



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **91006** (13) **C2**  
(51) **МПК (2009)**  
**C07D 405/12** (2006.01)  
**A61K 31/505**  
**A61P 35/00**

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

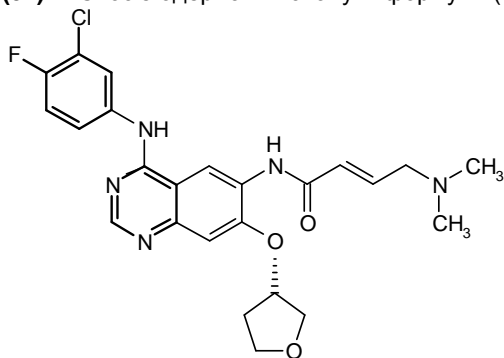
ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

### (54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ АМІНОКРОТОНІЛЬНИХ СПОЛУК

1

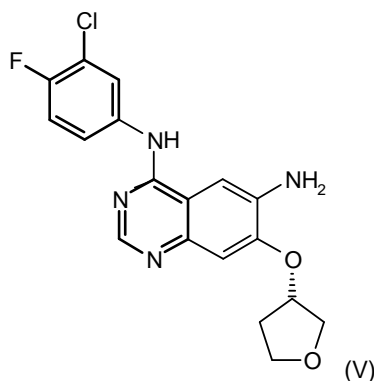
(21) а200605327  
(22) 12.10.2004  
(24) 25.06.2010  
(86) РСТ/ЕР2004/011378, 12.10.2004  
(31) 103 49 113.9  
(32) 17.10.2003  
(33) DE  
(46) 25.06.2010, Бюл.№ 12, 2010 р.  
(72) РАЛЛЬ ВЕРНЕР, DE, ЗОЙКА РАЙНЕР, DE/DE,  
КУЛІННА КРИСТІАН, DE, ШНАУБЕЛЬТ ЮРГЕН, DE,  
ЗІГЕР ПЕТЕР, DE  
(73) БЬОРІНГЕР ІНГЕЛЬХАЙМ ІНТЕРНАЦІОНАЛЬ  
ГМБХ, DE  
(56) WO 00/51991, 8.09.2000  
WO 02/50043 A1, 27.06.2002  
UA 73004C2, 16.05.2005  
UA 20041008767, 17.02.2005  
UA 57752 C2, 15.07.2003  
UA 71610 C2, 15.12.2004  
(57) 1. Спосіб одержання сполуки формули (VII)



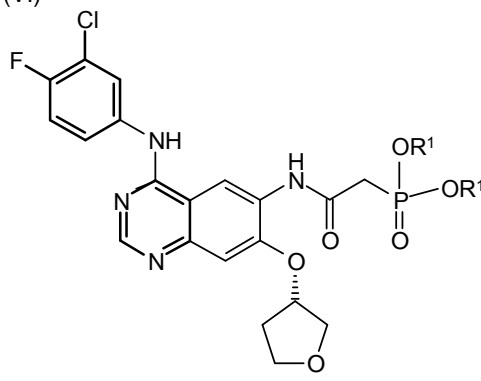
що включає наступні стадії синтезу  
а) піддають взаємодії сполуку формули (V)

, (VII)

2

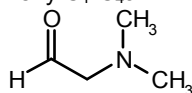


у відповідних розчинниках після відповідної активації з ді-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкіл)фосфонооцтовою кислотою та  
б) піддають взаємодії одержану сполуку формули (VI)



, (VI)

у якій R<sup>1</sup> означає прямоланцюжкову або розгалужену C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкільну групу, з альдегідом формули



або з відповідним еквівалентом альдегіду з використанням придатних для цих цілей органічних або неорганічних основ.

2. Спосіб за п. 1, у якому на стадії б) використовують альдегід, одержаний in situ з відповідного (диметиламіно)ацетальдегіддіалкілацеталю.

3. Спосіб за п. 1, у якому на стадії а) як реагент використовують діетилфосфоноцтову кислоту.

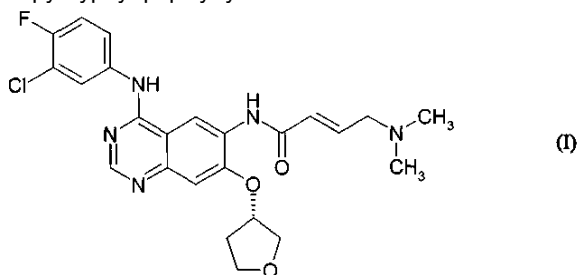
**C2**  
(13)**91006**  
(11)**UA**  
(19)

4. Спосіб за п. 1 або 2, який відрізняється тим, що на стадії б) як основу використовують ДБН (1,5-діазабіцикло[4.3.0]нон-5-ен), гідроксид натрію або гідроксид калію.

