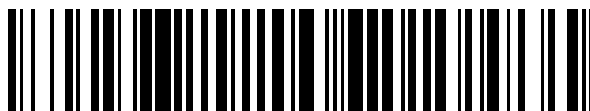


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 418 629**

51 Int. Cl.:

C07D 405/04 (2006.01)

C07D 405/14 (2006.01)

A61K 31/517 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.03.2012 E 12158120 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.04.2013 EP 2468745**

54 Título: **Proceso para la preparación de lapatinib y las sales del mismo**

30 Prioridad:

25.03.2011 IT MI20110480

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

14.08.2013

73 Titular/es:

**F.I.S. FABBRICA ITALIANA SINTETICI S.P.A.
(100.0%)**

**Viale Milano, 26
36075 Alte di Montecchio Maggiore, IT**

72 Inventor/es:

FONTANA, FRANCESCO

74 Agente/Representante:

PÉREZ BARQUÍN, Eliana

ES 2 418 629 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

Proceso para la preparación de lapatinib y las sales del mismo

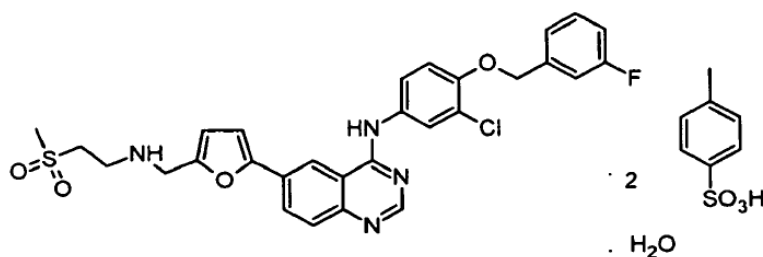
5 Campo técnico de la invención

Un objeto de la presente invención es el de proporcionar un proceso para la síntesis del principio activo farmacéutico lapatinib y las sales del mismo.

10 Estado de la técnica

Lapatinib es un principio activo farmacéutico usado para el tratamiento del cáncer de pulmón metastásico avanzado y está disponible actualmente en el mercado con el nombre Tykerb® vendido por GlaxoSmithKline (GSK).

15 Según las indicaciones del fabricante, Tykerb® contiene lapatinib como sal de ditosilato monohidratada de fórmula (I-bis):



(I-bis)

20 que tiene el nombre químico de bis(4-metilbencenosulfonato) de N-{3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}-6-[5-({[2-(metilsulfonyl)etil]amino}metil)furan-2-il]quinazolin-4-amina monohidratado, CAS RN 388082-78-8 y p.f. 250-256°C.

Esta sustancia puede prepararse siguiendo las enseñanzas de la técnica anterior tal como por ejemplo las contenidas en el documento US 7.157.466. En particular, en tal referencia, los ejemplos 10 y 11 muestran la
25 preparación de la sal de ditosilato monohidratada partiendo de sal de ditosilato anhidra.

El proceso anterior adolece de la desventaja principal que consiste en algunos productos intermedios tales como por ejemplo los que tienen la función aldehído en forma libre que son poco solubles, lo que conduce por tanto a baja
30 productividad. En otros procesos de la técnica conocida se usan productos intermedios de estannano que plantean problemas relacionados con la eliminación del agua residual.

Sumario de la invención

Por tanto, el problema abordado por la presente invención se refiere a proporcionar un proceso diferente para la
35 preparación de lapatinib y las sales del mismo, a través de una serie de nuevos productos intermedios que pueden permitir al menos parcialmente superar los inconvenientes revelados anteriormente con referencia a la técnica anterior.

Este problema se resuelve a través de un proceso para la síntesis de lapatinib tal como se explica en las
40 reivindicaciones adjuntas, cuyas definiciones son una parte integral de la presente descripción.

Las características y ventajas adicionales del proceso según la invención serán evidentes a partir de la descripción, indicada a continuación en el presente documento, de realizaciones preferidas, proporcionadas a modo de ejemplo
45 no limitativo.

