

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 397 181**

51 Int. Cl.:

**C07D 293/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.01.2007 E 07704145 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.10.2012 EP 1981863**

54 Título: **Procedimiento para preparar derivados de quinazolina sustituida con aminocrotonilamino**

30 Prioridad:

**26.01.2006 EP 06100914**

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

**05.03.2013**

73 Titular/es:

**BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL  
GMBH (100.0%)  
BINGER STRASSE 173  
55216 INGELHEIM AM RHEIN, DE**

72 Inventor/es:

**SCHROEDER, JUERGEN;  
DZIEWAS, GEORG;  
FACHINGER, THOMAS;  
JAEGER, BURKHARD;  
REICHEL, CARSTEN y  
RENNER, SVENJA**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

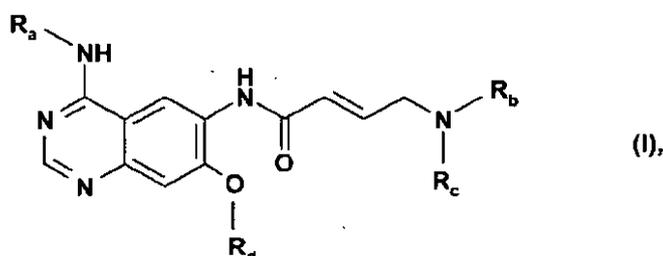
**ES 2 397 181 T3**

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

## DESCRIPCIÓN

Procedimiento para preparar derivados de quinazolina sustituida con aminocrotonilamino

La invención se refiere a un procedimiento para preparar derivados de quinazolina sustituida con aminocrotonilamino de fórmula general (I)



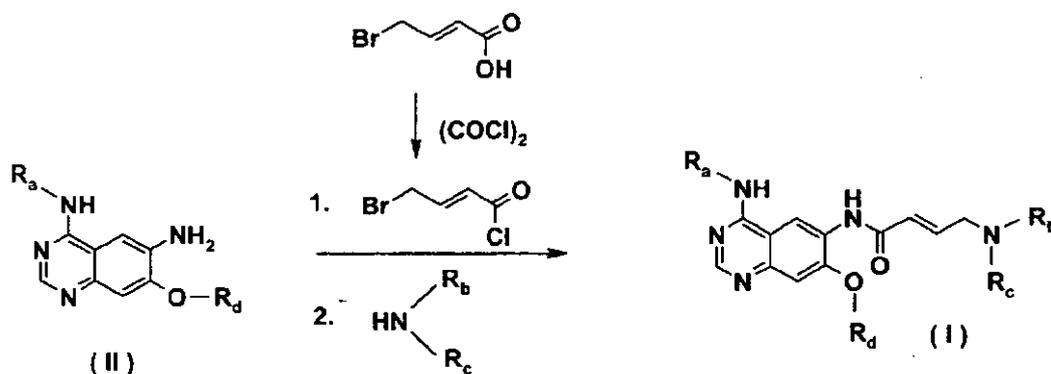
5 en la que los grupos  $R_a$ ,  $R_b$ ,  $R_c$  y  $R_d$  tienen los significados dados en las reivindicaciones y en la memoria descriptiva.

## Antecedentes de la invención

10 Los derivados de quinazolina de fórmula general (I) se conocen de los documentos WO 02/50043 y WO 04/074263, que describen compuestos con propiedades farmacológicas valiosas, incluyendo en particular un efecto inhibidor de la transducción de señales mediada por tirosina quinasas y un efecto inhibidor de la transducción de señales mediada por el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGF-R). Por lo tanto, los compuestos de este tipo son adecuados para el tratamiento de enfermedades, en particular para el tratamiento de enfermedades tumorales, enfermedades de los pulmones y las vías aéreas y enfermedades del tracto gastrointestinal y los conductos biliares y la vesícula biliar.

15 El documento WO 2002/50043 describe un método de producción en el que se preparan quinazolinonas sustituidas con aminocrotonilamino (I) en una reacción en un solo recipiente, a partir del correspondiente componente de anilina (II), ácido bromocrotónico, cloruro de oxalilo y una amina secundaria (véase el diagrama 1).

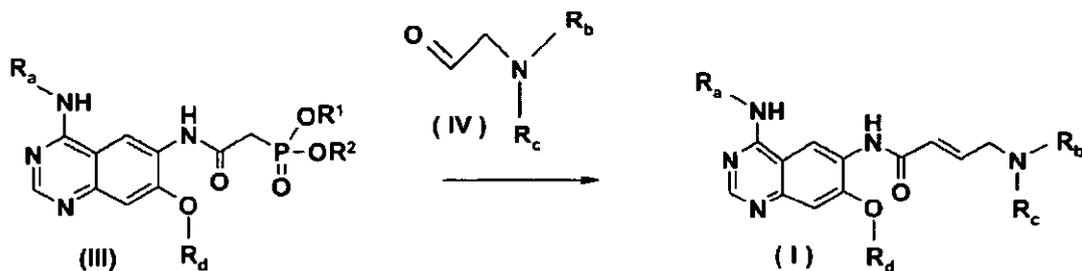
Diagrama 1:



20 El procedimiento no es adecuado para el uso técnico a escala industrial, ya que los rendimientos obtenidos son como máximo de 50% y en general es necesaria una purificación laboriosa por cromatografía en columna. Además, el educto del ácido bromocrotónico no está disponible en el comercio en grandes cantidades y el correspondiente bromocrotonato de metilo solo está disponible con una pureza de aproximadamente 80%.

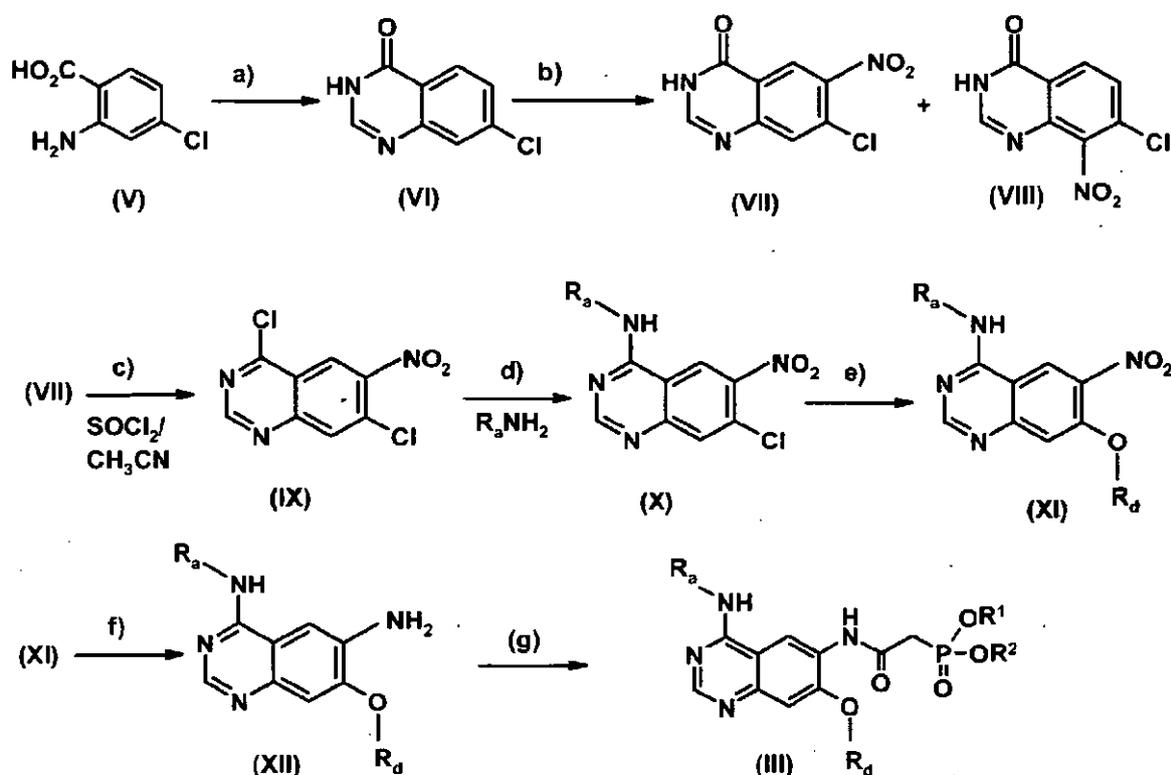
25 El documento WO 2005/037824 describe un procedimiento alternativo para preparar derivados de quinazolina sustituida con aminocrotonilamino de fórmula general (I) por reacción de Wittig-Horner-Emmons de quinazolinonas sustituidas con dialquilfosfonoacetamido (III) con un 2-aminoacetaldehído (IV) (diagrama 2), aunque en lugar del aldehído (IV) se puede usar el correspondiente hidrato o un acetal (p. ej., el acetal dietílico correspondiente a (IV)), a partir del cual se libera el aldehído (previamente o in situ).