5. Спосіб за п. 4, який відрізняється тим, що на стадії б) як основу використовують гідроксид калію.

Даний винахід стосується вдосконаленого способу одержання амінокротонільних сполук, таких, наприклад, як 4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-[[4-(N,N-диметиламіно)-1-оксо-2-бутен-1-іл]аміно]-7-((S)-тетрагідрофуран-3-ілокси)хіназолін, і їх фізіологічно сумісних солей, насамперед дималеату 4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-[[4-(N,N-диметиламіно)-1-оксо-2-бутен-1-іл]аміно]-7-((S)-тетрагідрофуран-3-ілокси)хіназоліну, а також дималеату 4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-[[4-(N,N-диметиламіно)-1-оксо-2-бутен-1-іл]аміно]-7-((S)-тетрагідрофуран-3-ілокси)хіназоліну та його застосування для одержання лікарських засобів.

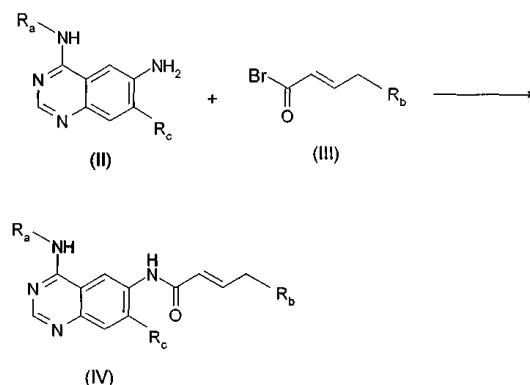
4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-[[4-(N,N-диметиламіно)-1-оксо-2-бутен-1-іл]аміно]-7-((S)-тетрагідрофуран-3-ілокси)хіназолін має наступну структурну формулу



і вже відомий з заявки WO 02/50043, де описуються сполуки з цінними фармакологічними властивостями, до яких насамперед належать інгібуюча дія на опосередковану тирозинкіназами трансдукцію сигналів та інгібуюча дія на опосередковану рецептором епідермального фактора росту (EGF-R) трансдукцію сигналів. Тому сполуки такого типу придатні для лікування певних захворювань, насамперед для лікування онкологічних захворювань, захворювань легень і дихальних шляхів, так само як і захворювань шлунково-кишкового тракту, а також жовчних шляхів і жовчного міхура.

У заявці WO 02/50043 пропонується спосіб одержання амінокротонільних сполук (IV), таких, наприклад, як 4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-[[4-(N,N-диметиламіно)-1-оксо-2-бутен-1-іл]аміно]-7-((S)-тетрагідрофуран-3-ілокси)хіназолін, який полягає у тому, що зазначені сполуки одержують за реакцією, яку проводять у одному апараті, з відповідного анілінового структурного фрагмента (II), бромкотонової кислоти (III), оксалілхлориду та вторинного аміну (див. схему 1)

Схема 1



Цей спосіб забезпечував максимум 50%-вий вихід продукту. Крім того, передбачалося, як правило, очищення за допомогою колоночної хроматографії. Тому можливість реалізації даного способу одержання 4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-[[4-(N,N-диметиламіно)-1-оксо-2-бутен-1-іл]аміно]-7-((S)-тетрагідрофуран-3-ілокси)хіназоліну в промисловому масштабі виключалася. Ще один недолік запропонованого підходу полягав у тому, що необхідна для його здійснення бромкотонова кислота не поставляється на ринок у великих кількостях, а відповідний метиловий ефір бромкотонової кислоти доступний лише з 80%-вим ступенем чистоти. Ці фактори також не дозволяють застосовувати спосіб одержання 4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-[[4-(N,N-диметиламіно)-1-оксо-2-бутен-1-іл]аміно]-7-((S)-тетрагідрофуран-3-ілокси)хіназоліну в промисловому масштабі.

З урахуванням вищеписаних недоліків відомого способу в основу даного винаходу було покладене завдання запропонувати спосіб, що забезпечував би одержання амінокротонілариламідів, насамперед 4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-[[4-(N,N-диметиламіно)-1-оксо-2-бутен-1-іл]аміно]-7-((S)-тетрагідрофуран-3-ілокси)хіназоліну, з використанням легкодоступних вихідних речовин, з високим ступенем чистоти та без значних виробничих витрат. Таким чином, новий спосіб признається для здійснення синтезу в промисловому масштабі та тим самим для одержання комерційно доступних продуктів.

