tolueno (40 mL) foi adicionado na mistura reacional durante um período de 40 minutos, seguido por tolueno (10 mL) como uma lavagem. A mistura reacional foi então agitada a 80°C por 4 horas. A mistura reacional foi então esfriada a 25°C e o produto isolado por filtração. O bolo do filtro foi lavado
 25 duas vezes com água (2 x 40 mL). Rendimento: 34,37 g, 87%; Espectro de NMR (DMSO_{d6}, CD₃COOD) 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 Massa [ESI] (M+H)⁺ = 454,0591.

Exemplo 4

Preparação de sal de ácido trifluoroacético de 7-hidróxi-4-(4-bromo-2-fluoroanilino)-6-metoxiquinazolina (o sal de ácido trifluoroacético do composto de Fórmula IX)

7-Benzil-óxi-6-metóxi-3,4-di-hidro-quinazolin-4-ona (100 g),
 5 trietil-amina (59,3 mL) e tolueno (650 mL) foram carregados em um vaso e
 tornado inerte com nitrogênio. O conteúdo foi aquecido a 40°C e carregado
 durante um período de cerca de 40 minutos em uma solução de oxicloreto de
 fósforo (97,7 g) em tolueno (400 mL) mantida a 73°C em um vaso tornado
 inerte com nitrogênio. A mistura reacional foi então mantida na temperatura
 10 de cerca de 73°C por um período de cerca de 90 minutos. 4-Bromo-2-fluoro-
 anilina (84,1 g) foi dissolvida em tolueno (250 mL) e carregado na mistura
 reacional a 73°C e mantida agitação nesta temperatura por cerca de 4 horas.
 Ácido trifluoroacético (350 mL) foi então adicionado na mistura reacional a
 73°C e a mistura reacional agitada a 73°C por 6 horas e então esfriada a 60°C.
 15 Água (1750 mL) foi adicionada na mistura reacional e a temperatura foi
 mantida a 60°C por cerca de 30 minutos e então aquecida a 70°C e agitada a
 70°C por cerca de 22 horas. A mistura reacional foi então esfriada a 20°C e o
 produto isolado por filtração, lavado com água (200 mL) e seco a 50°C.
Rendimento: 120 g, 93%; Espectro de NMR (DMSO_{d6}) 4,0 (s, 3H), 7,24 (s,
 20 1H), 7,56 (m, 2H), 7,78 (d, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,73 (s, 1H); Espectro de Massa
 (M+H)⁺ = 454,0591.

Exemplo 5

**Preparação de sal de ácido trifluoroacético de 7-hidróxi-4-(4-bromo-2-
 25 fluoroanilino)-6-metoxiquinazolina (o sal de ácido trifluoroacético do
 composto de Fórmula IX)**

7-Benzil-óxi-6-metóxi-3,4-di-hidro-quinazolin-4-ona (15 g),
 trietil-amina (9,0 mL) e tolueno (90 mL) foram carregados em um vaso e
 tornado inerte com nitrogênio. O conteúdo foi mantido na temperatura
 ambiente e carregado durante um período de cerca de 40 minutos em uma

solução de oxiclreto de fósforo (14,7 g) em tolueno (60 mL) mantida a 73°C em um vaso tornado inerte com nitrogênio. Isto foi seguido por uma lavagem da linha com tolueno (7,5 mL). A mistura reacional foi então mantida na temperatura de cerca de 73°C por um período de cerca de 90 minutos. 4-Bromo-2-fluoro-anilina (12,6 g) foi dissolvida em tolueno (30 mL) e carregada na mistura reacional a 73°C e mantida agitação nesta temperatura por cerca de 4 horas. Ácido trifluoroacético (60 mL) foi então adicionado na mistura reacional a 73°C e a mistura reacional agitada a 73°C por 6 horas e então esfriada a 60°C. Hidróxido de potássio (48-50% p/p, 16,1 mL) em água (10,5 mL) foi carregado durante aproximadamente 30 minutos seguido por uma manutenção de uma hora a 60°C. Água (180 mL) foi adicionada na mistura reacional durante aproximadamente 70 minutos seguida por semente de sal de ácido trifluoroacético de 7-hidróxi-4-(4-bromo-2-fluoroanilino)-6-metoxiquinazolina (0,13 g). A batelada foi mantida a 60°C por cerca de 60 minutos e então água (60 mL) foi adicionada durante aproximadamente 20 minutos. A mistura reacional foi mantida por aproximadamente duas horas então esfriada a 20°C e o produto isolado por filtração, lavado com tolueno (50 mL) e metanol/água (1:10, 50 mL) e seco a 50°C. Rendimento: 22 g, 89%; Espectro de NMR (DMSO_d₆) 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 Massa (M+H)⁺ = 454,0591.

Exemplo 6

Preparação de um sal de cloreto de hidrogênio de 7-hidróxi-4-(4-bromo-2-fluoroanilino)-6-metoxiquinazolina (o sal de cloreto de hidrogênio do composto de Fórmula IX)

7-Benzil-óxi-6-metóxi-3,4-di-hidro-quinazolin-4-ona (30,00 g) foi misturada com hidrocloreto de trietil-amina (2,99 g), anisol (285 mL) e *N,N*-diisopropil-etil-amina (20,71 g). A mistura reacional foi tornada inerte com nitrogênio e esfriada a 15°C. Oxiclreto de fósforo (21,4 g) foi

adicionado na mistura reacional durante um período de 15 minutos seguido por uma lavagem de anisol (30 mL). A mistura reacional foi então agitada por 15 minutos a 15°C e então aquecida a 80°C durante um período de 90 minutos. A mistura reacional foi agitada a 80°C por uma hora. Uma solução
5 de 4-bromo-2-fluoro-anilina (25,2 g) em anisol (15 mL) foi adicionado na mistura reacional durante um período de 25 minutos. A mistura reacional foi agitada por 4 horas a 80°C. Cloreto de hidrogênio aquoso (35% p/p, 122 mL) e ácido acético (198 mL) foram carregados na mistura reacional. A mistura reacional foi agitada por 3 horas e então a camada de anisol foi removida. A
10 mistura reacional foi esfriada a 25°C e o sólido isolado por filtração. Rendimento: 13,9 g, 54%; Espectro de NMR (DMSO_d₆) 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 Massa (M+H)⁺ = 454,0591.