Diagrama 2:



Los eductos de fórmula III se pueden obtener como sigue según el documento WO 2005/037824:

Diagrama 3:



5

Tanto en la técnica anterior descrita anteriormente como dentro del alcance de la invención descrita en lo sucesivo, R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>, R<sub>c</sub>, R<sub>d</sub>, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> tienen los siguientes significados:

R<sub>a</sub> indica un grupo bencilo, 1-feniletilo o 3-cloro-4-fluorofenilo,

10 R<sub>b</sub> indica un grupo metilo, etilo, isopropilo, ciclopropilo, 2-metoxietilo, tetrahidrofuran-3-ilo, tetrahidrofuran-2-il-metilo, tetrahidrofuran-3-il-metilo, tetrahidropiran-4-ilo o tetrahidropiran-4-il-metilo,

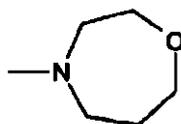
R<sub>c</sub> indica un grupo metilo, etilo o 2-metoxietilo o

R<sub>b</sub> y R<sub>c</sub> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos estos grupos, indican un grupo morfolino u homomorfolino opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo C<sub>1-3</sub>,

15 R<sub>d</sub> indica un grupo ciclopropilmetilo, ciclobutilo, ciclopentilo, tetrahidrofuran-3-ilo, tetrahidrofuran-2-il-metilo, tetrahidrofuran-3-il-metilo, tetrahidropiran-4-ilo o tetrahidropiran-4-il-metilo, y

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> cada uno independientemente del otro indican un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>, por ejemplo cada uno indica un grupo etilo.

Por un grupo homomorfolino se entiende el siguiente homólogo de anillo más grande del grupo morfolino, en concreto el grupo de fórmula



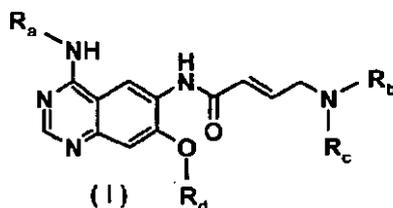
5 Partiendo del ácido 4-cloro-antranílico (V) que se puede obtener en el comercio, la reacción con acetato de formamidina (etapa a) produce la quinazolina (VI), que después se nitra usando ácido sulfúrico y ácido nítrico concentrado (etapa b). El regioisómero (VII) deseado después se clora usando cloruro de tionilo en acetonitrilo (etapa c) y el producto de cloración (IX) se hace reaccionar in situ con la correspondiente amina  $R_a-NH_2$  (etapa d). El compuesto de fórmula (X) así obtenido se hace reaccionar por sustitución nucleófila catalizada por base, con  $R_d-OH$  para formar el compuesto (XI) (etapa e), que a su vez se convierte por hidrogenación en la correspondiente aminoquinazolina (XII) (etapa f). La aminoquinazolina (XII) después por reacción con ácido di-(alquil  $C_{1-4}$ )-fosfonoacético, p. ej., con ácido dietilfosfonoacético, en disolventes adecuados tales como tetrahidrofurano (THF), dimetilformamida (DMF) o acetato de etilo, después de la correspondiente activación, por ejemplo, con 1,1-carbonildiimidazol, 1,1-carbonilditriazol o anhídrido propanofosfónico, se convierte en la quinazolina sustituida con dialquilfosfonoacetamido (III) necesaria para la reacción de Wittig-Horner-Emmons.

15 El procedimiento descrito en el documento WO 2005/037824 también tiene una serie de desventajas graves para el uso técnico. Por ejemplo, el uso de cloruro de tionilo en la etapa (c) es problemático por razones de seguridad. Los alcoholes cíclicos o heterocíclicos necesarios para introducir el grupo  $R_d$  en un exceso de aproximadamente 2 equivalentes (eq.) son materiales de partida que son difíciles de obtener o caros, y también es necesaria la catálisis de transferencia de fase, por ejemplo usando 18-corona-6, para hacerlos reaccionar según la etapa (e) en el diagrama 3 a una escala industrial. El producto de reacción debe purificarse por recristalización para eliminar el catalizador de transferencia de fase. La hidrogenación de la etapa (f) se lleva a cabo con la adición de ácido acético, si el educto contiene un átomo de cloro, para así prevenir la formación de subproductos desclorados que son difíciles de separar. La adición de ácido acético hace que se disuelvan trazas de níquel necesario como catalizador, y este es arrastrado a la etapa final y da lugar a un problema de metal pesado que es inaceptable para uso farmacéutico. Además, la capacidad de las reacciones parciales individuales debe mejorar; por ejemplo, la capacidad en la etapa (e) según el diagrama 3 es solo de 1/60 (1 kg de material de partida requiere un volumen de reactor de 60 litros).

30 A la luz de las desventajas del método de producción conocido descrito antes, el problema de la presente invención es proporcionar un método mejorado, adecuado para la síntesis a una escala industrial, que permita la preparación segura de derivados de quinazolina sustituida con aminocrotonilamino (I) usando materiales de partida que se puedan obtener fácilmente, de alta pureza y a un coste técnico menor.

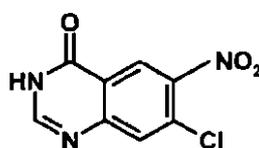
#### Descripción detallada de la invención

El problema expuesto antes se resuelve según la invención por el siguiente procedimiento para preparar un compuesto de fórmula general



35 en la que de  $R_a$  a  $R_d$  son como se han descrito en lo que antecede, que comprende las siguientes etapas (realización A):

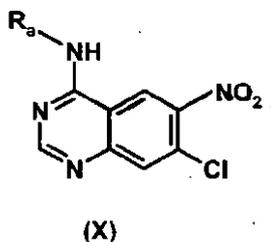
a) hacer reaccionar 7-cloro-6-nitro-3H-quinazolin-4-ona