Зазначене завдання вирішується за допомогою запропонованого у винаході способу одержання 4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-[[4-(N,N-диметиламіно)-1-оксо-2-бутен-1-іл]аміно]-7-((S)-тетрагідрофуран-3-ілокси)хіназоліну та інших амінокротонільних сполук. Поряд із промисловою застосовністю запропонованого у винаході синтезу, що забезпечує високий вихід, до його інших переваг варто віднести винятково високу хімічну чисто-

ту одержуваних продуктів і низький вміст цис-ізомерів, що становить менше 0,1%.

Відповідно до пропонуваного у винаході способу відповідну аміноарильну сполуку формули (V) піддають взаємодії з ді-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкіл)фосфонооцтовою кислотою, переважно з діетилфосфонооцтовою кислотою, у придатних для цих цілей розчинниках, після відповідної активації, краще 1,1-карбонілдіімідазолом, 1,1-карбонілдитриазолом або ангідридом пропанфосфонової кислоти, особливо бажано 1,1-карбонілдіімідазолом, як це показано на схемі 2. Як розчинники можуть використовуватися, наприклад, тетрагідрофуран (ТГФ), диметилформамід (ДМФ) та етилацетат.

Активацию можна проводити з використанням всіх звичайних методів амідного приєднання, тобто, наприклад, за допомогою 1,1-карбонілдіімідазолу, 1,1-карбонілдитриазолу, ДЦК (N,N-дициклогексилкарбодііміду), ДЕК (N'-(диметиламінопропіл)-N-етилкарбодііміду), ТБТУ (тетрафторборату O-(бензотриазол-1-іл)-N,N,

N',N' -тетраметилуронію), тіазолідин-2-тіону або переведенням у відповідний хлорангідрид кислоти, наприклад, за допомогою тіонілхлориду. За певних умов активацію проводять з використанням органічних основ, таких як триетиламін або піридин, при цьому додатково можна додавати ДМАП (диметиламінопіридин). Як розчинники в цих випадках прийнятні ДМФ, ТГФ, етилацетат, толуол, хлоровані вуглеводні або їх суміші.

У наведених нижче формулах замісники мають наступні значення:

X означає метинову групу або атом азоту,

R<sub>a</sub> означає бензильну, 1-фенілетильну або 3-хлор-4-фторфенільну групу та

R<sup>1</sup> означає C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкільну групу з прямим або розгалуженим ланцюгом.

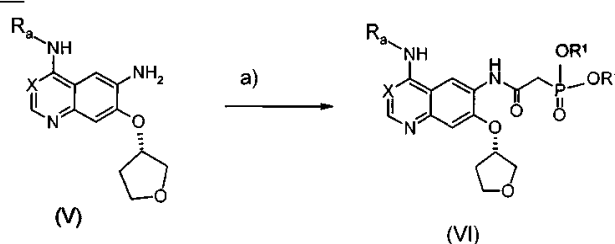
Пропонуваний у винаході спосіб краще використовувати для одержання сполук, у яких

X означає атом азоту,

R<sub>a</sub> означає 3-хлор-4-фторфенільну групу та

R<sup>1</sup> означає етильну групу.

Схема 2

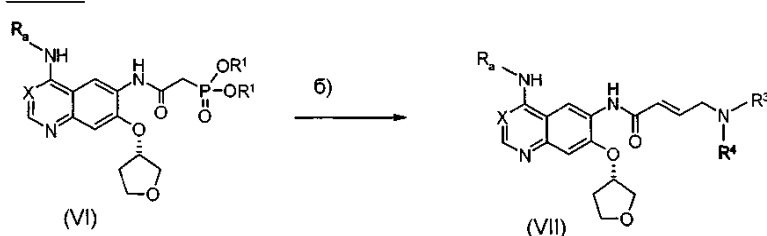


а) Ді-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкіл)фосфонооцтова кислота, активатор

Одержаний описаним шляхом з високим виходом і високим ступенем чистоти арильний амід формули (VI) піддають за реакцією Віттига-Хорнера-Еммонса взаємодії з 2-аміноацетальдегідом з використанням відповідних органічних або неорганічних основ (схема 3). Цю реакцію можна проводити безпосередньо після одержання сполуку формули (VI) або після її виділення, наприклад

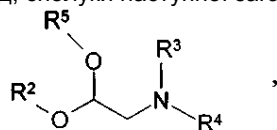
шляхом осадження додаванням, наприклад, трет-бутилметилового ефіру. До придатних для зазначеної мети основ належать серед інших ДБН (1,5-дізабіцикло[4.3.0]нон-5-ен), гідроксид натрію та гідроксид калію, кращими з яких є гідроксид натрію та гідроксид калію, особливо кращий гідроксид калію. Замість альдегіду можна використовувати також відповідний еквівалент, наприклад гідрат або ацеталь, з якого альдегід вивільняють (попередньо або in situ).