Exemplo 7

15 **Preparação de sal de cloreto de hidrogênio de 7-hidróxi-4-(4-bromo-2-fluoroanilino)-6-metoxiquinazolina (o sal de cloreto de hidrogênio do composto de Fórmula IX)**

Oxicloreto de fósforo (6,0 mL) foi adicionado durante um período de 60 minutos em uma lama agitada de 7-benzil-óxi-6-metóxi-3,4-dihidro-quinazolin-4-ona (10,0 g) e *N,N*-diisopropil-etil-amina (7,45ml) em
20 tolueno (105 mL) a 20°C. Após agitação da mistura reacional por 30 minutos a 20°C, da mistura reacional foi aquecida durante um período de 90 minutos a 73°C e então agitada por mais 3 horas naquela temperatura. 4-Bromo-2-fluoro-anilina (8,4 g) em tolueno (20 mL) foi adicionada na mistura reacional
25 a 73°C, seguida por uma lavagem de tolueno (5 mL). Ácido trifluoroacético (35ml, 3,5 vol) foi adicionado durante um período de 10 minutos na mistura reacional a 73°C e a mistura reacional foi então agitada naquela temperatura por 5 horas. A mistura reacional foi então esfriada a 60°C e água (175 mL) foi adicionado durante um período de 15 minutos. A mistura reacional foi então

aquecida a 68°C e agitada naquela temperatura por 8 horas. A mistura reacional foi então esfriada a 20°C durante um período de 1 hora e o produto foi filtrado e lavado com água (20 mL). Rendimento: 11,56 g, 90%; Espectro de NMR (DMSO_{d6}) 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 Massa (M+H)⁺ = 454,0591.

Exemplo 8

Preparação de sal de ácido trifluoroacético de 7-hidróxi-4-(4-bromo-2-fluoroanilino)-6-metoxiquinazolina (o sal de ácido trifluoroacético do composto de Fórmula IX)

10 Oxicloreto de fósforo (6,0 mL) foi adicionado durante um período de 15 minutos em uma lama agitada de 7-benzil-óxi-6-metóxi-3,4-dihidro-quinazolin-4-ona (10,0 g) e trietil-amina (5,9 mL) em tolueno (105 mL) a 73°C e a mistura reacional agitada por mais 3 horas. 4-Bromo-2-fluoroanilina (8,4 g) em tolueno (20 mL) foi adicionada na mistura reacional a
 15 73°C, seguida por uma lavagem de tolueno (5 mL). Ácido trifluoroacético (35 mL, 3,5 vol) foi então adicionado durante um período de 10 minutos na mistura reacional a 73°C e a mistura reacional foi então agitada naquela temperatura por mais 5 horas. A mistura reacional foi esfriada a 60°C e água (175 mL) foi adicionado durante um período de 15 minutos. A mistura
 20 reacional foi então aquecida a 68°C e agitada naquela temperatura por 8 horas. A lama foi esfriada a 20°C durante 1 hora e o produto foi filtrado e lavado com água (20 mL). Rendimento: 11,24 g, 87%; Espectro de NMR (DMSO_{d6}) 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 Massa (M+H)⁺ = 454,0591.

25 Exemplo 9

Preparação de 7-(1-terc-butoxicarbonil)-piperidina-4-ilmetoxi)-4-(4-bromo-2-fluoroanilino)-6-metoxiquinazolina (o composto de Fórmula X)

7-Hidróxi-4-(4-bromo-2-fluoroanilino)-6-metoxiquinazolina (100 g) e carbonato de potássio (113,8 g) foram suspensos em *N*-metil-

pirrolidona (1070 mL) e agitados por 10 minutos antes da adição de 1-(*terc*-butoxicarbonil)-4-(4-metil-fenil-sulfonil-óxi-metil)-piperidina (152,2 g). A mistura reacional foi então aquecida a 95°C por 4 horas antes da ser esfriada de volta para a 70°C. Água (1922 mL) foi então adicionada durante um período de 15 minutos. A mistura reacional foi mantida a 73°C por 1 hora antes de ser esfriada para 40°C e o produto foi isolado por filtração. O produto foi lavado com água (549 mL), a lama foi lavada com acetato de etila (549 mL) a 50°C por 1 hora e então lavada com acetato de etila (275 mL) e seca a 50°C. Rendimento: 137 g, 86%; Espectro de NMR (DMSO_d₆) 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 (br s, 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 (br s, 1H); Espectro de Massa [ESI] (M+H)⁺ = 561-563.

Exemplo 10

15 Preparação de 7-(1-*terc*-butoxicarbonil)-piperidina-4-ilmetoxi)-4-(4-bromo-2-fluoroanilino)-6-metoxiquinazolina (o composto de Fórmula X)

7-Hidróxi-4-(4-bromo-2-fluoroanilino)-6-metoxiquinazolina (5,0 g) e carbonato de potássio (5,7 g) foram suspensos em *N*-metil-pirrolidona (53,5ml) e agitada por 10 minutos. 1-(*terc*-Butoxicarbonil)-4-(4-metil-fenil-sulfonil-óxi-metil)-piperidina (7,6 g) foi então adicionada. A mistura reacional foi então aquecida a 95°C e agitada naquela temperatura por 3,5 horas antes da ser esfriada de volta para a 70°C. Isopropanol (25 mL) foi adicionado e então água (75 mL) foi adicionada durante um período de 15 minutos. A mistura reacional foi então agitada a 73°C por 1 hora antes de se esfriada para 40°C e de o produto ser isolado por filtração. O produto foi lavado com água (27,4 mL) e seco a 50°C. Rendimento: 6,72 g, 87,2%; Espectro de NMR (DMSO_d₆) 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 (br s, 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

(br s, 1H); Espectro de Massa [ESI] (M+H)⁺ = 561-563.

Exemplo 11

Preparação de 7-(1-*terc*-butoxicarbonil)-piperidina-4-ilmetoxi)-4-(4-bromo-2-fluoroanilino)-6-metoxiquinazolina (o composto de Fórmula X)

5 7-Hidróxi-4-(4-bromo-2-fluoroanilino)-6-metoxiquinazolina (9,7 g), hidróxido de sódio (47% p/p, 5,0ml) e Adogen® 464 (1,5 g) foram adicionados em água (50 mL) com agitação. 1-(*terc*-Butoxicarbonil)-4-(4-metil-fenil-sulfonil-óxi-metil)-piperidina (10,0 g) como uma solução em tolueno (35 mL) foi então adicionada na mistura reacional e aquecida a 70°C

10 por 18 horas. A mistura reacional foi então esfriada a 20°C e o produto foi isolado por filtração. O produto foi então lavado com tolueno (20 mL) e seco a 50°C. Rendimento: 8,72 g, 77%; Espectro de NMR (DMSO_d₆) 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 (br s, 2H), 4,05 (d, 2H), 7,2 (s, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,55 (t, 1H), 7,65 (d,

15 1H), 7,8 (d, 1H), 8,35 (s, 1H), 9,55 (br s, 1H); Espectro de Massa [ESI] (M+H)⁺ = 561-563.

