



OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11) Número de publicación: 2 440 466

51 Int. Cl.:

C07D 405/12 (2006.01) A61K 31/505 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)

12 TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: 12.10.2004 E 04765927 (1)
- (97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: 25.09.2013 EP 1678165
- (54) Título: Procedimiento para la preparación de compuestos de aminocrotonilo
- (30) Prioridad:

17.10.2003 DE 10349113

Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente: 29.01.2014

(73) Titular/es:

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH (100.0%) Binger Str. 173 55216 Ingelheim am Rhein, DE

(72) Inventor/es:

RALL, WERNER; SOYKA, RAINER; KULINNA, CHRISTIAN; SCHNAUBELT, JUERGEN y SIEGER, PETER

74) Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 440 466 T3

DESCRIPCIÓN

Procedimiento para la preparación de compuestos de aminocrotonilo

5 La invención se refiere a un procedimiento mejorado para la preparación de 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-{[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino}-7-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-quinazolina. Ésta posee la siguiente estructura:

y es ya conocida por el documento WO 02/50043 en el que se describen compuestos con valiosas propiedades farmacológicas a los que pertenece, en particular, un efecto inhibidor sobre la transducción de señales inducida por tirosina-quinasas y un efecto inhibidor sobre la transducción de señales inducida por el receptor del factor de crecimiento epidermal (EGF-R). Por lo tanto, compuestos de este tipo son adecuados para el tratamiento de enfermedades, en particular para el tratamiento de enfermedades tumorales, de enfermedades de los pulmones y de las vías respiratorias y de enfermedades del tracto gastrointestinal y de los conductos biliares y de la vesícula biliar.

En el documento WO 02/50043 se da a conocer un procedimiento de preparación, en el que se preparan compuestos de aminocrotonilo (IV) tal como, por ejemplo, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-{[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino}-7-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-quinazolina en una reacción en un solo recipiente a partir del correspondiente eslabón de anilina (II), ácido bromocrotónico (III), cloruro de oxalilo y una amina secundaria (véase el Esquema 1).

Esquema 1:

25

20

$$R_a$$
 NH NH_2 H_b R_b R_b R_b R_b R_b

10

15

20

25

30

35

En el caso de este procedimiento, el rendimiento ascendió a como máximo 50%. Además, la purificación se realizó, por norma general, mediante cromatografía en columna. Por lo tanto, el procedimiento no era adecuado a escala técnica para la preparación de 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-{[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino}-7-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-quinazolina. Además, el método tenía el inconveniente de que el ácido bromocrotónico no era comercialmente adquirible en grandes cantidades, y también el correspondiente éster metílico de ácido bromocrotónico sólo podía estar disponible en una pureza de aproximadamente el 80%. Estas circunstancias se oponen asimismo a la idoneidad de este procedimiento para la preparación técnica de 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-{[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino}-7-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-quinazolina.

A la vista de los inconvenientes antes descritos del procedimiento de preparación conocido, es misión de la presente invención poner a disposición un procedimiento que permita la preparación de 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-{[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino}-7-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-quinazolina, con empleo de materiales de partida fácilmente accesibles en una elevada pureza y sin una gran complejidad técnica. Este nuevo procedimiento debe ser adecuado también para la síntesis a escala técnica y, por consiguiente, para la aplicación comercial.

Este problema se resuelve mediante el procedimiento de acuerdo con la invención para la preparación de 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-{[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino}-7-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-quinazolina. Junto a la capacidad de realización técnica con elevados rendimientos, otras ventajas de la vía de síntesis de acuerdo con la invención son muy buenas purezas químicas y un bajo contenido en cis, inferior a 0,1%.

Conforme al procedimiento de acuerdo con la invención, el correspondiente compuesto de aminoarilo (V) se hace reaccionar con un ácido di-(alquil C_{1-4})-fosfonoacético, preferiblemente con ácido dietilfosfonoacético, en disolventes adecuados, después de la correspondiente activación preferiblemente con 1,1-carbonildiimidazol, 1,1-carbonilditriazol o anhídrido de ácido propanofosfónico, de acuerdo con el Esquema 2. Como disolventes pueden utilizarse, por ejemplo, tetrahidrofurano (THF), dimetilformamida (DMF) o acetato de etilo.