Схема 3



б) Альдегід, основа, ТГФ/вода

Як ацеталі можуть використовуватися, наприклад, сполуки наступної загальної формули:



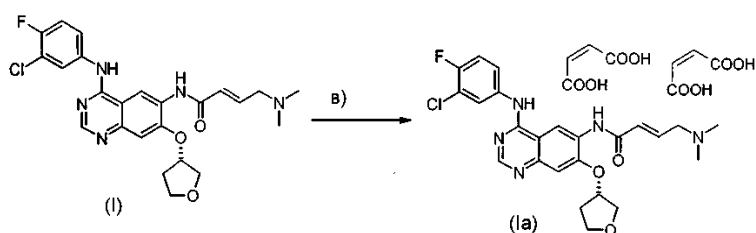
у якій кожний з R<sup>2</sup>-R<sup>5</sup> означає прямоланцюжкову або розгалужену C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкільну групу, при цьому такі залишки можуть бути ідентичними або різними. У кращому варіанті кожний з R<sup>3</sup> та R<sup>4</sup> означає метильну групу, а кожний з R<sup>2</sup> та R<sup>5</sup> означає етильну групу.

Одержаний описаним шляхом амінокротоніламіда формули (VII), наприклад, 4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-[[4-(N,N-диметиламіно)-1-оксо-

2-бутен-1-іл]аміно}-7-((S)-тетрагідрофуран-3-ілокси)хіназолін формули (I), можна потім за відомою методикою переводити в його солі, насамперед у його фізіологічно сумісні солі. Краще переведення у fumarати, tartрати або maleати. Особливо кращим є дималеат 4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-[[4-(N,N-диметиламіно)-1-оксо-2-бутен-1-іл]аміно}-7-((S)-тетрагідрофуран-3-ілокси)хіназоліну структурної формули (Ia) і відповідно переведення 4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-[[4-(N,N-диметиламіно)-1-оксо-2-бутен-1-іл]аміно}-7-((S)-тетрагідрофуран-3-ілокси)хіназоліну в його дималеат, як це показано на схемі 4. Із цією метою сполуча формули (I) розчиняють у відповідному розчиннику, такому, на-

приклад, як метанол, ізопропанол, н-бутанол або етанол, необов'язково з додаванням води, краще у етанолі, і при нагріванні змішують із кристалічною maleїновою кислотою або з розчином maleїнової кислоти. При використанні як розчинник етанолу краще працювати при температурі в інтервалі від 60 до 75°C з використанням розчину maleїнової кислоти в етанолі. Умови реакції доцільно вибирати з таким розрахунком, щоб забезпечити максимально швидке викристалізування необхідної солі. Краще використовувати приблизно 2 еквіваленти maleїнової кислоти. Після початку кристалізації суміш охолоджують до кімнатної температури, перемішують та відокремлюють кристаліза́т, що утворився, який являє собою сполуку формули (Ia)

#### Схема 4



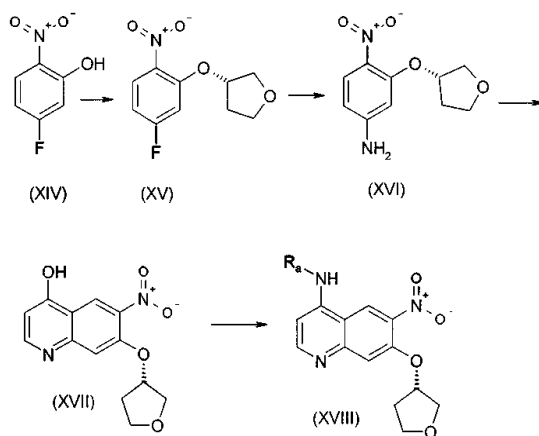
в) Малеїнова кислота, етанол

Вихідну сполуку формули (V) можна одержувати, наприклад, відповідно до наступних методів, відомих з літератури.

Хінолінові структурні фрагменти формули (V), у якій X означає CH, можна одержувати виходячи з доступного як комерційний продукт 3-фтору-6-нітрофенолу формули (XIV) шляхом алкілювання.