Exemplo 12

Preparação de 4-(4-bromo-2-fluoroanilino)-6-metóxi-7-(1-metilpiperidin-4-ilmetoxi)-quinazolina (ZD6474)

20 7-(1-*terc*-Butoxicarbonil)-piperidina-4-ilmetoxi)-4-(4-bromo-2-fluoroanilino)-6-metoxiquinazolina (100 g), água (80 mL), ácido fórmico (120 mL) e formaldeído aquoso (38% p/p, 28,2 g) foram adicionados em um vaso equipado com agitador suspenso, condensador de refluxo e purgado com nitrogênio. A mistura reacional foi aquecida a 80°C durante um período de 90

25 minutos e agitada nesta temperatura por 5 horas. A mistura reacional foi então esfriada a 20°C e tetraidrofurano (500 mL) foi adicionado. A mistura reacional foi aquecida a 40°C e hidróxido de sódio (47% p/p, 265 mL) foi adicionado, seguido por água (60 mL). A fase aquosa foi separada e descartada. A fase orgânica foi ajustada a 60°C e água (300 mL) e acetato de

butila (300 mL) foram adicionados. A mistura resultante foi agitada a 60°C por 15 minutos e então a fase aquosa foi separada e descartada. Água (400 mL) foi então adicionada na fase orgânica, que foi agitada a 60°C por 15 minutos e então a fase aquosa foi separada e descartada. Acetato de butila (300 mL) e tetraidrofurano (50 mL) foram adicionados na fase orgânica e o conteúdo foi destilado em pressão ambiente. A destilação foi interrompida quando a temperatura do conteúdo alcançou 104°C. A lama foi então esfriada a 20°C e mantida por 2 horas antes de isolar o produto por filtração. O produto foi lavado com acetato de butila (300 mL) e seco a 50°C.

5

10 Rendimento: 76,7 g, 90,6%; Espectro de NMR (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 Massa (M+H)⁺ = 475.

Exemplo 13

15 Preparação de 4-(4-bromo-2-fluoroanilino)-6-metóxi-7-(1-metilpiperidin-4-ilmetoxi)-quinazolina (ZD6474)

7-(1-*terc*-Butoxicarbonil)-piperidina-4-ilmetoxi)-4-(4-bromo-2-fluoroanilino)-6-metoxiquinazolina (35,0 g), água (28 mL), ácido fórmico (42 mL) e formaldeído aquoso (37% p/p, 8,2 g) foram adicionados em um vaso equipado com agitador suspenso, condensador de refluxo e purgado com nitrogênio. A mistura reacional foi aquecida a 80°C e agitada nesta temperatura por 5 horas. A mistura reacional foi então esfriada a 40°C e tetraidrofurano (175 mL) foi adicionado. Hidróxido de sódio (47% p/p, 61,9 mL) foi adicionado a 40°C seguido por água (21 mL). A fase aquosa foi então separada e descartada. Água (420 mL) foi adicionada na fase orgânica a 40°C durante um período de 30 minutos. A lama foi então esfriada a 20°C antes de isolar o produto por filtração. O produto foi lavado com água (175 mL) e seco a 50°C. Rendimento: 27,1 g, 91,4 %; Espectro de NMR (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

20

25

(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 Massa (M+H)⁺ = 475.

Exemplo 14

Preparação de 4-(4-bromo-2-fluoroanilino)-6-metóxi-7-(1-metilpiperidin-4-ilmetoxi)-quinazolina (ZD6474)

5 7-(1-*terc*-Butoxicarbonil)-piperidina-4-ilmetoxi)-4-(4-bromo-2-fluoroanilino)-6-metoxiquinazolina (100 g), água (80 mL), ácido fórmico (120 mL) e formaldeído aquoso (37% p/p, 26,7 g) foram adicionados em um vaso equipado com agitador suspenso, condensador de refluxo e purgado com
10 nitrogênio. A mistura reacional foi aquecida a 80°C durante um período de 90 minutos e agitada nesta temperatura por 5 horas. A mistura reacional foi então esfriada a 60°C e metanol (800 mL) foi adicionado, seguido por hidróxido de potássio (49% p/p, 228 mL) over 2 horas. A lama foi esfriada a 20°C over 2
15 horas antes de isolar o produto por filtração. O produto foi lavado duas vezes com metanol aquoso (2:1 metanol: água, 300 mL) e seco a 50°C. Rendimento: 79,6 g, 94%; Espectro de NMR (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 Massa (M+H)⁺ = 475.

Exemplo 15

Preparação de 4-(4-bromo-2-fluoroanilino)-6-metóxi-7-(1-metilpiperidin-4-ilmetoxi)-quinazolina (ZD6474)

25 7-(1-*terc*-Butoxicarbonil)-piperidina-4-ilmetoxi)-4-(4-bromo-2-fluoroanilino)-6-metoxiquinazolina (100 g), água (45 mL), ácido fórmico (120 mL) e formaldeído aquoso (37% p/p, 101,8 g) foram adicionados em um vaso equipado com um agitador suspenso e um condensador de refluxo e purgado com nitrogênio. A mistura reacional foi aquecida a 80°C durante um período de 90 minutos e agitada nesta temperatura por 5 horas. A mistura reacional foi então esfriada a 60°C e metanol (800 mL) foi adicionado,

seguido por hidróxido de potássio (49% p/p, 228 mL) durante 2 horas. A lama foi esfriada a 20°C durante 2 horas antes de isolar o produto por filtração. O produto foi lavado duas vezes com metanol aquoso (2:1 metanol: água, 300 mL) e seco a 50°C. Rendimento: 79,6 g, 94%; Espectro de NMR (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 Massa (M+H)⁺ = 475.

Exemplo 16

Preparação de 4-(4-bromo-2-fluoroanilino)-6-metóxi-7-(1-metilpiperidin-4-ilmetoxi)-quinazolina (ZD6474)

7-(1-*terc*-Butoxicarbonil)-piperidina-4-ilmetoxi)-4-(4-bromo-2-fluoroanilino)-6-metoxiquinazolina (36 g @ 100%p/p), água (16 mL), ácido fórmico (44 mL) e formaldeído aquoso (37% p/p, 36,4 g) foram adicionados em um vaso equipado com um agitador suspenso e um condensador de refluxo e purgado com nitrogênio. A mistura reacional foi aquecida a 80°C durante um período de 90 minutos e agitada nesta temperatura por 7 horas. A mistura reacional foi então esfriada a 60°C e metanol (376 mL) foi adicionado, seguido por hidróxido de potássio (49% p/p, 86 mL) durante 2 horas. A lama foi semeada com ZD6474 (forma metanolato, 300 mg) e esfriada a 20°C durante 2 horas antes de isolar o produto por filtração. O produto foi lavado duas vezes com metanol aquoso (80:20 metanol: água, 67 mL) e seco na temperatura ambiente. Rendimento: 32,4 g, 95%; Espectro de NMR (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 Massa (M+H)⁺ = 475.

Exemplo 17

Purificação de 4-(4-bromo-2-fluoroanilino)-6-metóxi-7-(1-metilpiperidin-4-ilmetoxi)-quinazolina (ZD6474)

4-(4-Bromo-2-fluoroanilino)-6-metóxi-7-(1-metilpiperidin-4-ilmetoxi)-quinazolina preparada como escrito em Exemplo 9 (100 g) foi suspensa em tetraidrofurano (500 mL), água (250 mL) e acetato de butila (400 mL) e aquecida para refluxar para permitir dissolução. A mistura foi então
5 esfriada a 60°C e a fase aquosa foi separada e descartada. A fase orgânica foi filtrada. Tetraidrofurano (50 mL) e acetato de butila (600 mL) foram adicionados nos filtrados orgânicos e então aquecidos para destilarem em pressão ambiente até ser alcançada uma temperatura interna de 106°C. A lama foi então esfriada a 5°C, filtrada e lavada com acetato de etila (200 mL). O
10 produto foi seco a 50°C. Rendimento: 91,8g, 91,8%; Espectro de NMR (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 Massa (M+H)⁺ = 475.