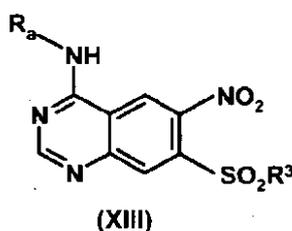
(VII)

con una amina primaria de fórmula  $R_a-NH_2$  (XV), en la que  $R_a$  indica un grupo bencilo, 1-feniletilo o 3-cloro-4-fluorofenilo, en presencia de  $POCl_3$ ,

b) convertir el compuesto resultante de fórmula general



5 en el derivado de sulfonilo de fórmula

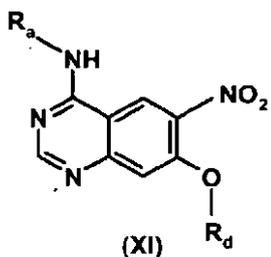


en la que

$R^3$  indica un grupo alquilo  $C_{1-4}$  en el que los átomos de hidrógeno pueden estar total o parcialmente sustituidos por átomos de flúor, o

10 un grupo fenilo opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados de grupos alquilo  $C_{1-3}$ , átomos de halógeno, en particular átomos de flúor, cloro o bromo, grupos ciano o nitro, donde los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes, y donde  $R_a$  en las dos fórmulas (X) y (XIII) tiene el significado dado en a),

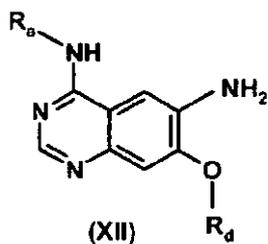
c) convertir el derivado de sulfonilo de fórmula (XIII) en un compuesto de fórmula



15 por reacción con un alcohol de fórmula  $R_d-OH$  (XVI) en presencia de una base,

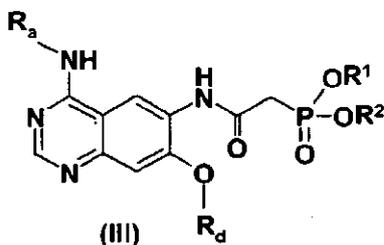
en la que  $R_a$  tiene los significados dados en a) y  $R_d$  indica un grupo ciclopropilmetilo, ciclobutilo, ciclopentilo, tetrahidrofuran-3-ilo, tetrahidrofuran-2-il-metilo, tetrahidrofuran-3-il-metilo, tetrahidropiran-4-ilo o tetrahidropiran-4-il-metilo,

d) reducir el compuesto de fórmula (XI) así obtenido al derivado amino de fórmula



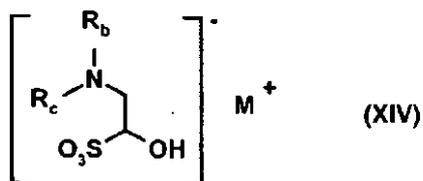
20 en la que  $R_a$  tiene los significados dados en a) y  $R_d$  tiene los significados dados en c),

e) convertir los derivados amino de fórmula (XII) en el éster fosfónico de fórmula



en la que  $R_a$  tiene los significados dados en a) y  $R_d$  tiene los significados dados en c), y  $R^1$  y  $R^2$  cada uno independientemente del otro indica un grupo alquilo  $C_{1-4}$ , pero preferiblemente grupos etilo,

5 f) hacer reaccionar el éster fosfónico de fórmula (III) resultante con un aducto de hidrogenosulfito de fórmula



en la que

$M^+$  indica un catión, por ejemplo el ion sodio, o un protón y

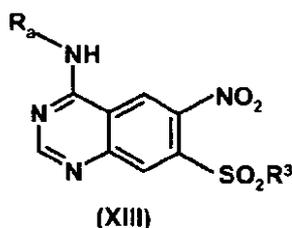
10  $R_b$  indica un grupo metilo, etilo, isopropilo, ciclopropilo, 2-metoxietilo, tetrahidrofuran-3-ilo, tetrahidrofuran-2-il-metilo, tetrahidrofuran-3-il-metilo, tetrahidropiran-4-ilo o tetrahidropiran-4-il-metilo,

$R_c$  indica un grupo metilo, etilo o 2-metoxietilo o

$R_b$  y  $R_c$  junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos estos grupos, representan un grupo morfolino u homomorfolino opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo  $C_{1-3}$ ,

en la forma de una reacción de Wittig-Horner-Emmons.

15 En otro aspecto, la invención se refiere a los derivados de sulfonilo de fórmula



en la que

$R_a$  indica un grupo bencilo, 1-feniletilo o 3-cloro-4-fluorofenilo y

20  $R^3$  indica un grupo alquilo  $C_{1-4}$  en el que los átomos de hidrógeno pueden estar total o parcialmente sustituidos por átomos de flúor, o

un grupo fenilo opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados de grupos alquilo  $C_{1-3}$ , átomos de halógeno, en particular átomos de flúor, cloro o bromo, grupos ciano o nitro, donde los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes,

25 que son componentes valiosos para la síntesis para preparar derivados de quinazolina de fórmula general (I) farmacológicamente activos.

Por ejemplo,  $R^3$  en la fórmula (XIII) puede indicar el grupo p-toluenosulfonilo, p-bromo-bencenosulfonilo, fenilo, p-nitro-bencenosulfonilo, metilsulfonilo, trifluorometilsulfonilo, nonafluorobutilsulfonilo o 2,2,2-trifluoroetanosulfonilo.

Los siguientes se mencionan como compuestos particularmente preferidos de fórmula (XIII):

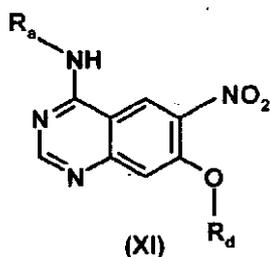
- (1) 4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-(4-metil-fenilsulfonyl)-6-nitro-quinazolina,
- (2) 4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-(4-bromo-fenilsulfonyl)-6-nitro-quinazolina,
- (3) 4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-(fenilsulfonyl)-6-nitro-quinazolina,
- 5 (4) 4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-(4-nitro-fenilsulfonyl)-6-nitro-quinazolina,
- (5) 4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-(metilsulfonyl)-6-nitro-quinazolina,
- (6) 4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-(trifluorometilsulfonyl)-6-nitro-quinazolina,
- (7) 4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-(nonafluorobutilsulfonyl)-6-nitro-quinazolina,
- (8) 4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-(2,2,2-trifluoroetanosulfonyl)-6-nitro-quinazolina
- 10 (9) 4-(bencilamino)-7-(4-metil-fenilsulfonyl)-6-nitro-quinazolina,
- (10) 4-(bencilamino)-7-(4-bromo-fenilsulfonyl)-6-nitro-quinazolina,
- (11) 4-(bencilamino)-7-(fenilsulfonyl)-6-nitro-quinazolina,
- (12) 4-(bencilamino)-7-(4-nitro-fenilsulfonyl)-6-nitro-quinazolina,
- (13) 4-(bencilamino)-7-(metilsulfonyl)-6-nitro-quinazolina,
- 15 (14) 4-(bencilamino)-7-(trifluorometilsulfonyl)-6-nitro-quinazolina,
- (15) 4-(bencilamino)-7-(nonafluorobutilsulfonyl)-6-nitro-quinazolina,
- (16) 4-(bencilamino)-7-(2,2,2-trifluoroetanosulfonyl)-6-nitro-quinazolina,
- (17) 4-(1-feniletilamino)-7-(4-metil-fenilsulfonyl)-6-nitro-quinazolina,
- (18) 4-(1-feniletilamino)-7-(4-bromo-fenilsulfonyl)-6-nitro-quinazolina,
- 20 (19) 4-(1-feniletilamirio)-7-(fenilsulfonyl)-6-nitro-quinazolina,
- (20) 4-(1-feniletilamino)-7-(4-nitro-fenilsulfonyl)-6-nitro-quinazolina,
- (21) 4-(1-feniletilamino)-7-(metilsulfonyl)-6-nitro-quinazolina,
- (22) 4-(1-feniletilamino)-7-(trifluorometilsulfonyl)-6-nitro-quinazolina,
- (23) 4-(1-feniletilamino)-7-(nonafluorobutilsulfonyl)-6-nitro-quinazolina y
- 25 (24) 4-(1-feniletilamino)-7-(2,2,2-trifluoroetanosulfonyl)-6-nitro-quinazolina.