обміну атома фтору на аміногрупу та взаємодією з ефірами етоксіакрилової кислоти, ефірами етоксиметиленціаноцтової кислоти або ефірами етоксиметиленмалонової кислоти (схема 5а). Потім одержану описаним шляхом сполуку формули (XVII) переводять у сполуку формули (XVIII), як це показано на схемі 6 на прикладі аналога хіназоліну.

Схема 5а

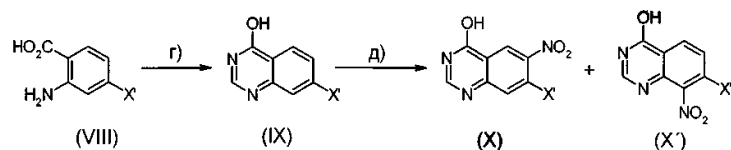


При одержанні сполуки формули (V), де X означає N, працюють у такий спосіб:

Виходячи з доступної як комерційний продукт 4-хлорантранілової кислоти (формула VIII, X означає Cl), взаємодією з формамідин-ацетатом одер-

жують хіназолінон формули (IX), який потім нітрують з використанням сірчаної кислоти та концентрованої азотної кислоти (схема 56). В іншому варіанті можна виходити з 4-фторантранілової кислоти.

Схема 5б



а: X' означає Cl

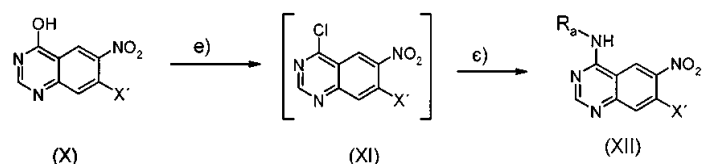
б: X' означає F

г) формамідин-ацетат

д)  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ,  $\text{HNO}_3$  концентрована

Необхідний регіоізомер формули (X) одержаних описаним шляхом продуктів нітрування потім хлорують і продукт хлорування формули (XI) піддають in situ взаємодії з відповідним аміном (схема 6).

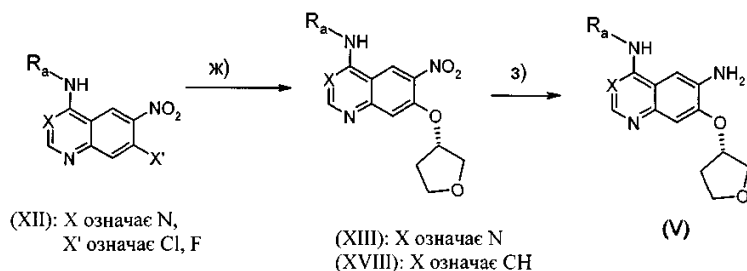
Схема 6

е)  $\text{SOCl}_2$ , ацетонітрилε)  $\text{R}_a\text{NH}_2$ 

Одержану описаним шляхом сполуку формули (XII) взаємодією з (S)-(+)-3-гідрокситетрагідрофураном перетворюють у спо-

луку формули (XIII). Наступним гідруванням сполуки формули (XIII), відповідно сполуки формули (XVIII) зі схеми 5а одержують вихідну сполуку формули (V) (схема 7).

Схема 7

ж) (S)-(+)-3-гідрокситетрагідрофуран  
з)  $\text{H}_2$ 

Ще одним об'єктом винаходу є дималеат 4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-[[4-(N,N-диметиламіно)-1-оксо-2-бутен-1-іл]аміно]-7-((S)-тетрагідрофуран-3-ілокси)хіназоліну. Ця сіль особливо придатна для застосування у фармацевтиці, оскільки вона існує лише в одній кристалічній модифікації, яка крім іншого не містить води та відрізняється винятковою стабільністю.

Діюча речовина для можливості її фармацевтичного застосування як лікарський засіб не тільки повинна мати необхідну дію, але й за багатьма критеріями повинна відповідати і іншим вимогам. Подібні критерії здебільшого пов'язані з фізико-хімічними властивостями діючої речовини.

Як не обмежуючі приклади подібних критеріїв можна назвати стабільне збереження вихідної речовини своєї дії в різних навколишніх умовах, у процесі приготування фармацевтичного препарату та у складі кінцевих лікарських засобів. Тому лікарська діюча речовина, використовувана для приготування лікарських композицій, повинна мати

високу стабільність, що зберігається навіть у різних навколишніх умовах. Обов'язкове дотримання цієї вимоги обумовлено необхідністю виключити застосування лікарських композицій, у яких поряд із по суті діючою речовиною присутні, наприклад, і продукти її розкладу. У такому разі вміст діючої речовини у фармацевтичних препаратах може виявитися меншим зазначеного виробником.