15 Exemplo 18

Preparação de 4-(4-bromo-2-fluoroanilino)-6-metóxi-7-(1-metilpiperidin-4-ilmetoxi)-quinazolina (ZD6474)

7-(1-*terc*-Butoxicarbonil)-piperidina-4-ilmetoxi)-4-(4-bromo-2-fluoroanilino)-6-metoxiquinazolina (40 g), água (16 mL), ácido fórmico (43
20 mL) e formaldeído aquoso (37% p/p, 33 mL) foram adicionados em um vaso equipado com agitador suspenso, condensador de refluxo e termômetro. A mistura reacional foi aquecida a 81°C e agitada nesta temperatura por 5 horas. A mistura reacional foi esfriada a 60°C e tetraidrofurano (178 mL) foi adicionado. A temperatura da mistura reacional foi ajustada a 40°C e
25 hidróxido de potássio (49% p/p, 84 mL) foi adicionado, seguido por água (22 mL). A fase aquosa foi separada e descartada. A fase orgânica foi ajustada a 60°C e água (107 mL) e acetato de butila (107 mL) foram adicionados. A fase aquosa foi separada e descartada. A fase orgânica foi filtrada, seguida por uma lavagem com tetraidrofurano (18 mL). A temperatura do filtrado foi

ajustada a 60°C e acetato de butila (107 mL) foi adicionado. A mistura reacional foi destilada em pressão ambiente. A destilação foi interrompida quando a temperatura do conteúdo alcançou 106°C. A lama foi esfriada a 65°C e tetraidrofurano (107 mL) foi adicionado. A lama foi esfriada a 0-5°C e mantida por 1 hora antes de isolar o produto por filtração. O produto foi lavado com acetato de etila (72 mL) e seco a 50°C. Rendimento: 24,82 g, 80,3%.

Exemplo 19: - Difração de raios-X em pó de ZD6474 anidro

Os processos da presente invenção sintetizam a forma anidra de ZD6474. A forma anidra de ZD6474 é caracterizada pela difração de raios-X em pó e é caracterizada pela provisão de pelo menos um dos seguintes valores de 2 teta usando radiação de CuK α : 15,0° e 21,4°. A forma anidra de ZD6474 é caracterizada pela provisão de um padrão de difração de raios-X em pó de CuK α como mostrado em Figura 1. Os dez picos mais proeminentes são mostrados em Tabela 1.

Tabela 1 Dez picos mais proeminentes de difração de raios-X em pó para a forma anidra de ZD6474

Ângulo 2-Teta (° 2 θ)	Contagem de intensidade	Intensidade Relativa
15,0	100	vs
21,4	92,8	vs
23,3	63,7	vs
20,7	48,3	vs
18,9	40,4	vs
18,1	40,1	vs
23,7	39,2	vs
8,3	28,9	vs
22,1	25,9	vs
29,5	23,2	s

vs = muito forte; s = forte

Tabela 2

Intensidade Relativa % *	Definição
25 - 100	vs (muito forte)
10 - 25	s (forte)
3 - 10	m (média)
1 - 3	w (fraca)

* As intensidades relativas são derivadas dos difratogramas medidos de fendas fixadas. Instrumento analítico: Siemens D5000, calibrado usando quartzo.

Os espectros de difração de raios-X em pó são determinados pela montagem de uma amostra de material cristalino de ZD6474 em montagens de bolacha de cristal de silício único (SSC) e espalhamento da amostra em uma camada fina com o auxílio de uma lâmina de microscópio. A amostra é girada em 30 revoluções por minuto (para melhorar a estatística de contagem) e é irradiada com raios-X gerados por um tubo de foco fino longo de cobre operado a 40kV e 40mA usando radiação de $\text{CuK}\alpha$ com um comprimento onda de 0,15406 nanômetro. A fonte de raios-X colimados é passada através de uma fenda divergente variável automática ajustada a V20 e a radiação refletida é direcionada através de uma fenda anti-espalhamento de 2 mm e uma fenda de detector de 0,2 mm. A amostra é exposta por 1 segundo por 0,02 grau de incremento de 2-teta (modo de varredura contínua) sobre a faixa de 2 graus a 40 graus 2-teta em modo teta-teta. O tempo de corrida é 31 minutos e 41 segundos. O instrumento é equipado com um contador de cintilação como detector. Captura de dados e controle é realizada por meio da Dell Optiplex 686 NT 4,0 Workstation operando com programa de computador Diffract+. Pessoas experientes na técnica de difração de raios-X em pó constatarão que a intensidade relativa de picos pode ser afetada, por exemplo, pelos grãos acima de 30 micrômetros em tamanho e por razões de aspecto não-unitárias que podem afetar a análise de amostras. A pessoa experiente na técnica também constatará que a posição das reflexões pode ser afetada pela altura precisa dos assentos de amostra no difratômetro e da calibração Zero do difratômetro. A planaridade de superfície da amostra também pode ter um efeito pequeno. Conseqüentemente os dados de padrão de difração apresentados não são para serem considerados como valores absolutos.

Para mais informação sobre difração de raios-X em pó o leitor se refere a Jenkins, R & Snyder, R.L. 'Introduction to X-Ray Powder Diffractometry' John Wiley & Sons 1996; Bunn, C.W. (1948), 'Chemical

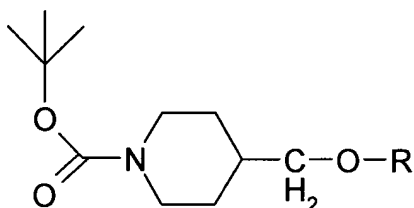
Crystallography', Clarendon Press, London; Klug, H. P. & Alexander, L. E. (1974), 'X-Ray Diffraction Procedures'.

Breve descrição do desenho

5 **Figura 1: Padrão de difração de raios-X em pó para ZD6474 anidro** - com os valores de 2θ plotados sobre o eixo horizontal e a intensidade de linha relativa (contagens) plotada sobre o eixo vertical.