La activación puede realizarse según todas las posibilidades habituales para el enlace amida es decir, por ejemplo con 1,1-carbonildiimidazol, 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-tionas, o por transformación en el correspondiente cloruro de ácido, por ejemplo con ayuda de cloruro de tionilo. Eventualmente, la activación se lleva a cabo con empleo de bases orgánicas tales como trietilamina o piridina, pudiéndose añadir adicionalmente DMAP (dimetilaminopiridina). Como disolventes entran en consideración DMF, THF, acetato de etilo, tolueno, hidrocarburos clorados o sus mezclas.

Esquema 2:

5 a) Ácido di-(alquil C₁₋₄)-fosfonoacético, agente de activación

La arilamida (VI), obtenida de esta forma con un elevado rendimiento y elevada pureza, se hace reaccionar con el correspondiente 2-aminoacetaldehído con el empleo de bases orgánicas o inorgánicas adecuadas en el sentido de una reacción de Wittig-Horner-Emmons (Esquema 3). Esta reacción puede efectuarse directamente o después del aislamiento del compuesto (VI), por ejemplo por precipitación mediante la adición de, por ejemplo, terc.-butilmetiléter. A las bases adecuadas pertenecen, por ejemplo, DBU (1,5-diazabiciclo[4.3.0]non-5-eno), hidróxido de sodio e hidróxido de potasio, siendo perferidos hidróxido de sodio e hidróxido de potasio, siendo particularmente preferido hidróxido de potasio. En lugar del aldehído también se puede utilizar un correspondiente equivalente, por ejemplo un hidrato o acetal, del que se libera el aldehído (de antemano o in situ).

Esquema 3:

10

15

25

30

20 b) Aldehído, base, THF/agua

Como acetales se pueden emplear, por ejemplo, compuestos del siguiente tipo general:

$$\begin{array}{c|c}
R^5 \\
O & R^3 \\
R^2 & N \\
R^4
\end{array}$$

en los que R² a R⁵ significan en cada caso un grupo alquilo C₁-C₄ de cadena lineal o ramificada, pudiendo ser los radicales iguales o diferentes. Preferiblemente, R² y R⁵ significan en cada caso un grupo etilo.

La 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-{[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino}-7-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-quinazolina de la fórmula (I) se puede transformar a continuación, según procedimientos en sí conocidos, en sus sales, en particular en sus sales fisiológicamente compatibles.

El compuesto de partida de la fórmula (V) puede prepararse, por ejemplo, como sigue, según procedimientos en sí conocidos por la bibliografía:

Partiendo de ácido 4-cloro-antranílico (VII; X = CI) adquirible en el comercio se obtiene, por reacción con acetato de formamidina, la quinazolinona (VIII) que, a continuación, se nitra con empleo de ácido sulfúrico y ácido nítrico concentrado (Esquema 4). Alternativamente, también se puede partir de ácido 4-fluoro-antranílico.

Esquema 4:

10

$$HO_2C$$
 H_2N
 $(VIII)$
 $(VIII)$
 (IX)
 (IX)
 (IX)
 (IX)

- 15 d) acetato de formamididina
 - e) H₂SO₄, HNO₃ concentrado

El regioisómero (IX) deseado de los productos de nitración, así obtenidos, se clora luego y el producto de cloración (X) se hace reaccionar in situ con la correspondiente amina (Esquema 6).

20

Esquema 5:

$$(IX) \qquad \qquad (X) \qquad (XI)$$

- f) SOCl2, acetonitrilo
- 25 g) 3-cloro-4-fluoroanilina

El compuesto de la fórmula (XI), así obtenido, se hace reaccionar con (S)-(+)-3-hidroxitetrahidrofurano para dar el compuesto (XII). La hidrogenación del compuesto (XII) proporciona entonces el compuesto de partida (V) (Esquema 6).

30 Esquema 6:

$$F \xrightarrow{\text{CI}} F \xrightarrow{\text{CI}} F \xrightarrow{\text{NH}} F \xrightarrow{\text{NH}$$

h) (S)-(+)-3-hidroxitetrahidrofurano i) H₂

Los siguientes Ejemplos han de explicar más detalladamente la invención:

Ejemplos:

10 **Ejemplo 1:**

5

Éster dietílico de ácido {[4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-(S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-quinazolin-5-ilcarbamoil]-metil}-fosfónico

FOR THE SECOND SET OF THE SECOND SECOND SET OF THE SECOND SET OF THE SECOND SET OF THE SECOND SET OF THE SECOND SECOND SECOND SET OF THE SECOND SECOND SECOND SET OF THE SECOND SECOND

3,58 g de 1,1-carbonildiimidazol (22,16 mol) se disponen en 12,8 litros de tetrahidrofurano y, a 40°C, se mezclan con 4,52 kg (22,16 mol) de ácido dietilfosfonoacético, disueltos en 6,5 litros de tetrahidrofurano. Se continúa agitando durante 30 minutos a 40°C. La solución, así obtenida, se designa solución A.