У результаті абсорбції вологи вміст лікарської діючої речовини зменшується через обумовлене поглинанням вологи збільшення її маси. Тому лікарські засоби, що проявляють схильність до поглинання вологи, необхідно на час зберігання захищати від вологи, наприклад, за рахунок додавання прийнятних осушувачів або зберігання лікарського засобу в умовах, у яких він захищений від контакту з вологою. Крім цього поглинання вологи може привести до зменшення вмісту лікарської діючої речовини в процесі виготовлення фармацевтичного препарату, якщо лікарська діюча речовина не захищена від контакту з вологою та безпосередньо піддається впливу факторів навколишнього середовища. Із цієї причини лікарська

діюча речовина бажано повинна мати лише мінімально можливу гігроскопічність.

Оскільки для одержання лікарської форми з постійно відтворюваним вмістом у ній діючої речовини важливе значення має її кристалічна модифікація, спочатку необхідно одержувати максимально повну інформацію про будь-який можливий поліморфізм діючої речовини, представленої в кристалічній формі. Якщо діюча речовина може існувати в різних поліморфних модифікаціях, то необхідно впевнитися в тому, що певна кристалічна модифікація діючої речовини не зазнає ніяких змін у виготовленому пізніше на її основі лікарському препараті. У іншому випадку подібні поліморфні перетворення можуть негативно вплинути на ефективність медикаменту та його відтворюваності. З урахуванням сказаного вище кращі діючі речовини, що характеризуються лише мінімальною схильністю до поліморфних перетворень.

Іншим критерієм, що за певних умов може мати особливо важливе значення залежно від вибраної лікарської форми або вибраної технології її приготування, є розчинність діючої речовини. Так, наприклад, при приготуванні лікарських форм у вигляді розчинів (наприклад, для інфузій) обов'язковою умовою є наявність у діючої речовини достатньої розчинності у фізіологічно сумісних розчинниках. Особливо важливе значення має й достатня розчинність діючої речовини, яка включається до складу лікарських засобів, які вводять в організм перорально.

Відповідно до цього ще одне покладене в основу даного винаходу завдання полягало у одержанні лікарської діючої речовини, яка мала б не тільки високу фармакологічну ефективність, але й, крім того, у максимально можливому ступені задовольняла б за своїми фізико-хімічними властивостями розглянутим вище вимогам.

Зазначене завдання вирішується за допомогою дималеату 4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-[[4-(N,N-диметиламіно)-1-оксо-2-бутен-1-іл]аміно]-7-((S)-тетрагідрофуран-3-ілокси)хіназоліну.

Температура плавлення дималеату 4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-[[4-(N,N-диметиламіно)-1-оксо-2-бутен-1-іл]аміно]-7-((S)-тетрагідрофуран-3-ілокси)хіназоліну дорівнює 178°C (див. представлені на фіг. 2 у графічному вигляді результати термоаналізу). Кристалічний дималеат 4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-[[4-(N,N-диметиламіно)-1-оксо-2-бутен-1-іл]аміно]-7-((S)-тетрагідрофуран-3-ілокси)хіназоліну більш детально аналізували за допомогою рентгенівської порошкової дифрактометрії. Отримана дифрактограма представлена на фіг. 1. У нижченаведеній таблиці наведені результати цього аналізу.

Таблиця: Дифракційні максимуми (рефлекси) та їх інтенсивність (відносна), виявлені при аналізі дималеату 4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-[[4-(N,N-диметиламіно)-1-оксо-2-бутен-1-іл]аміно]-7-((S)-тетрагідрофуран-3-ілокси)хіназоліну рентгенівською порошковою дифрактометриєю

2 $\theta$ [°]	Значення $d_{hkl}$ [Å]	Відносна інтенсивність I/I <sub>o</sub> [%]
4,91	18,0	47
6,42	13,8	33
7,47	11,8	27
8,13	10,9	30
10,37	8,53	30
11,69	7,56	2
12,91	6,85	20
13,46	6,58	3
13,66	6,48	2
14,94	5,93	11
16,58	5,34	12
17,19	5,15	36
17,87	4,96	5
19,43	4,57	38
19,91	4,46	100