REIVINDICAÇÕES

1. Processo para a produção de um composto de Fórmula IIa:

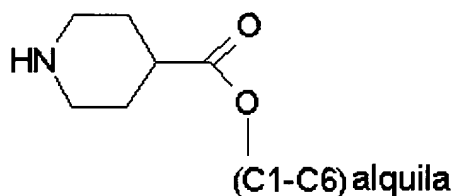


IIa

na qual R é um éster sulfonato adequado;

a partir de um composto de 4-piperidina-carboxilato de (C1-

5 C6)alquila de Fórmula III:

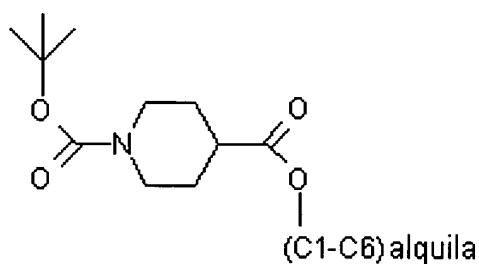


III;

caracterizado pelo fato de compreender as etapas de:

(a) reagir o composto de 4-piperidina-carboxilato de (C1-C6)alquila de Fórmula III com dicarbonato de di-*terc*-butila na presença de tolueno ou xileno para formar uma primeira mistura compreendendo tolueno

10 ou xileno, *terc*-butanol e um composto de Fórmula IV:



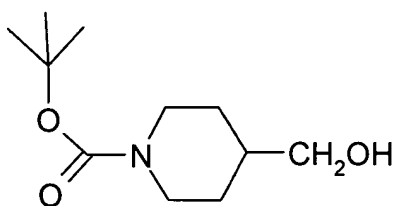
IV;

(b) substancialmente remover o *terc*-butanol da primeira mistura;

(c) reagir o composto de Fórmula IV com um agente redutor adequado *in situ* na presença de tolueno ou xileno para formar uma segunda

15 mistura compreendendo tolueno, subprodutos de redução incluindo

subprodutos álcool e um composto de Fórmula V:

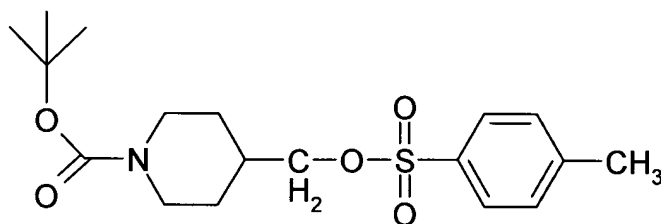


V;

(d) substancialmente remover os subprodutos álcool da segunda mistura; e

(e) reagir o composto de Fórmula V com um agente de sulfonilação adequado *in situ* para formar um éster sulfonato na presença de uma base adequada e tolueno para formar o composto de Fórmula IIa.

2. Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o composto de Fórmula IIa é um composto de Fórmula II e o agente de sulfonação é cloreto de tosila.



II

10 3. Processo de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que o composto de 4-piperidina-carboxilato de (C1-C6)alquila de Fórmula III é 4-piperidina-carboxilato de etila.

15 4. Processo de acordo com a reivindicação 1 ou 2 ou 3, caracterizado pelo fato de que na etapa (c) o agente redutor é selecionado de hidreto de bis(2-metóxi-etóxi)-alumínio e sódio, hidreto de alumínio e lítio e hidreto de diisobutil-alumínio.

5. Processo de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que em etapa (c) o agente redutor é hidreto de bis(2-metóxi-etóxi)-alumínio e sódio.

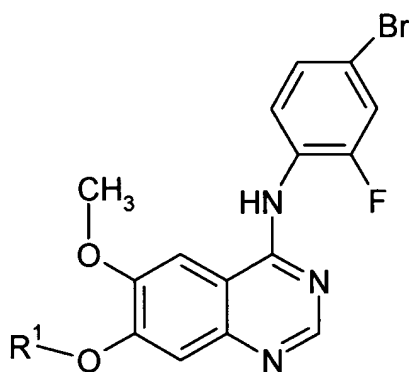
20 6. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações de

1 a 5, caracterizado pelo fato de que na etapa (e) a base é trietilenodiamina.

7. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 6, caracterizado pelo fato de adicionalmente incluir a etapa (f) de isolar o composto de Fórmula IIa.

5 8. Processo de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pelo fato de que a etapa (f) compreende cristalização usando um sistema de solventes de tolueno e iso-hexano.

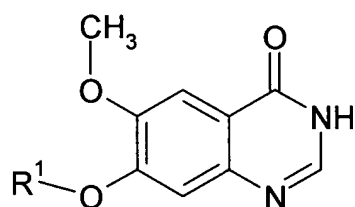
9. Processo para a produção de um composto de Fórmula VI:



VI

na qual R¹ é um grupo protetor lábil de ácido a partir de um composto de Fórmula VII:

10



VII

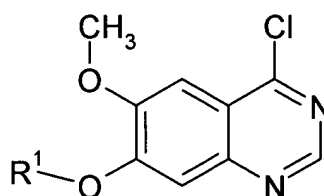
caracterizado pelo fato de compreender as etapas de:

(g) reagir o composto de Fórmula VII com um agente de cloração adequado na presença de uma base adequada e um solvente adequado, na qual a reação é realizada por:

15 (g-1) adição de uma mistura do composto de Fórmula VII e a base no solvente em uma mistura de agente de cloração no solvente em uma temperatura dentro da faixa de 60 a 90°C durante um período de cerca de 60 minutos; ou

(g-2) adição do agente de cloração em uma mistura do composto de Fórmula VII e a base no solvente na temperatura ambiente durante um período de cerca de 15 minutos e então aquecimento da mistura reacional durante um período de cerca de 90 minutos para uma temperatura dentro da faixa de 70 a 90°C e agitação da mistura reacional naquela temperatura por cerca de 1 hora; ou

(g-3) adição do agente de cloração em uma mistura do composto de Fórmula VII e a base no solvente em uma temperatura dentro da faixa de 60 a 110°C durante um período de cerca de 15 minutos, para formar um composto de Fórmula VIII:



VIII; e

(h) reagir o composto de Fórmula VIII com 4-bromo-2-fluoroanilina *in situ* na presença do solvente usado em etapa (g) para formar um sal de hidrocloreto do composto de Fórmula VI;

e depois o composto de Fórmula VI obtido na forma do sal de hidrocloreto pode ser convertido na base livre ou na forma de um sal alternativo, se necessário.

10. Processo de acordo com a reivindicação 9, caracterizado pelo fato de que as etapas (g) e (h) são ambas conduzidas em tolueno.

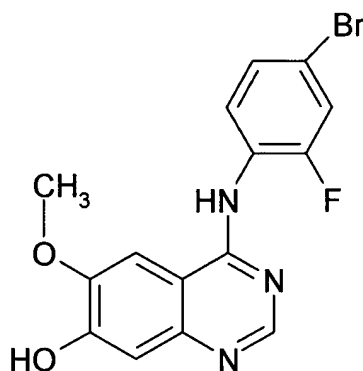
11. Processo de acordo com a reivindicação 9 ou 10, caracterizado pelo fato de que o agente de cloração usado em etapa (g) é oxicloreto de fósforo.

12. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações de 9 a 11, caracterizado pelo fato de que a base usada em etapa (g) é selecionada de trietilamina e *N,N*-diisopropiletamina.

13. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações

de 9 a 12, caracterizado pelo fato de adicionalmente incluir a etapa (i) de isolar o composto de Fórmula VI.