Los eductos usados en el procedimiento de acuerdo con la invención y no descritos con más detalle se conocen de la bibliografía o se pueden preparar a partir de precursores conocidos de la bibliografía mediante métodos análogos sencillos. Por ejemplo, el aducto de hidrogenosulfito de sodio de fórmula (XIV) se puede obtener a partir del correspondiente acetal liberando el correspondiente aldehído en disolución de ácido clorhídrico y posterior precipitación por adición de disolución de NaHSO<sub>3</sub>. El acetal dietílico se puede preparar a partir del correspondiente aldehído por métodos convencionales.

30

Específicamente, la invención descrita en la realización A tiene los siguientes aspectos parciales B, C y D.

B) Preparación del componente de la síntesis de fórmula

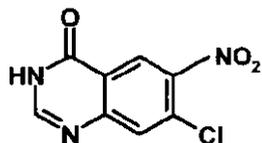


en la que

$R_a$  indica un grupo bencilo, 1-feniletilo o 3-cloro-4-fluorofenilo y

$R_d$  indica un grupo ciclopropilmetilo, ciclobutilo, ciclopentilo, tetrahidrofuran-3-ilo, tetrahidrofuran-2-il-metilo, tetrahidrofuran-3-il-metilo, tetrahidropirán-4-ilo o tetrahidropirán-4-il-metilo, por

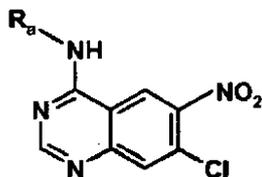
- 5 a) reacción de 7-cloro-6-nitro-3*H*-quinazolin-4-ona



(VII)

con una amina primaria de fórmula  $R_a-NH_2$  (XV), en la que  $R_a$  indica un grupo bencilo, 1-feniletilo o 3-cloro-4-fluorofenilo, en presencia de  $POCl_3$ ,

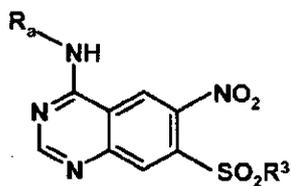
b) conversión del compuesto resultante de fórmula general



(X)

10

en el derivado de sulfonilo de fórmula



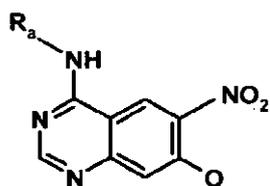
(XIII)

en la que

- 15  $R^3$  indica un grupo alquilo  $C_{1-4}$  en el que los átomos de hidrógeno pueden estar total o parcialmente sustituidos por átomos de flúor, o

un grupo fenilo opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados de grupos alquilo  $C_{1-3}$ , átomos de halógeno, en particular átomos de flúor, cloro o bromo, grupos ciano o nitro, donde los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes, y donde  $R_a$  en las dos fórmulas (X) y (XIII) tiene los significados dados en a),

c) conversión del derivado de sulfonilo de fórmula (XIII) en un compuesto de fórmula

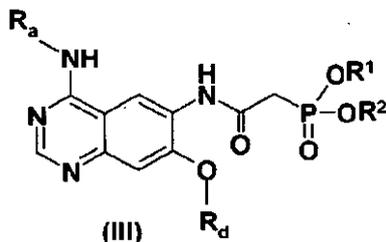


(XI)

- 20 por reacción con un alcohol de fórmula  $R_d-OH$  (XVI) en presencia de una base,

en la que  $R_a$  tiene los significados dados en a) y  $R_d$  indica un grupo ciclopropilmetilo, ciclobutilo, ciclopentilo, tetrahidrofuran-3-ilo, tetrahidrofuran-2-il-metilo, tetrahidrofuran-3-il-metilo, tetrahidropiran-4-ilo o tetrahidropiran-4-il-metilo.

C) Preparación del componente de la síntesis de fórmula



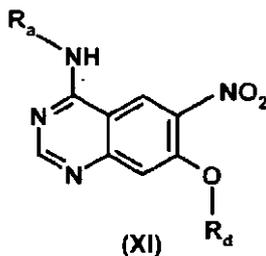
5 en la que

$R_a$  indica un grupo bencilo, 1-feniletilo o 3-cloro-4-fluorofenilo,

$R_d$  indica un grupo ciclopropilmetoxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, tetrahidrofuran-3-il-oxi, tetrahidrofuran-2-il-metoxi, tetrahidrofuran-3-il-metoxi, tetrahidropiran-4-il-oxi o tetrahidropiran-4-il-metoxi, y

$R^1$  y  $R^2$  cada uno independientemente del otro indica un grupo alquilo  $C_{1-4}$ .

10 por preparación del componente de la síntesis de fórmula



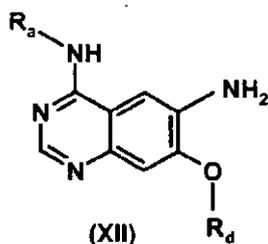
en la que

$R_a$  indica un grupo bencilo, 1-feniletilo o 3-cloro-4-fluorofenilo y

15  $R_d$  indica un grupo ciclopropilmetilo, ciclobutilo, ciclopentilo, tetrahidrofuran-3-ilo, tetrahidrofuran-2-il-metilo, tetrahidrofuran-3-il-metilo, tetrahidropiran-4-ilo o tetrahidropiran-4-il-metilo,

según el procedimiento descrito en B) y posteriormente por

d) reducción del compuesto de fórmula (XI) así obtenido al derivado amino de fórmula

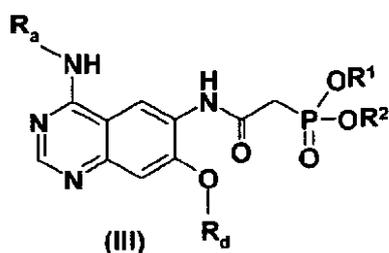


en la que

20  $R_a$  indica un grupo bencilo, 1-feniletilo o 3-cloro-4-fluorofenilo y

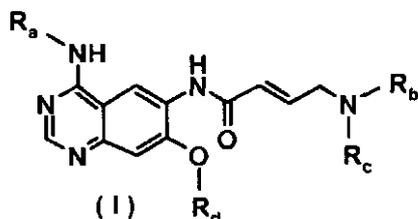
$R_d$  indica un grupo ciclopropilmetilo, ciclobutilo, ciclopentilo, tetrahidrofuran-3-ilo, tetrahidrofuran-2-il-metilo, tetrahidrofuran-3-il-metilo, tetrahidropiran-4-ilo o tetrahidropiran-4-il-metilo, y

e) conversión de los derivados amino de fórmula (XII) en el éster fosfónico de fórmula



en la que  $R_a$  y  $R_d$  tienen los significados dados en d), y  $R^1$  y  $R^2$  cada uno independientemente del otro indica un grupo alquilo  $C_{1-4}$ .