2 $\theta$ [°]	Значення $d_{hkl}$ [Å]	Відносна інтенсивність $I/I_0$ [%]
20,84	4,26	13
21,33	4,16	21
21,58	4,12	12
22,25	3,992	15
22,94	3,873	32
23,67	3,756	9
24,82	3,584	7
25,56	3,482	37
26,71	3,335	9
27,46	3,245	4
28,37	3,143	8
30,71	2,909	3
29,31	3,045	4
29,57	3,019	4
31,32	2,854	10
32,31	2,769	4
33,10	2,705	5
33,90	2,643	1
34,84	2,573	2
35,71	2,512	1
36,38	2,467	1
36,96	2,430	1
37,99	2,367	2
39,94	2,255	5

У наведеній вище таблиці величина "2 $\theta$  [°]" означає кут дифракції в градусах, а величина " $d_{hkl}$  [Å]" означає визначені міжплощинні відстані в ангстремах [Å].

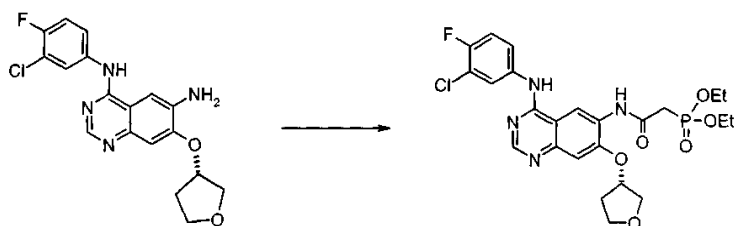
Для одержання рентгенівської порошкової дифрактограми пропонуваної у винаході сполуки використовували дифрактометр Bruker D8 Advanced, оснащений позиційно-чутливим детектором (детектором оптичного випромінювання) і мідним анодом як джерело рентгенівського випро-

мінювання ( $K_{\alpha}$ -випромінювання міді,  $\lambda = 1,5418 \text{ Å}$ , 40кВ, 40мА).

Нижче винахід більш докладно пояснюється на прикладах.

Приклади

Приклад 1  
Дієтиловий ефір {[4-(3-хлор-4-фторфеніламіно)-7-((S)-тетрагідрофуран-3-ілокси)хіназолін-6-ілкарбамоїл]метил}фосфонової кислоти



3,58 кг 1,1'-карбонілдіімідазолу (22,16 моль) додають в 12,8 л тетрагідрофурану та при 40°C змішують із розчином 4,52 кг (22,16 моль) діетилфосфонооцтової кислоти в 6,5 л тетрагідрофура-

ну. Потім протягом 30 хв перемішують при 40°C. Одержаний таким шляхом розчин позначають далі як розчин А.

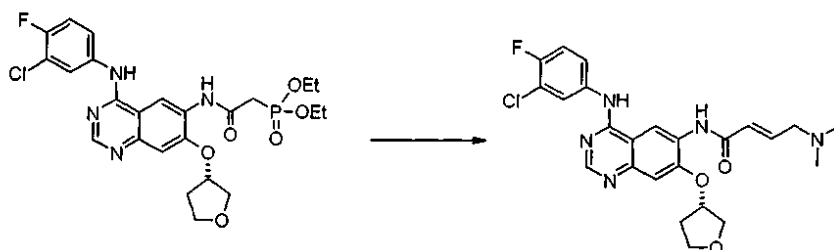
6,39 кг (17,05 моль) N<sup>4</sup>-(3-хлор-4-фторфеніл)-7-(тетрагідрофуран-3-ілокси)хіназолін-4,6-діаміну додають в 26,5 л тетрагідрофурану та при 40°C змішують із розчином А з наступним перемішуванням протягом 2 год при 30°C. До суспензії, що утворилася, додають 64 л трет-бутилметилового ефіру та після охолодження до 20°C осад відокремлюють центрифугуванням. На завершення спочатку промивають сумішшю з 16 л тетрагідрофу-

рану та 16 л трет-бутилметилового ефіру, а потім 32 л води і сушать при 50°C.

Вихід: 6,58 кг (69,8%) білих кристалів, чистота згідно з даними РХВР (рідинна хроматографія високого розділення): 99,1%, що припадає на площу поверхні під піком.

Приклад 2

[4-(3-хлор-4-фторфеніламіно)-7-((6<sup>f</sup>)-тетрагідрофуран-3-ілокси)хіназолін-6-іл]амід(Е)-4-диметиламінобут-2-енової кислоти



До 4,4 л води додають 5,6 л 30%-вий розчин соляної кислоти (53,17 моль). Потім при 30°C продовж 20 хв по краплях додають 4,28 кг 95%-вого (диметиламіно)ацетальдегіддіетилацеталу (26,59 моль). Реакційну суміш перемішують протягом 8 год при 35°C, охолоджують до 5°C и в наступному зберігають в атмосфері аргону. Цей розчин означають далі як розчин Б.