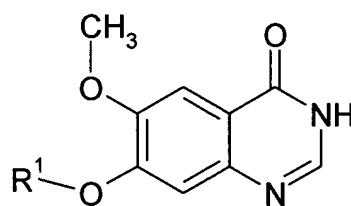
14. Processo para a produção de 7-hidróxi-4-(4-bromo-2-fluoroanilino)-6-metoxiquinazolina, um composto de Fórmula IX:



IX

5

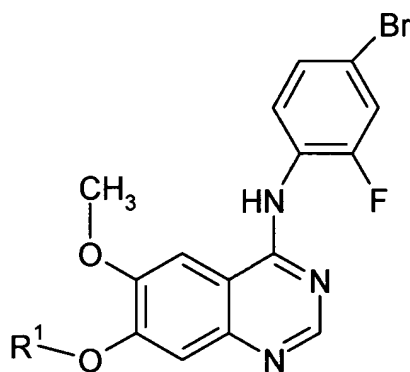
a partir de um composto de Fórmula VII:



VII

na qual R¹ é um grupo protetor lábil de ácido

caracterizado pelo fato de compreender as etapas de converter o composto de Fórmula VII em um composto de Fórmula VI:



VI

pela condução de um processo como definido em qualquer

10 uma ou mais das reivindicações 9 a 12; e

(j) remover R¹ do composto de Fórmula VI *in situ* na presença

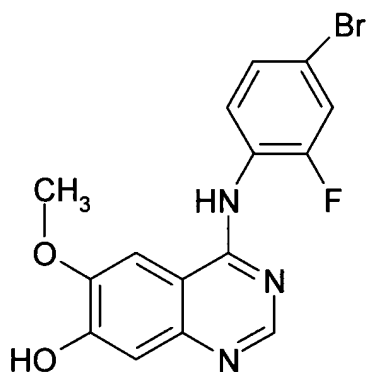
do solvente usado em etapas (g) e (h) para formar o composto de Fórmula IX ou um seu sal;

e depois o composto de Fórmula IX obtido na forma da base livre pode ser convertido na forma de sal e o composto de Fórmula IX obtido na forma de um sal pode ser convertido na base livre ou na forma de um sal alternativo, se necessário.

15 15. Processo de acordo com a reivindicação 14, caracterizado pelo fato de que R¹ é benzila e em etapa (j) o grupo benzila é removido *in situ* pela reação com ácido trifluoroacético em uma temperatura dentro da faixa de 60 a 80°C.

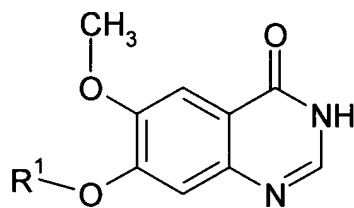
15 16. Processo de acordo com a reivindicação 14, caracterizado pelo fato de que R¹ é benzila e o grupo benzila é removido na presença de ácido trifluoroacético e o composto de Fórmula IX é convertido em um sal de ácido trifluoroacético de pela adição de hidróxido de potássio ou pela adição de hidróxido de sódio e água.

17. Processo para a produção de 7-hidróxi-4-(4-bromo-2-fluoroanilino)-6-metoxiquinazolina, um composto de Fórmula IX:



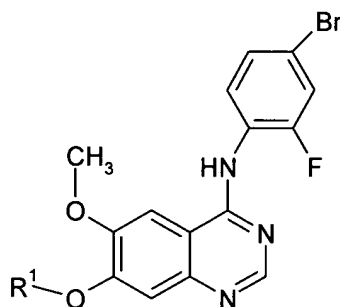
IX

a partir de um composto de Fórmula VII:



VII

caracterizado pelo fato de compreender as etapas de converter o composto de Fórmula VII em um composto de Fórmula VI:



VI

pela condução de um processo como definido na reivindicação 13; e

5 (k) remover R¹ do composto de Fórmula VI para formar o composto de Fórmula IX ou um seu sal;

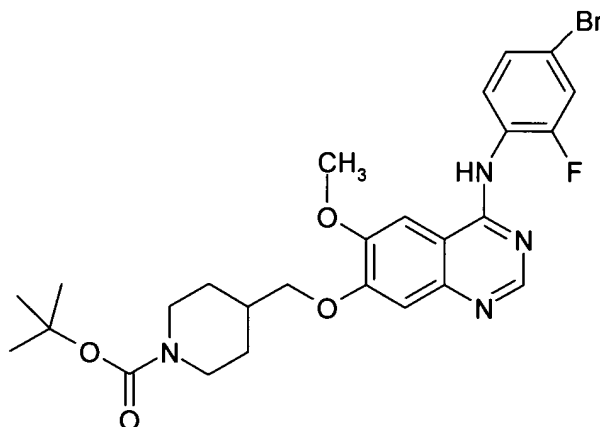
e depois o composto de Fórmula IX obtido na forma da base livre pode ser convertido na forma de sal e o composto de Fórmula IX obtido na forma de um sal pode ser convertido na base livre ou na forma de um sal alternativo, se necessário.

10

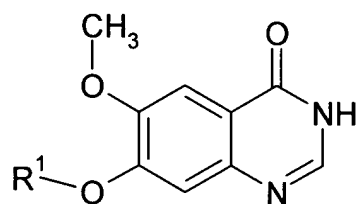
18. Processo de acordo com a reivindicação 17, caracterizado pelo fato de que R¹ é benzila e na etapa (k) o grupo benzila é removido pela reação com um agente de hidrogenação adequado.

19. Processo para a produção de 7-(1-*terc*-butoxicarbonil)-piperidina-4-ilmetoxi)-4-(4-bromo-2-fluoroanilino)-6-metoxiquinazolina, um

15 composto de Fórmula X:

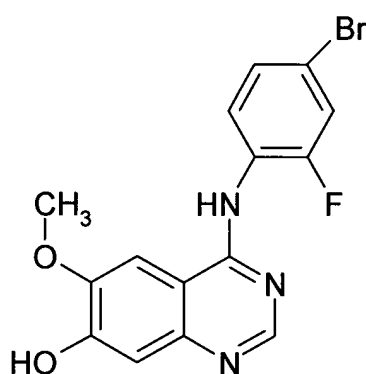


a partir de um composto de Fórmula VII:



VII;

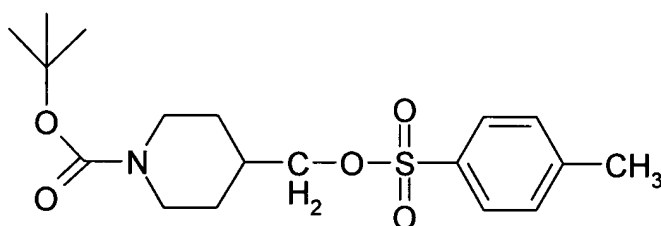
caracterizado pelo fato de compreender as etapas de converter o composto de Fórmula VII em um composto de Fórmula IX:



IX

5 pela condução de um processo como definido em qualquer uma ou mais das reivindicações 14 a 17; e

(I) reagir o composto de Fórmula IX com um composto de Fórmula II:



II

na presença de uma base adequada para proporcionar um composto de Fórmula X ou um seu sal;

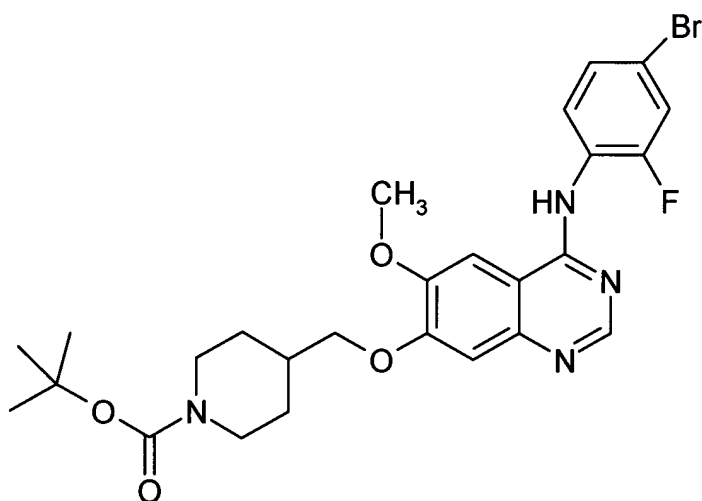
10 e depois o composto de Fórmula X obtido na forma da base livre pode ser convertido na forma de sal e o composto de Fórmula X obtido na forma de um sal pode ser convertido na base livre ou na forma de um sal

alternativo, se necessário.

20. Processo de acordo com a reivindicação 19, caracterizado pelo fato de que a base usada em etapa (l) é selecionada de carbonato de sódio, carbonato de potássio, hidróxido de sódio e hidróxido de potássio.

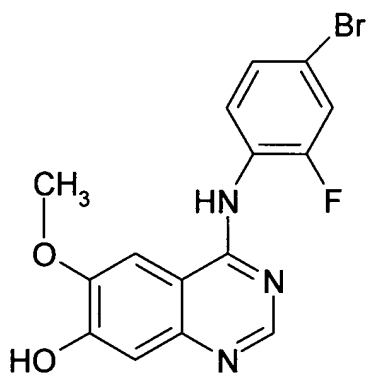
5 21. Processo de acordo com a reivindicação 19 ou 20, caracterizado pelo fato de adicionalmente incluir a etapa (m) de isolar o composto de Fórmula X.

10 22. Processo para a produção de 7-(1-*tert*-butoxicarbonil)-piperidina-4-ilmetoxi)-4-(4-bromo-2-fluoroanilino)-6-metoxiquinazolina, um composto de Fórmula X:



X

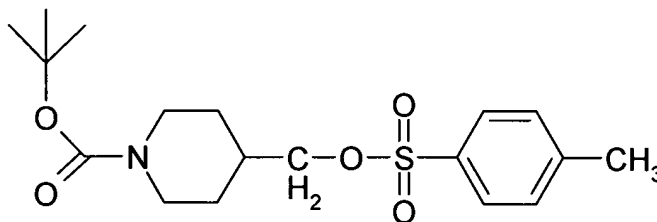
a partir de 7-hidróxi-4-(4-bromo-2-fluoroanilino)-6-metoxiquinazolina, um composto de Fórmula IX:



IX

caracterizado pelo fato de compreender as etapas de:

(l) reagir o composto de Fórmula IX com um composto de Fórmula II:



II

na presença de uma base adequada para proporcionar um composto de Fórmula X ou um seu sal; e

5 (m) isolar o composto de Fórmula X por:

(m-1) adição de água e permissão da ocorrência da cristalização do composto de Fórmula X, coleta do composto de Fórmula X e lavagem do composto de Fórmula X com água, seguida por um solvente selecionado de um acetato de etila, acetato de butila e acetonitrila em uma temperatura dentro da faixa de 25 a 55°C; ou

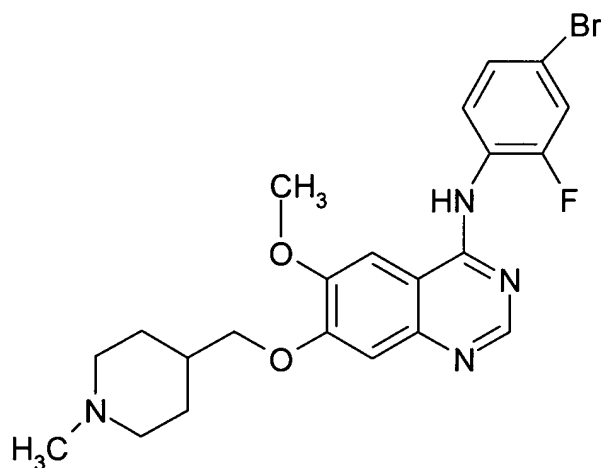
(m-2) adição de água e um álcool selecionado de metanol, etanol, isopropanol e n-propanol e permissão da ocorrência da cristalização do composto de Fórmula X, coleta do composto de Fórmula X e lavagem do composto de Fórmula X com uma mistura de água e o álcool selecionado de metanol, etanol, isopropanol e n-propanol, seguido por um solvente selecionado de um acetato de etila, acetato de butila e acetonitrila em uma temperatura dentro da faixa de 25 a 55°C;

e depois o composto da Fórmula X obtido na forma da base livre pode ser convertido na forma de sal, e o composto de Fórmula X obtido na forma de um sal pode ser convertido na base livre ou na forma de um sal alternativo, se necessário.

23. Processo de acordo com a reivindicação 22, caracterizado pelo fato de que a base usada em etapa (l) é selecionada de carbonato de sódio e carbonato de potássio.

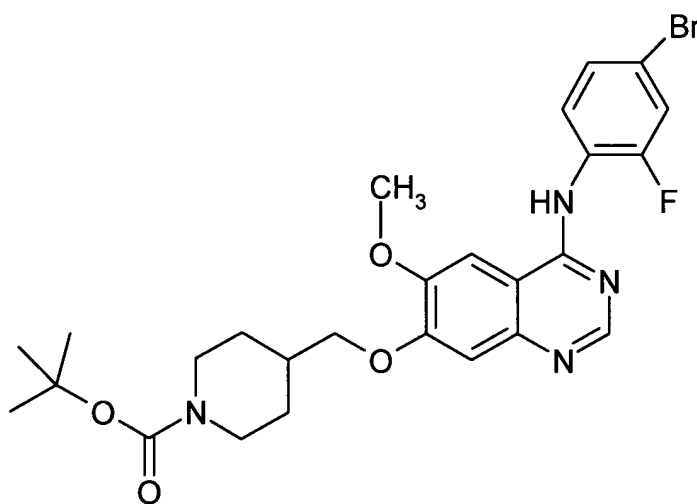
24. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações de 19 a 23, caracterizado pelo fato de que o composto da Fórmula II usado em etapa (1) é preparado de acordo com o processo como definido em qualquer uma ou mais das reivindicações 1 a 8.