D) Preparación de un compuesto de fórmula general



5 en la que

$R_a$  indica un grupo bencilo, 1-feniletilo o 3-cloro-4-fluorofenilo,

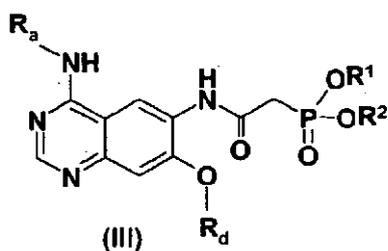
$R_b$  indica un grupo metilo, etilo, isopropilo, ciclopropilo, 2-metoxietilo, tetrahydrofuran-3-ilo, tetrahydrofuran-2-il-metilo, tetrahydrofuran-3-il-metilo, tetrahidropiran-4-ilo o tetrahidropiran-4-il-metilo,

$R_c$  indica un grupo metilo, etilo o 2-metoxietilo o

10  $R_b$  y  $R_c$  junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos estos grupos, indican un grupo morfolino u homomorfolino opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo  $C_{1-3}$ , y

$R_d$  indica un grupo ciclopropilmetilo, ciclobutilo, ciclopentilo, tetrahydrofuran-3-ilo, tetrahydrofuran-2-il-metilo, tetrahydrofuran-3-il-metilo, tetrahidropiran-4-ilo o tetrahidropiran-4-il-metilo, por

f) reacción de un éster fosfónico de fórmula



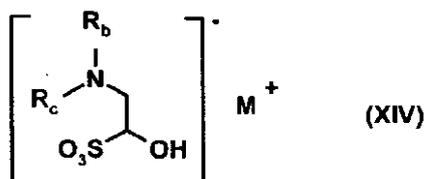
15 en la que

$R_a$  indica un grupo bencilo, 1-feniletilo o 3-cloro-4-fluorofenilo,

$R_d$  indica un grupo ciclopropilmetilo, ciclobutilo, ciclopentilo, tetrahydrofuran-3-ilo, tetrahydrofuran-2-il-metilo, tetrahydrofuran-3-il-metilo, tetrahidropiran-4-ilo o tetrahidropiran-4-il-metilo y

$R^1$  y  $R^2$  cada uno independientemente del otro indica un grupo alquilo  $C_{1-4}$ ,

20 con el aducto de hidrogenosulfito de fórmula



en la que

M<sup>+</sup> indica un catión, por ejemplo el ion sodio o un protón,

5 R<sub>b</sub> indica un grupo metilo, etilo, isopropilo, ciclopropilo, 2-metoxietilo, tetrahidrofuran-3-ilo, tetrahidrofuran-2-il-metilo, tetrahidrofuran-3-il-metilo, tetrahidropiran-4-ilo o tetrahidropiran-4-il-metilo,

R<sub>c</sub> indica un grupo metilo, etilo o 2-metoxietilo o

R<sub>b</sub> y R<sub>c</sub> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos estos grupos, indican un grupo morfolino u homomorfolino opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo C<sub>1-3</sub>,

en la forma de una reacción de Wittig-Horner-Emmons.

10 La reacción (a) de la 7-cloro-6-nitro-3H-quinazolin-4-ona (VII) con una amina primaria de fórmula (XV) para preparar un compuesto de fórmula (X) se lleva a cabo en un disolvente adecuado, por ejemplo en acetonitrilo, dioxano, THF o mezclas de los mismos, p. ej. en una mezcla de acetonitrilo, dioxano y en presencia de 1-2 equivalentes de POCl<sub>3</sub>, a una temperatura de 50 a 80°C.

15 La conversión (b) de un compuesto de fórmula (X) en el derivado de sulfonilo de fórmula (XIII) se lleva a cabo en un disolvente adecuado, por ejemplo en acetonitrilo, dioxano, THF, DMF, dimetilacetamida (DMA), N-metilpirrolidona (NMP) o mezclas de los mismos, p. ej., en una mezcla de DMF y NMP, por adición de 1 a 2 equivalentes de una sal de ácido sulfínico correspondiente, por ejemplo la sal de sodio del ácido bencenosulfínico, a una temperatura entre 50°C y la temperatura de ebullición del disolvente usado, preferiblemente a una temperatura entre 80 y 100°C.

20 La conversión (c) del derivado de sulfonilo de fórmula (XIII) en un compuesto de fórmula (XI) se lleva a cabo en un disolvente adecuado, por ejemplo en acetonitrilo, dioxano, THF, DMF, DMA, diglima, terc-butanol o mezclas de los mismos, por adición de 1 a 1,5 equivalentes de un alcohol de fórmula R<sub>d</sub>-OH (XVI) y posterior adición en porciones de 2 a 4 equivalentes de una base fuerte, por ejemplo NaOH, KOH o LiOH en polvo, o terc-butoxido de potasio, terc-butoxido de sodio, terc-butoxido de litio, terc-amilato de potasio, terc-amilato de sodio o terc-amilato de litio en forma de sólido, o por la adición gota a gota de una disolución de estas bases en terc-butanol, THF o DMF, a una temperatura entre 0 y 100°C, preferiblemente entre 10 y 50°C, eligiendo inicialmente una temperatura baja y elevando la temperatura después de la adición de la base para completar la reacción.

25 La reducción (d) de un compuesto de fórmula (XI) al derivado amino de fórmula (XII) se lleva a cabo preferiblemente por hidrogenación catalítica con hidrógeno en presencia de un catalizador tal como níquel Raney, paladio/carbón o platino, en un disolvente tal como metanol, etanol, acetato de etilo, DMF, DMA, NMP, DMF/acetona o DMF/metanol, opcionalmente con la adición de un ácido tal como ácido acético o una sal de ácido, a temperaturas entre 0 y 100°C, por ejemplo a temperaturas entre 0 y 80°C, pero preferiblemente a una temperatura entre 20 y 50°C, y a una presión de hidrógeno de 1 a 10 bar, por ejemplo de 1 a 7 bar, pero preferiblemente a una presión de 3 a 5 bar.

30 La conversión (e) del derivado amino de fórmula (XII) en el éster fosfónico de fórmula (III) se lleva a cabo por reacción con 1,0-2,0 equivalentes de un ácido di-(alquil C<sub>1-4</sub>)-fosfonoacético, preferiblemente con ácido dietilfosfonoacético, en un disolvente adecuado tal como THF, DMF, tolueno, acetato de etilo, éter de terc-butilo y metilo (MTBE) o mezclas de los mismos, p. ej., en MTBE/THF, después de la correspondiente activación a temperaturas entre 0°C y 100°C. La activación se puede llevar a cabo usando cualquiera de los métodos actuales de unión de amidas, es decir, por ejemplo con 1,1-carbonildimidazol, 1,1-carbonilditriazol, DCC (N,N-diciclohexilcarbodiimida), EDC (N'-(dimetilaminopropil)-N-etilcarbodiimida), TBTU tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio, tiazolidin-2-tiona, o por conversión en el correspondiente cloruro de ácido, usando posiblemente cloruro de tionilo u oxiclорuro de fósforo. Opcionalmente la activación se lleva a cabo usando bases orgánicas tales como trietilamina o piridina, aunque se puede añadir adicionalmente DMAP (dimetilaminopiridina).

35 La reacción (f) del éster fosfónico de fórmula (III) con el aducto de hidrogenosulfito de fórmula (XIV) se lleva a cabo en un disolvente adecuado tal como metanol, etanol, THF, DMF, tolueno, acetato de etilo y acetonitrilo o mezclas de los mismos, o en una mezcla binaria o ternaria con agua, preferiblemente en etanol o etanol/agua, con la adición de una base adecuada, p. ej., carbonato de sodio, hidróxido de litio, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio, opcionalmente con la adición de una sal estabilizante tal como cloruro de litio, a una temperatura de 0°C-50°C, usando 1-2 equivalentes, preferiblemente 1,2-1,6, p. ej. 1,4 equivalentes de los aductos de hidrogenosulfito en disolución acuosa.