4,55 кг (68,06 моль) гідроксиду калію розчиняють в 23,5 л води та охолоджують до -5°C. Цей розчин позначають далі як розчин В.

5,88 кг (10,63 моль) діетилового ефіру ((4-(3-хлор-4-фторфеніламіно)-7-(тетрагідрофуран-3-ілокси)хіназолін-6-ілкарбамоїл)метил)фосфонові кислоти та 0,45 кг хлориду літію (10,63 моль) додають в 23,5 л тетрагідрофурану та охолоджують до -7°C. Далі протягом 10 хв додають холодний розчин В. Потім при -7°C у продовж 1 год додають розчин Б. Після 1-годинного перемішування при -5°C реакційну суміш нагрівають до 20°C та змішують із 15 л води. Після охолодження до 3 °C суспензію піддають вакуум-фільтрації та залишок промивають водою й сушать.

Вихід: 5,21 кг (100%) сирого продукту, вологовміст: 6,7%.

Кристалізацію сирого продукту здійснюють із використанням бутилацетату/метилциклогексану.

Вихід: 78%, чистота згідно з даним РХВР: 99,4%, що припадає на площу поверхні під піком, вологовміст: 5,4%.

Приклад 3

Дималеат [4-(3-хлор-4-фторфеніламіно)-7-((S)-тетрагідрофуран-3-ілокси)хіназолін-6-іл]аміду (Е)-4-диметиламінобут-2-енової кислоти

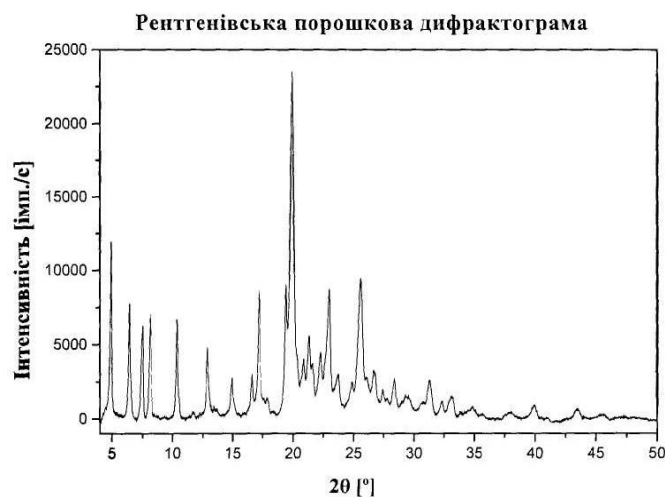
6,0 кг (12,35 моль) [4-(3-хлор-4-фторфеніламіно)-7-((S)-тетрагідрофуран-3-ілокси)хіназолін-6-іл]аміду (Е)-4-диметиламінобут-2-енової кислоти додають в 84 л етанолу, нагрівають до 70°C та змішують із розчином 2,94 кг (25,31 моль) малеїнової кислоти в 36 л етанолу. Після початку кристалізації суміш спочатку охолоджують до 20°C і перемішують протягом 2 год, а потім протягом 3 год при 0°C. Осад відокремлюють вакуум-фільтрацією, промивають 19 л етанолу та сушать у вакуумі при 40°C.

Вихід: 8,11 кг(91,5%), t<sub>пл</sub> 178°C.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CD<sub>3</sub>OD): δ = 2,47 + 2,27 (m+m, 2H), 2,96 (s, 6H), 4,03 (m, 2H), 4,07 + 3,92 (m+m, 2H), 4,18 + 4,03 (m+m, 2H), 5,32 (m, 1H), 6,26 (s, 4H), 6,80 (m, 1H), 6,99 (m, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,30 (t, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,96 (dd, 1H), 8,62 (s, 1H), 9,07 (s, 1H) част./млн.



**ФІГ. 1:** Рентгенівська порошкова дифрактограма дималеату 4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-{[4-(N,N-диметиламіно)-1-оксо-2-бутен-1-іл]аміно}-7-((S)-тетрагідрофуран-3-ілокси)хіназоліну



**ФІГ. 2:** Термограма дималеату 4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-{[4-(N,N-диметиламіно)-1-оксо-2-бутен-1-іл]аміно}-7-((S)-тетрагідрофуран-3-ілокси)хіназоліну