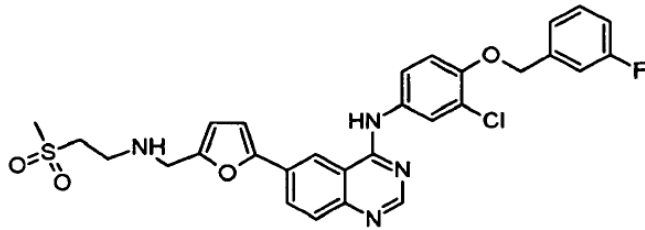
Breve descripción de las figuras

A modo de ejemplo:

50 la figura 1 muestra el espectro de ¹H-RMN de ditosilato de lapatinib monohidratado obtenido según el proceso de la presente invención.

Descripción detallada de la invención

55 La presente invención se refiere a un proceso para la preparación de lapatinib de fórmula (I) o una sal del mismo:

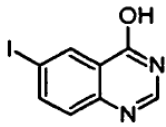


(I)

que comprende las siguientes etapas:

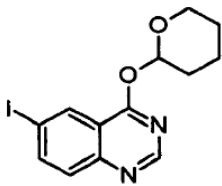
5

(a) reacción de 6-yodoquinazolin-4-ol de fórmula (II):



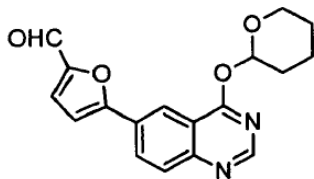
(II)

10 con 3,4-dihidro-2H-pirano para proporcionar 6-yodo-4-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)quinazolina de fórmula (III):



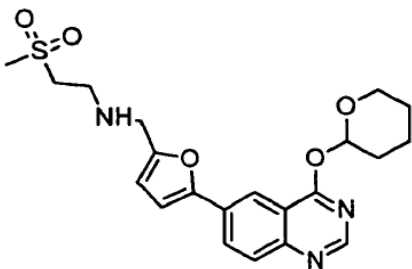
(III)

15 (b) reacción de la 6-yodo-4-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)quinazolina de fórmula (III) con ácido 2-formilfuran-5-borónico para proporcionar 5-[4-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)quinazolin-6-il]furan-2-carbaldehído de fórmula (IV):



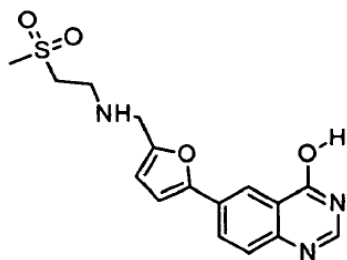
(IV)

20 (c) reacción del producto intermedio de fórmula (IV) con 2-(metilsulfonil)etanamina para proporcionar 2-(metilsulfonil)-N-({5-[4-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)quinazolin-6-il]furan-2-il}metil) etanamina de fórmula (V):



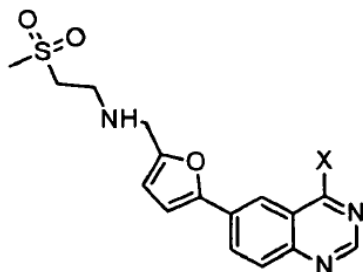
(V)

(d) reacción de desprotección del producto intermedio de fórmula (V) para proporcionar 6-[5-{{2-(metilsulfonil)etil}amino}metil]furan-2-il]quinazolin-4-ol de fórmula (VI):



(VI)

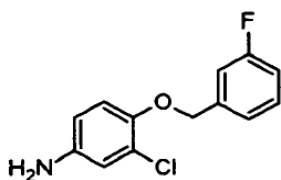
5 (e) conversión del producto intermedio de fórmula (VI) para proporcionar N-{{[5-(4-sustituido-quinazolin-6-il)furan-2-il]metil}-2-(metilsulfonil)etanamina de fórmula (VII):



(VII)

10 en la que X se selecciona del grupo compuesto por flúor, cloro, bromo, yodo, O-Ms (mesilato), O-Ts (tosilato), O-Tf (triflato);

15 (f) reacción del producto intermedio de fórmula (VII) con la 3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]anilina de fórmula (VIII):

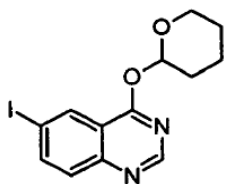


(VIII)

para proporcionar lapatinib de fórmula (I).