50

Las realizaciones preferidas del procedimiento de acuerdo con la invención con todas las etapas parciales (a) a (f), así como los aspectos parciales B, C y D, se refieren a la preparación de los compuestos de fórmula (I), en la que

R<sub>a</sub> indica un grupo 3-cloro-4-fluorofenilo y R<sub>b</sub>, R<sub>c</sub> y R<sub>d</sub> se definen como se menciona en la realización A (realización F), o

- 5 R<sub>b</sub> y R<sub>c</sub> en cada caso indican un grupo metilo y R<sub>a</sub> y R<sub>d</sub> se definen como se menciona en la realización A (realización H), o

R<sub>a</sub> indica un grupo 3-cloro-4-fluorofenilo, R<sub>b</sub> y R<sub>c</sub> indican cada uno un grupo metilo y R<sub>d</sub> se define como se menciona en la realización A (realización I), o

- 10 R<sub>d</sub> indica un grupo tetrahidrofuran-3-ilo o tetrahidropiran-4-ilo y R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub> y R<sub>c</sub> se definen como se menciona en la realización A (realización J), o

R<sub>a</sub> indica un grupo 3-cloro-4-fluorofenilo, R<sub>b</sub> y R<sub>c</sub> indican en cada caso un grupo metilo y

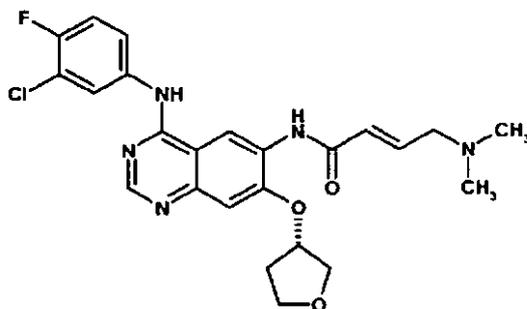
R<sub>d</sub> indica un grupo tetrahidrofuran-3-ilo o tetrahidropiran-4-ilo (realización K), o

R<sub>a</sub> indica un grupo 3-cloro-4-fluorofenilo, R<sub>b</sub> y R<sub>c</sub> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos estos grupos indican un grupo morfolina y R<sub>d</sub> indica un grupo tetrahidrofuran-3-ilo o tetrahidropiran-4-ilo (realización L), o

- 15 R<sub>a</sub> indica un grupo 3-cloro-4-fluorofenilo, R<sub>b</sub> y R<sub>c</sub> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos estos grupos indican un grupo homomorfolina y R<sub>d</sub> indica un grupo tetrahidrofuran-3-ilo o tetrahidropiran-4-ilo (realización M),

donde R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>, R<sub>c</sub> y R<sub>d</sub> en las etapas parciales (a) a (f), que corresponden en cada caso a las realizaciones F a M, adoptan los significados dados en las mismas.

El procedimiento de acuerdo con la invención se usa con ventaja particular para preparar el compuesto



- 20 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-quinazolina,

o el correspondiente enantiómero R.

Los derivados de quinazolina sustituida con aminocrotonilamino de fórmula (I) obtenidos por el procedimiento de acuerdo con la invención, posteriormente se pueden convertir en sus sales mediante métodos conocidos, en particular en sales fisiológicamente aceptables, por ejemplo en fumaratos, tartratos o maleatos. Se prefiere la conversión del compuesto 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-quinazolina obtenido de acuerdo con la invención, en el correspondiente dimaleato, como se describe en el documento WO 2005/037824.

- Los siguientes ejemplos pretenden ilustrar la invención con más detalle:

- 30 Ejemplo 1

4-(3-Cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-cloro-6-nitro-quinazolina

Se suspenden 20 g de 7-cloro-6-nitro-3H-quinazolin-4-ona en 80 ml de acetonitrilo y se combinan con 16,5 g de oxiclورو de fósforo. Después se añaden lentamente gota a gota 10,8 g de trietilamina y la mezcla se calienta a aproximadamente 80°C. Después de 5 h, se añade gota a gota una disolución de 15,5 g de 3-cloro-4-fluoroanilina en 100 ml de dioxano y la mezcla se agita durante otra hora. Después se añaden 80 ml de agua, la mezcla se enfría a 20°C y se hace ligeramente alcalina con disolución de KOH. La suspensión se filtra mediante succión, se lava con agua y etanol y se seca a 50°C a vacío.

- 35 Rendimiento: 29,07 g (89,5% del teórico/solvato de dioxano)

P.f.: 272 - 274°C

Ejemplo 2

4-(3-Cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-(fenilsulfonil)-6-nitro-quinazolina

5 Se suspenden 500 g de 4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-cloro-6-nitro-quinazolina y 302 g (1,3 eq.) de la sal de sodio del ácido bencenosulfínico a 20°C en 1500 ml de DMF, se calientan a 90°C y se mantienen durante 6 h a esta temperatura. Después de enfriar la mezcla de reacción, la suspensión se filtra con succión y el residuo se aclara con 1,5 litros de metanol, 10 litros de agua y 0,5 litros de metanol. El residuo se seca a 50°C durante aproximadamente 12 h a presión reducida.

Rendimiento 631,2 g (86,2 % del teórico/solvato de DMF)

10 P.f.: 284 -286°C

Ejemplo 3

4-[(3-Cloro-4-fluorofenil)amino]-6-nitro-7-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-quinazolina

15 Se ponen 810 g de 4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-(fenilsulfonil)-6-nitro-quinazolina y 175,5 g de (S)-3-hidroxitetrahidrofurano (1,3 eq.) a 20°C en 1,04 litros de terc-butanol y se añaden gota a gota 198 ml de DMF, 2556 g de terc-butóxido de K en THF (24 %) (3,6 eq.) a 20°C y después se agita durante 4 h a 25°C. Después de 2 h más a 40°C, la mezcla se calienta a 45°C durante aproximadamente 2 h. Se añaden 2,8 litros de agua y después se separan por destilación aproximadamente 3 litros de disolvente a presión reducida. Se añaden de nuevo 2,8 litros de agua y se separan por destilación aproximadamente 900 ml de disolvente a presión reducida. Después de añadir 1,6 litros de metanol, la mezcla se enfría a 20°C. La suspensión se filtra con succión y se lava con una mezcla de 3,2 litros de agua y 1,6 litros de metanol. El residuo se seca durante la noche a 50°C a presión reducida.

Rendimiento: 598,6 g (89,6 % del teórico).

P. f.: 238 - 240°C

Ejemplo 4

4-[(3-Cloro-4-fluorofenil)amino]-6-amino-7-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-quinazolina

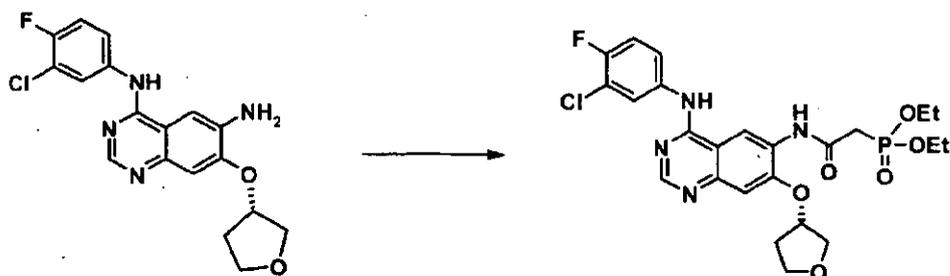
25 Se hidrogenan 100 g de 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-nitro-7-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-quinazolina en 400 ml DMF en presencia de 33,1 g de níquel Raney y 18,7 g de cloruro amónico a 40°C, hasta que se haya absorbido la cantidad de hidrógeno calculada. El catalizador se separa por filtración y el filtrado se añade gota a gota a 1,2 litros de agua. La suspensión se agita durante 2,5 h a 0°C, se filtra con succión y se lava con 500 ml de agua. El residuo se seca durante la noche a 55°C a presión reducida.