5 25. Processo para a produção de 4-(4-bromo-2-fluoroanilino)-6-metóxi-7-(1-metilpiperidin-4-ilmetoxi)-quinazolina, ZD6474:



ZD6474

a partir de um composto de Fórmula X:



X

caracterizado pelo fato de compreender as etapas de:

10 (n) reagir o composto de Fórmula X com ácido fórmico e formaldeído ou um polímero de formaldeído para formar um sal de ácido fórmico de ZD6474;

(o) adicionar um solvente orgânico inerte e uma base adequada

de modo a formar a base livre de ZD6474;

depois o ZD6474 obtido na forma da base livre pode ser convertido no sal farmacêuticamente aceitável, se necessário.

26. Processo de acordo com a reivindicação 25, caracterizado pelo fato de que a etapa (n) é realizada em água em uma temperatura dentro da faixa de 70 a 90°C.

27. Processo de acordo com a reivindicação 25 ou reivindicação 26, caracterizado pelo fato de que o solvente orgânico inerte usado em etapa (o) é selecionado de tetraidrofurano, butironitrila e metanol.

28. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 25 a 27, caracterizado pelo fato de que a base usada na etapa (o) é selecionado de hidróxido de sódio e hidróxido de potássio.

29. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações de 25 a 28, caracterizado pelo fato de que o composto de Fórmula X usado na etapa (n) é preparado de acordo com o processo como definido em qualquer uma ou mais das reivindicações 19 a 24.

30. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações de 25 a 29, caracterizado pelo fato de adicionalmente compreender purificar ZD6474 em uma mistura de tetraidrofurano, água e acetato de butila para proporcionar a forma anidra cristalina .

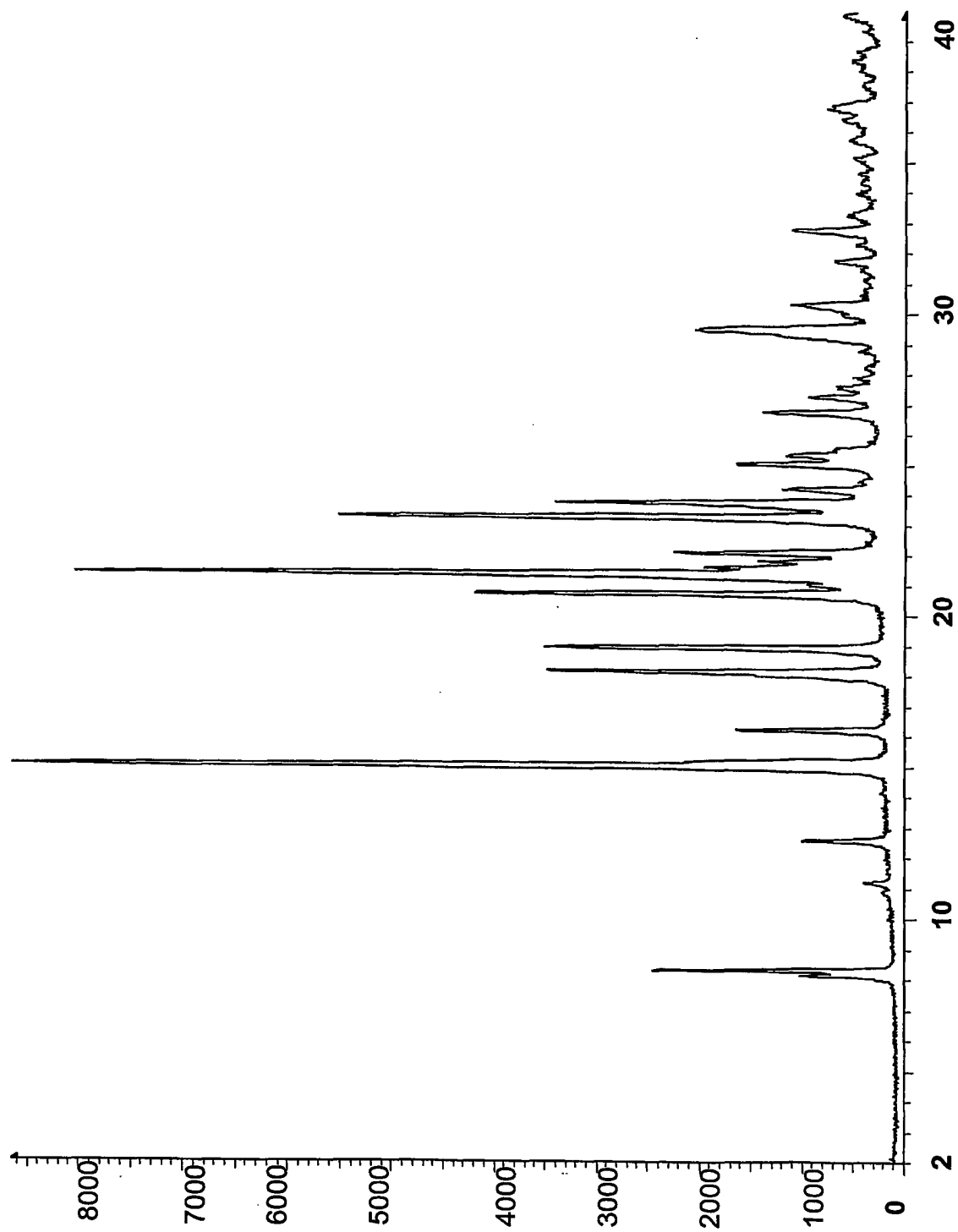


FIGURA 1

RESUMO

“PROCESSOS PARA A PRODUÇÃO DE UM COMPOSTO, PARA A PRODUÇÃO DE 7-HIDRÓXI-4-(4-BROMO-2-FLUOROANILINO)-6-METOXIQUINAZOLINA, PARA A PRODUÇÃO DE 7-(1-TERC-BUTOXI CARBONIL)-PIPERIDINA-4-ILMETOXI-4-(4-BROMO-2-FLUOROANILINO)-6-METOXIQUINAZOLINA E PARA A PRODUÇÃO DE 4-(4-BROMO-2-FLUOROANILINO)-6-METÓXI-7-(1-METILPIPERIDIN-4-ILMETOXI)-QUINAZOLINA”

A presente invenção refere-se aos processos químicos para a produção de certos derivados de quinazolina, ou seus sais farmacologicamente aceitáveis. A invenção também se refere aos processos para a produção de certos intermediários úteis na produção dos derivados de quinazolina e aos processos para a produção dos derivados de quinazolina utilizando os citados intermediários. Em particular, a presente invenção refere-se aos processos químicos e aos intermediários úteis na produção do composto 4-(4-bromo-2-fluoroanilino)-6-metóxi-7-(1-metilpiperidin-4-ilmetoxi)-quinazolina.