20 (g) opcionalmente, conversión del lapatinib de fórmula (I) en ditisilato de lapatinib monohidratado.

En una realización, la etapa (a) de preparación del producto intermedio 6-yodo-4-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)quinazolina de fórmula (III):



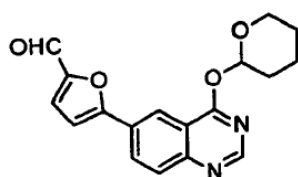
(III)

25 usando un grupo tetrahidropiraniilo (THP) partiendo de 6-yodoquinazolin-4-ol de fórmula (II) puede realizarse de manera conveniente en un disolvente orgánico tal como por ejemplo tolueno o mezclas tales como por ejemplo

AcOEt/DMF (8:2); preferiblemente la reacción se realiza en tolueno. El ácido trifluoroacético en una cantidad de catalizador puede usarse como un catalizador para facilitar la reacción. La reacción puede realizarse a T=110-115°C (a reflujo) durante 2-3 horas. La reacción de conversión está libre de subproductos y es casi cuantitativa. El producto de partida puede purificarse opcionalmente por medio de recristalización en 5 volúmenes de AcOEt, para un rendimiento molar global de aproximadamente el 73%.

Una ventaja de este proceso radica en el hecho de que la 6-yodo-4-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)quinazolina de fórmula (III) es más soluble con respecto al producto inicial permitiendo por lo tanto funcionar siempre en fase homogénea y realizar posibles recristalizaciones usando pequeños volúmenes de disolvente. Además, el coste comercial de 3,4-dihidro-2H-pirano (DHP) es muy bajo.

En una realización, la etapa (b) de preparación del producto intermedio 5-[4-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)quinazolin-6-il]furan-2-carbaldehído de fórmula (IV):

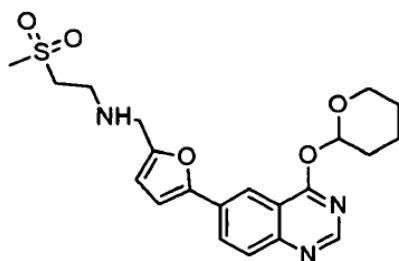


(IV)

a través de una reacción de acoplamiento cruzado del producto intermedio 6-yodo-4-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)quinazolina de fórmula (III) con ácido 2-formilfuran-5-borónico (CAS RN 27329-70-0) se realiza en un disolvente orgánico, tal como dimetilformamida en presencia del sistema de catalizador de tris(dibencilidenacetona)paladio y trifenilarsina. Alternativamente, pueden usarse otros ligandos tales como trifenilfosfina. La reacción se realiza en presencia de una base, tal como por ejemplo carbonato de potasio. La reacción se realiza necesariamente en condiciones anhidras y en ausencia de oxígeno.

Esta reacción avanza con rendimientos molares que oscilan entre el 70% y el 90%. El producto de fórmula (IV) puede purificarse opcionalmente por medio de la disgregación del acetato de etilo para un rendimiento molar global de aproximadamente el 83%. Una ventaja radica en el hecho de que el uso de ácido 2-formilfuran-5-borónico permite evitar el uso de estannanos que se usan normalmente para añadir el grupo 2-formilfurano según los procesos de la técnica anterior con respecto a este tipo de acoplamiento, con una clara ventaja en cuanto a toxicidad y eliminación. El ácido 2-formilfuran-5-borónico es una sustancia disponible en el mercado.