30 Rendimiento: 84,36 g (97,1% del teórico).

P. f.: 120 - 130°C

Ejemplo 5

{[4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-quinazolin-6-ilcarbamoil]-metil}-fosfonato de dietilo



35 Se ponen 3,58 kg de 1,1-carbonildiimidazol (22,16 mol) en 12,8 litros de tetrahidrofurano y se combinan a 40°C con 4,52 kg (22,16 mol) de ácido dietilfosfonoacético disuelto en 6,5 litros de tetrahidrofurano. La mezcla se agita durante 30 min a 40°C. La disolución así obtenida se denomina disolución A.

40 Se ponen 6,39 kg (17,05 mol) de N<sup>4</sup>-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-7-(tetrahidrofuran-3-iloxi)quinazolina-4,6-diamina en 26,5 litros de tetrahidrofurano y se combinan a 40°C con la disolución A y se agita durante 2 horas a 30°C. Se añaden 64 litros de éter de terc-butilo y metilo a la suspensión y después de enfriar a 20°C se separa el precipitado por

centrifugación. Se lava con una mezcla de 16 litros de tetrahidrofurano y 16 litros de éter de terc-butilo y metilo y después con 32 litros de agua y se seca a 50°C.

Rendimiento: 6,58 kg (69,8%) de cristales blancos. Contenido: HPLC 99,1% FI

Ejemplo 6

5 Aducto de dimetilaminoacetaldehído-hidrogenosulfito

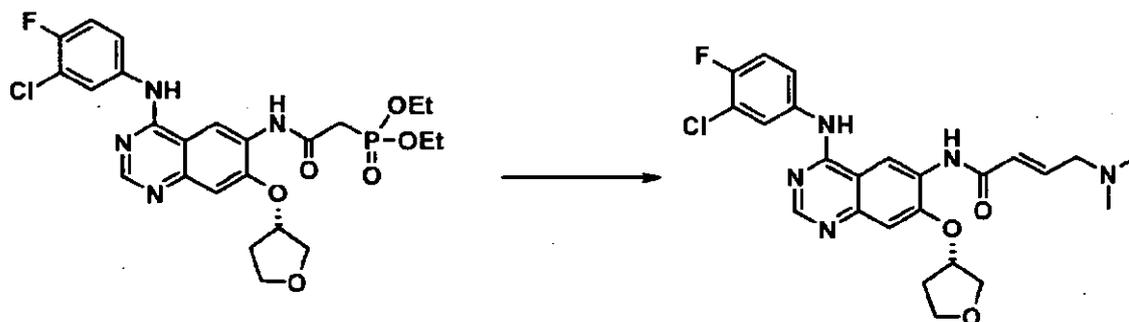
Se calientan 40 g del acetal dietílico de dimetilaminoacetaldehído a 40°C en una mezcla de 48 g de ácido clorhídrico concentrado y 20 ml de agua durante 3 h. Después se añade gota a gota una disolución de 42,4 g de piro-sulfito sódico en 72 ml de agua (disolución de hidrogenosulfito sódico) y la mezcla se agita durante 1 h. Se añaden 200 ml de etanol y después la mezcla se agita durante 2 h a 0°C. La suspensión se filtra con succión, se lava con 160 ml de etanol y se seca a 45°C a vacío.

Rendimiento: 42,5 g (89,6% del teórico)

Descomposición: a partir de 180°C

Ejemplo 7

15 [4-(3-Cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-quinazolin-6-il]-amida del ácido (E)-4-dimetilamino-but-2-enoico



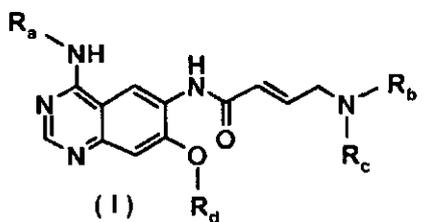
Se suspenden 10 g de {[4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-quinazolin-6-ilcarbamoi]l-metil}-fosfonato de dietilo y 0,8 g de cloruro de litio en 60 ml de etanol y se enfrían a -5°C. Se añaden primero gota a gota 11 g de disolución de hidróxido potásico al 45% y después 4,8 g de aducto de dimetilaminoacetaldehído-hidrogenosulfito en 48 ml de agua. La disolución de la reacción se agita durante 1 h y después se añaden 60 ml de agua. La suspensión se filtra con succión, se lava con 40 ml de agua y se seca a vacío a 45°C.

Rendimiento: 8 g (91% del teórico)

P.f.: 100-102°C.

REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento para preparar un compuesto de fórmula general



$R_a$  indica un grupo bencilo, 1-feniletilo o 3-cloro-4-fluorofenilo,

5  $R_b$  indica un grupo metilo, etilo, isopropilo, ciclopropilo, 2-metoxietilo, tetrahidrofuran-3-ilo, tetrahidrofuran-2-il-metilo, tetrahidrofuran-3-il-metilo, tetrahidropiran-4-ilo o tetrahidropiran-4-il-metilo,

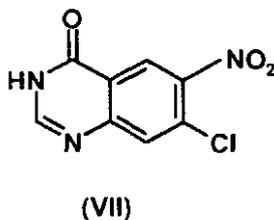
$R_c$  indica un grupo metilo, etilo o 2-metoxietilo o

$R_b$  y  $R_c$  junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos estos grupos, indican un grupo morfolino u homomorfolino opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo  $C_{1-3}$ , y

10  $R_d$  indica un grupo ciclopropilmetilo, ciclobutilo, ciclopentilo, tetrahidrofuran-3-ilo, tetrahidrofuran-2-il-metilo, tetrahidrofuran-3-il-metilo, tetrahidropiran-4-ilo o tetrahidropiran-4-il-metilo,

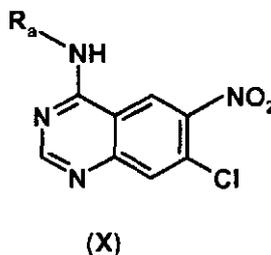
que comprende las etapas de procedimiento (realización A):

a) hacer reaccionar 7-cloro-6-nitro-3H-quinazolin-4-ona

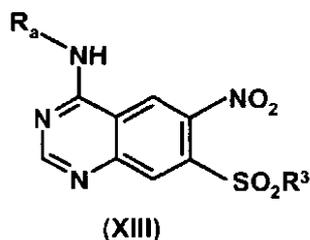


15 con una amina primaria de fórmula  $R_a-NH_2$  (XV), en la que  $R_a$  indica un grupo bencilo, 1-feniletilo o 3-cloro-4-fluorofenilo, en presencia de  $POCl_3$ ,

b) convertir el compuesto resultante de fórmula general



en el derivado de sulfonilo de fórmula



20

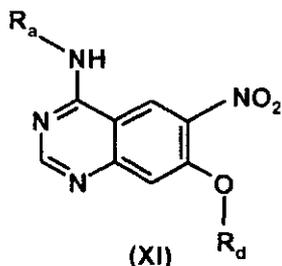
en la que

R<sup>3</sup> indica un grupo alquilo C<sub>1-4</sub> en el que los átomos de hidrógeno pueden estar total o parcialmente sustituidos por átomos de flúor, o

un grupo fenilo opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados de grupos alquilo C<sub>1-3</sub>, átomos de halógeno, en particular átomos de flúor, cloro o bromo, grupos ciano o nitro, donde los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes, y donde R<sub>a</sub> en las dos fórmulas (X) y (XIII) tiene los significados dados en a),