6,39 kg (17,05 mol) de N⁴-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-7-(tetrahidrofuran-3-iloxi)quinazolin-4,6-diamina se disponen en 26,5 litros de tetrahidrofurano y, a 40°C, se mezclan con la solución A y se continúan agitando durante 2 horas a 30°C. A la suspensión se añaden 64 litros de terc.-butilmetiléter y, después del enfriamiento hasta 20°C, el precipitado se separa por 25 centrifugación. Se lava con una mezcla a base 16 litros de tetrahidrofurano y 16 litros de terc.-butilmetil-éter y, a continuación, 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 2

30

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

A 4,4 litros de agua se añaden 5,6 litros de ácido clorhídrico al 30% (53,17 mol). A continuación, se añaden gota a gota 4,28 kg de (dimetilamino)-acetaldehído-dietilacetal al 95% (26,59 mol) a 30°C en el espacio de 20 minutos. La solución de reacción se continúa agitando durante 8 horas a 35°C, se enfría hasta 5°C y se almacena bajo argón. Esta solución se designa solución B.

4,55 kg (68,06 mol) de hidróxido de potasio se disuelven en 23,5 litros de agua y se enfrían hasta -5°C. La solución se designa solución C.

5,88 kg (10,63 mol) de éster dietílico de ácido ((4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-(tetrahidrofuran-3-iloxi)-quinazolin-6-ilcarbamoil)-metil)-fosfónico y 0,45 kg de cloruro de litio (10,63 mol) se disponen en 23,5 litros de tetrahidrofurano y se enfrían hasta -7ºC. La solución C fría se añade en el espacio de 10 minutos. A continuación, la solución B se añade a -7ºC en el espacio de 1 hora. Después de continuar agitando durante una hora a -5ºC, la mezcla de reacción se calienta hasta
20ºC y se combina con 15 litros de agua. Después del enfriamiento hasta 3ºC, la suspensión se filtra con succión, el precipitado se lava con agua y se seca. Rendimiento: 5,21 kg de 100% bruto. Contenido en agua: 6,7%.

La cristalización del producto bruto se efectúa con acetato de butilo/metilciclohexano. Rendimiento: 78%, pureza HPLC 99,4% FI, contenido en agua 5,4%.

20

REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula (I)

5

que abarca las siguientes etapas de síntesis: a) reacción de un compuesto de la fórmula (V)

10

en disolventes adecuados después de la correspondiente activación con ácido di-(alquil C₁₋₄)-fosfonoacético y

b) reacción del compuesto de la fórmula (VI) así obtenido

15

en la que

 R^1 significa un grupo alquilo C_{1-4} lineal o ramificado, con el aldehído de la fórmula

ES 2 440 466 T3

o un correspondiente equivalente de aldehido con empleo de bases orgánicas o inorgánicas adecuadas.

5

15

20

- 2.- Procedimiento para la preparación de 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-{[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino}-7-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-quinazolina según la reivindicación 1, que abarca las siguientes etapas de síntesis;
- a) reacción de N⁴-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-7-(tetrahidrofuran-3-iloxi)-quinazolin-4,6-diamina en disolventes adecuados, después de la correspondiente activación con ácido di-(alquil C₁₋₄)-fosfonoacético, y
 - b) reacción del éster dialquílico de ácido {[4-(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-7-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-quinazolin-6-ilcarbamoil]-metil}-fosfónico, así obtenido, con el aldehído preparado in situ a partir del correspondiente (dimetilamino)-acetaldehído-dialquilacetal, con empleo de bases orgánicas o inorgánicas adecuadas.
 - 3.- Procedimiento según la reivindicación 2, utilizándose en la etapa a) ácido dietilfosfonoacético como reactivo.
 - 4.- Procedimiento según la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque en la etapa b) se utiliza como base DBU (1,5-diazabiciclo[4.3.0]non-5-eno), hidróxido de sodio o hidróxido de potasio.
 - 5.- Procedimiento según la reivindicación 4, caracterizado porque en la etapa b) se utiliza como base hidróxido de potasio.