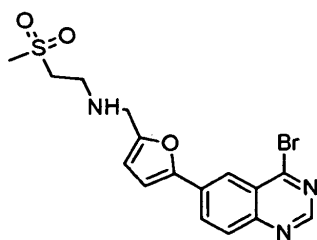
En una realización, la etapa (c) de preparación del producto intermedio 2-(metilsulfonil)-N-({5-[4-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)quinazolin-6-il]furan-2-il}metil)etanamina de fórmula (V):



(V)

a través de la reacción de aminación reductora del producto intermedio 5-[4-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)quinazolin-6-il]furan-2-carbaldehído de fórmula (IV) con 2-(metilsulfonil)etanamina, se realiza en un disolvente orgánico, preferiblemente en diclorometano y en presencia de triacetoxiborohidruro de sodio y diisopropiletanamina (DIPEA). 2-(metilsulfonil)etanamina como clorhidrato es un producto disponible en el mercado (CAS RN 104458-24-4).

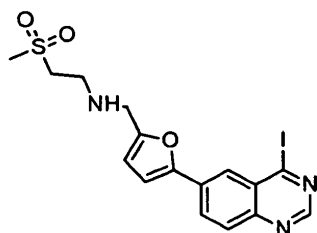
Se considera el producto intermedio 2-(metilsulfonil)-N-({5-[4-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)quinazolin-6-il]furan-2-il}metil)etanamina de fórmula (V) un producto intermedio clave de todo el proceso porque el producto puede obtenerse a partir de él también con variantes con respecto al presente proceso. Por ejemplo, tal producto intermedio puede convertirse directamente en el producto intermedio N-({5-[4-(4-bromoquinazolin-6-il]furan-2-il}metil)-2-(metilsulfonil)etanamina de fórmula (VII, X=Br):



(VII, X=Br)

o en el producto intermedio N-[[5-(4-yodoquinazolin-6-il)furan-2-il]metil]-2-(metilsulfonyl)etanamina de fórmula (VII, X=I):

5



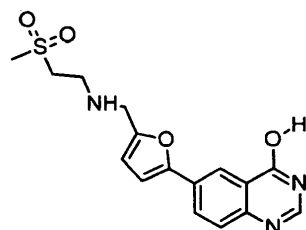
(VII, X=I)

usando las condiciones (LiBr o NaI y BF₃.Et₂O o trimetilclorosilano) descritas por Yashwant D. Vankar et al. en Tetrahedron Letters, vol. 32, n^o. 8, 1081-1084 (1991) para la conversión directa de tetrahidropiraniol éteres en los correspondientes bromuros y yoduros. Tales productos intermedios de fórmula (VII, X=Br) y (VII-X=I) se someten a la misma reacción de sustitución nucleófila del correspondiente derivado de cloro de fórmula (VII) o de los correspondientes mesilatos de fórmula (VII) para proporcionar lapatinib según la etapa (f).

10

En una realización, la etapa (d) de preparación del producto intermedio 6-[5-((2-(metilsulfonyl)etil)amino)metil]furan-2-il]quinazolin-4-ol de fórmula (VI):

15



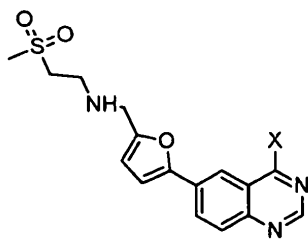
(VI)

a través de la desprotección del producto intermedio 2-(metilsulfonyl)-N-([5-[4-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)quinazolin-6-il]furan-2-il]metil)etanamina de fórmula (V) puede realizarse de manera conveniente en alcohol, por ejemplo en metanol, en presencia de un catalizador ácido tal como por ejemplo ácido metanosulfónico o ácido paratoluenosulfónico. La reacción se realiza a temperatura ambiente durante al menos 1 hora obteniendo rendimientos molares del orden del 95%.