5

c) convertir el derivado de sulfonilo de fórmula (XIII) en un compuesto de fórmula

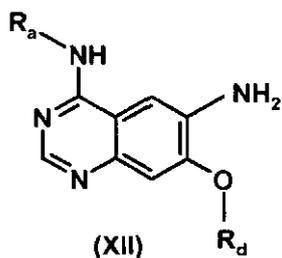


por reacción con un alcohol de fórmula R<sub>d</sub>-OH (XVI) en presencia de una base,

en la que R<sub>a</sub> tiene los significados dados en a) y R<sub>d</sub> indica un grupo ciclopropilmetilo, ciclobutilo, ciclopentilo, tetrahidrofuran-3-ilo, tetrahidrofuran-2-il-metilo, tetrahidrofuran-3-il-metilo, tetrahidropiran-4-ilo o tetrahidropiran-4-il-metilo,

10

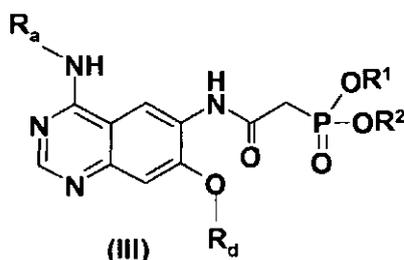
d) reducir el compuesto de fórmula (XI) así obtenido al derivado amino de fórmula



en la que R<sub>a</sub> tiene los significados dados en a) y R<sub>d</sub> tiene los significados dados en c),

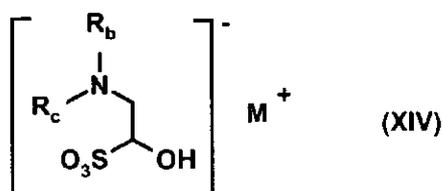
15

e) convertir los derivados amino de fórmula (XII) en el éster fosfónico de fórmula



en la que R<sub>a</sub> tiene los significados dados en a) y R<sub>d</sub> tiene los significados dados en c), R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> cada uno independientemente del otro indica un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>,

f) hacer reaccionar el éster fosfónico de fórmula (III) resultante con un aducto de hidrogenosulfito de fórmula



20 en la que

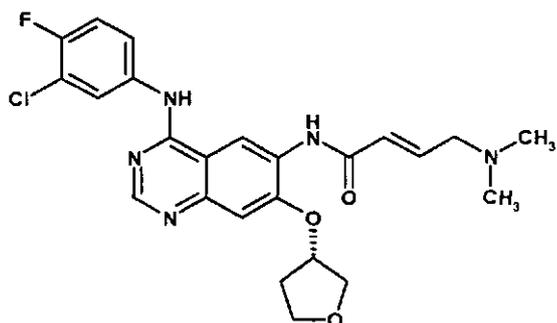
M<sup>+</sup> indica un catión o un protón y

R<sub>b</sub> indica un grupo metilo, etilo, isopropilo, ciclopropilo, 2-metoxietilo, tetrahidrofuran-3-ilo, tetrahidrofuran-2-il-metilo, tetrahidrofuran-3-il-metilo, tetrahidropiran-4-ilo o tetrahidropiran-4-il-metilo,

R<sub>c</sub> indica un grupo metilo, etilo o 2-metoxietilo o

- 5 R<sub>b</sub> y R<sub>c</sub> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos estos grupos, indican un grupo morfolino u homomorfolino opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo C<sub>1-3</sub>, en la forma de una reacción de Wittig-Horner-Emmons.

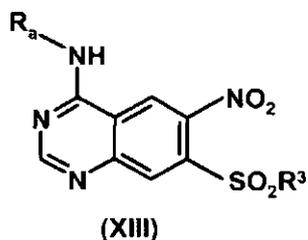
2.- Uso del procedimiento según la reivindicación 1, para preparar el compuesto



- 10 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-quinazolina,

o el correspondiente enantiómero R.

3.- Derivados de sulfonilo de fórmula



- 15 en la que

R<sub>a</sub> indica un grupo bencilo, 1-feniletilo o 3-cloro-4-fluorofenilo y

R<sup>3</sup> indica un grupo alquilo C<sub>1-4</sub> en el que los átomos de hidrógeno pueden estar total o parcialmente sustituidos por átomos de flúor, o

- 20 un grupo fenilo opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados de grupos alquilo C<sub>1-3</sub>, átomos de halógeno, en particular átomos de flúor, cloro o bromo, grupos ciano o nitro, donde los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

4.- Derivados de sulfonilo de fórmula (XIII) según la reivindicación 3, caracterizados porque R<sup>3</sup> indica el grupo p-toluenosulfonilo, p-bromo-bencenosulfonilo, fenilo, p-nitro-bencenosulfonilo, metilsulfonilo, trifluorometilsulfonilo, nonafluorobutilsulfonilo o 2,2,2-trifluoroetanosulfonilo.

- 25 5.- Derivados de sulfonilo de fórmula (XIII) según una de las reivindicaciones 3 ó 4, seleccionados de:

- (1) 4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-(4-metil-fenilsulfonil)-6-nitro-quinazolina,
- (2) 4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-(4-bromo-fenilsulfonil)-6-nitro-quinazolina,
- (3) 4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-(fenilsulfonil)-6-nitro-quinazolina,
- (4) 4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-(4-nitro-fenilsulfonil)-6-nitro-quinazolina,

- 30 (5) 4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-(metilsulfonil)-6-nitro-quinazolina,

- (6) 4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-(trifluorometilsulfonil)-6-nitro-quinazolina,
- (7) 4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-(nonafluorobutilsulfonil)-6-nitro-quinazolina,
- (8) 4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-(2,2,2-trifluoroetanosulfonil)-6-nitro-quinazolina
- (9) 4-(bencilamino)-7-(4-metil-fenilsulfonil)-6-nitro-quinazolina,
- 5 (10) 4-(bencilamino)-7-(4-bromo-fenilsulfonil)-6-nitro-quinazolina,
- (11) 4-(bencilamino)-7-(fenilsulfonil)-6-nitro-quinazolina,
- (12) 4-(bencilamino)-7-(4-nitro-fenilsulfonil)-6-nitro-quinazolina,
- (13) 4-(bencilamino)-7-(metilsulfonil)-6-nitro-quinazolina,
- (14) 4-(bencilamino)-7-(trifluorometilsulfonil)-6-nitro-quinazolina,
- 10 (15) 4-(bencilamino)-7-(nonafluorobutilsulfonil)-6-nitro-quinazolina,
- (16) 4-(bencilamino)-7-(2,2,2-trifluoroetanosulfonil)-6-nitro-quinazolina,
- (17) 4-(1-feniletilamino)-7-(4-metil-fenilsulfonil)-6-nitro-quinazolina,
- (18) 4-(1-feniletilamino)-7-(4-bromo-fenilsulfonil)-6-nitro-quinazolina,
- (19) 4-(1-feniletilamirio)-7-(fenilsulfonil)-6-nitro-quinazolina,
- 15 (20) 4-(1-feniletilamino)-7-(4-nitro-fenilsulfonil)-6-nitro-quinazolina,
- (21) 4-(1-feniletilamino)-7-(metilsulfonil)-6-nitro-quinazolina,
- (22) 4-(1-feniletilamino)-7-(trifluorometilsulfonil)-6-nitro-quinazolina,
- (23) 4-(1-feniletilamino)-7-(nonafluorobutilsulfonil)-6-nitro-quinazolina y
- (24) 4-(1-feniletilamino)-7-(2,2,2-trifluoroetanosulfonil)-6-nitro-quinazolina.