20

En una realización, la etapa (e) de preparación de N-[[5-(4-sustituido-quinazolin-6-il)furan-2-il]metil]-2-(metilsulfonyl)etanamina de fórmula (VII)

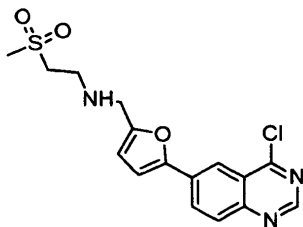
25



(VII)

se realiza en un disolvente orgánico, normalmente en tolueno, por medio de reactivos de halogenación tales como por ejemplo POCl_3 , SO_2Cl_2 , $(\text{COCl})_2$ y PBr_3 o por medio de halogenuros de sulfonilo y anhídridos sulfónicos tales como por ejemplo cloruro de mesilo, cloruro de tosilo, anhídrido de tosilo y anhídrido trifílico.

En una realización preferida, la etapa (e) de preparación del producto intermedio N-[[5-(4-cloroquinazolin-6-il)furan-2-il]metil]-2-(metilsulfonyl)etanamina de fórmula (VII, X=Cl):



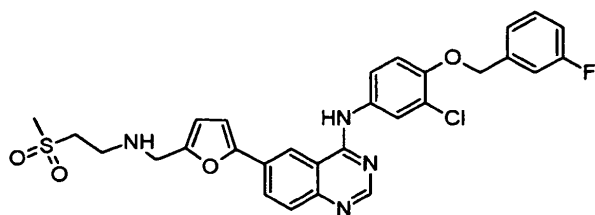
(VII - X=Cl)

10

a través de la halogenación del producto intermedio 6-[[5-[[2-(metilsulfonyl)etil]amino]metil]furan-2-il]quinazolin-4-ol de fórmula (VI) puede realizarse en un disolvente orgánico tal como por ejemplo tolueno por medio de oxiclورو de fosforilo (POCl_3) en presencia de una base tal como por ejemplo trietilamina (TEA). Alternativamente, pueden usarse otros agentes de cloruro tales como cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo, prefiriéndose el oxiclورو de fósforo.

15

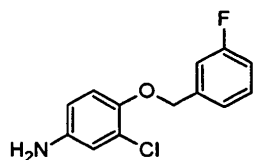
En una realización, la etapa (f) de preparación del lapatinib de fórmula (I):



(I)

20

a través de la reacción de acoplamiento del producto intermedio N-[[5-(4-sustituido-quinazolin-6-il)furan-2-il]metil]-2-(metilsulfonyl)etanamina de fórmula (VII) con la 3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]anilina de fórmula (VIII):



(VIII)

25

puede realizarse de manera conveniente en un disolvente alcohólico, preferiblemente en isopropanol y a una temperatura comprendida entre 60°C y 75°C . Si el compuesto de fórmula VII tiene X=Cl, el producto puede aislarse de manera conveniente directamente como una sal clorhídrica, mientras que si X el OT, el producto podría aislarse de manera conveniente directamente como monotosilato de lapatinib.

30

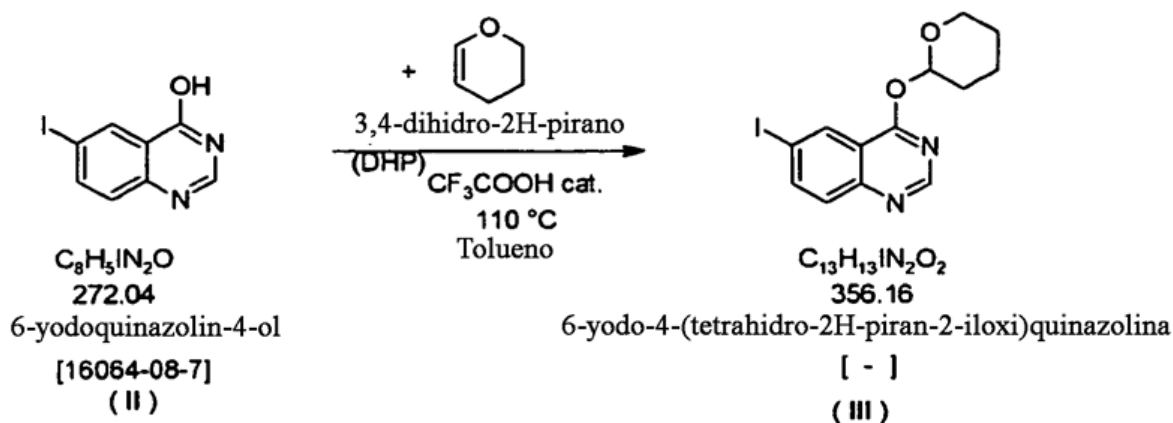
En una realización, la etapa opcional (g) para preparar ditosilato de lapatinib monohidratado puede realizarse obteniendo en primer lugar ditosilato de lapatinib sometiendo por tanto tal compuesto a reacción de hidratación en agua. Estos métodos para preparar ditosilato de lapatinib monohidratado se conocen en la bibliografía.

- 5 Los compuestos intermedios de la presente invención que tienen el grupo tetrahidropiraniolo son extremadamente solubles en disolventes orgánicos, lo que los hace por tanto particularmente interesantes para aplicación industrial porque pueden operar en disoluciones mucho más concentradas con respecto a las usadas en la síntesis industrial actual de lapatinib según la descripción del documento US 7.157.466. Esto permite la producción con un tamaño de lote de producto mucho mayor. El proceso de la presente invención revela por tanto alta productividad, conduciendo por tanto a una reducción considerable de los costes de producción industrial de lapatinib.

Parte experimental

- 15 Ejemplo 1 - Preparación del producto intermedio 6-yodo-4-(tetrahidro-2H-pirano-2-iloxi)quinazolina de fórmula (III) - a modo de ejemplo de la invención

Esquema de síntesis



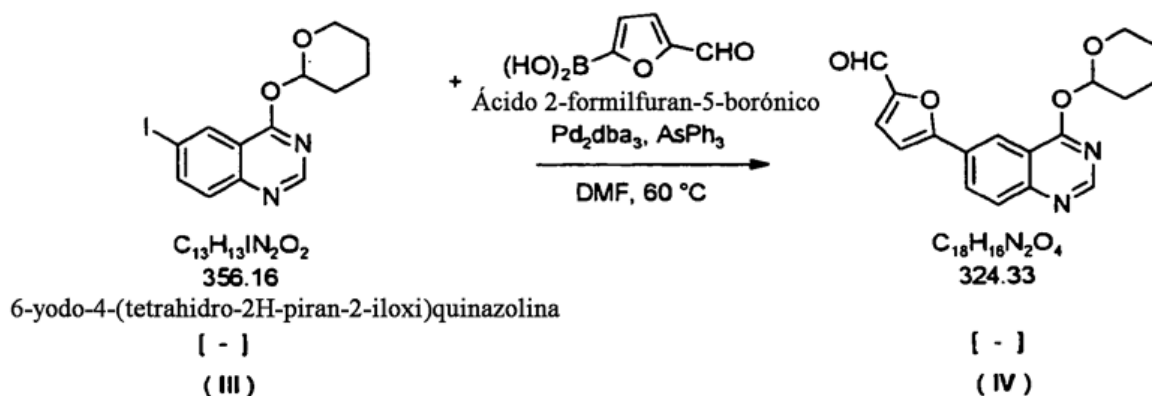
- 20 En un matraz de vidrio de 4 bocas dotado de un agitador mecánico, un condensador y un termómetro, se introdujeron 30 g de 6-yodoquinazolin-4-ol (110 mmoles), 300 ml de tolueno secado en tamices moleculares, 1,26 g (0,84 ml) de ácido trifluoroacético (0,1 equiv. mol.) y 79,4 g (80 ml) de 3,4-dihidro-2H-pirano (DHP) (944 mmoles; 8,6 equiv. mol.), bajo nitrógeno. Se lleva a cabo agitación hasta reflujo (T=110-115°C) durante 2-3 horas y se controla la reacción mediante CCF con eluyente de hexano/acetato de etilo (2:8). Tras completar la reacción, se obtiene una disolución homogénea que se enfría hasta temperatura ambiente y se lava usando 2x120 ml de disolución saturada de cloruro de sodio. Se concentra la fase orgánica a vacío a T ext. de 40-45°C hasta obtener un residuo.

- 30 Se recristaliza el producto añadiendo 150 ml de acetato de etilo y calentando hasta reflujo. Se lleva a cabo enfriamiento hasta temperatura ambiente y se lleva a cabo agitación durante 30 minutos, entonces se lleva a cabo enfriamiento a 0-5°C y se lleva a cabo agitación durante 30 minutos. Se filtra la suspensión y se lava el sólido con 60 ml de acetato de etilo enfriado previamente a 0-5°C. Se seca el producto a vacío a 40°C durante 6-8 horas obteniendo 28,6 g del producto como un sólido cristalino de color blanco para un rendimiento molar equivalente al 72,8%.

- 35 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 1,75 (m, 6H, CH₂(THP)); 3,69 (dt, J = 11,6, 2,9 Hz, 1H, CH₂O(THP)); 4,11 (d ap., J = 11,6 Hz, 1 H, CH₂O(THP)); 5,85 (dd, J = 8,7, 4,2 Hz, 1H, OCHO(THP)); 7,50 (d, J = 8,5 Hz, 1 H, H-8); 8,16 (dd, J = 8,5, 1,5 Hz, 1H,H-7); 8,45 (d, J = 1,8 Hz, 1H, H-5); 8,45 (s, 1H, H-2).

- 40 Ejemplo 2 - Preparación del producto intermedio 5-[4-(tetrahidro-2H-pirano-2-iloxi)quinazolin-6-il]furan-2-carbaldehído de fórmula (IV) - a modo de ejemplo de la invención

Esquema de síntesis

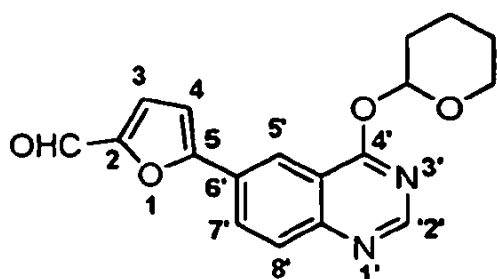


En un matraz de vidrio de 4 bocas dotado de un agitador mecánico, un condensador y un termómetro, habiéndose secado previamente en su totalidad, se introdujeron 320 mg de tris(dibencilidenacetona)paladio (Johnson-Matthey - Pd-94; 1,25% en mol.) pesado bajo nitrógeno y 430 mg de trifenilarsina (Aldrich) (0,025 equiv. mol.), bajo atmósfera de nitrógeno. Se añaden 200 ml de DMF anhídrico previamente desgasificada previamente bajo nitrógeno durante 1 hora. Se lleva a cabo agitación durante 10-15 minutos a temperatura ambiente, entonces se añaden 15,5 g de carbonato de potasio (2 equiv. mol.) y 10,2 g de ácido 2-formilfuran-5-borónico (1,3 equiv. mol.) y por último 20,0 g de 6-yodo-4-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)quinazolina de fórmula (III). Se calienta la mezcla de reacción durante 2 horas a 60-65°C. La reacción puede controlarse por medio de CCF usando hexano/AcOEt (6:4) como eluyente.

Tras completar la reacción, se añaden 200 ml de agua purificada y se lleva a cabo extracción con 2x500 ml de diclorometano. Se separan las fases y se lava la fase acuosa con 2x300 ml de NaHCO₃ al 5%, luego con 2x300 ml de una disolución saturada de cloruro de sodio. Entonces se seca la fase orgánica con sulfato de sodio anhidro, luego con 2,0 g de Acticarbono y se filtra en un panel Dicalite que entonces se lava con 2x100 ml de diclorometano. Se lava la disolución, se concentra hasta obtener un residuo a vacío a T ext. de 35-40°C.

Se recupera el residuo, un sólido de color amarillo/naranja, usando 200 ml de AcOEt.

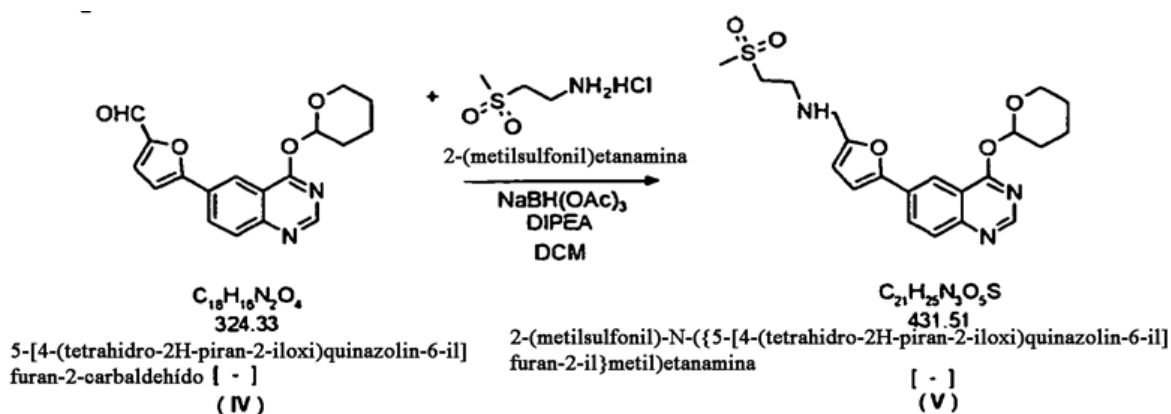
Se lleva a cabo agitación a 20-25°C durante 30 minutos y entonces se lleva a cabo enfriamiento a 0-5°C y se lleva a cabo agitación durante otros 30 minutos. Se filtra la suspensión y se lava el sólido con 80 ml de AcOEt enfriado previamente a 0-5°C. Se seca el sólido en un horno a 35-40°C durante 4-5 horas. Se obtienen 13,5 g de producto para un rendimiento molar equivalente al 74,1%.



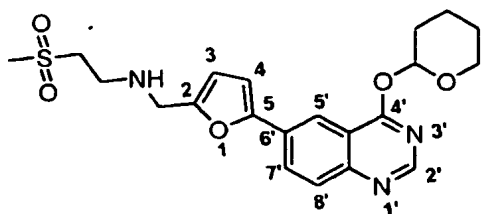
¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 1,77 (m, 6H, CH₂(THP)); 3,73 (dt, J = 11,6, 2,7 Hz, 1H, CH₂O(THP)); 4,13 (dd ap., J = 11,0, 1,6 Hz, 1H, CH₂O(THP)); 5,90 (dd, J = 8,2, 4,6 Hz, 1H, OCHO(THP)); 7,53 (d, J = 3,7 Hz, 1H, CH(furano)); 7,72 (d, J = 3,7 Hz, 1H, CH(furano)); 7,84 (d, J = 8,6 Hz, 1H, H-8'); 8,48 (dd, J = 8,5, 1,9 Hz, 1H, H-7'); 8,51 (s, 1H, H-2'); 8,59 (d, J = 1,6 Hz, 1H, H-5'); 9,68 (s, 1H, CHO).

Ejemplo 3 - Preparación del producto intermedio 2-(metilsulfonil)-N-((5-[4-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)quinazolin-6-il]furan-2-il)metil)etanamina de fórmula (V) - a modo de ejemplo de la invención

Esquema de síntesis



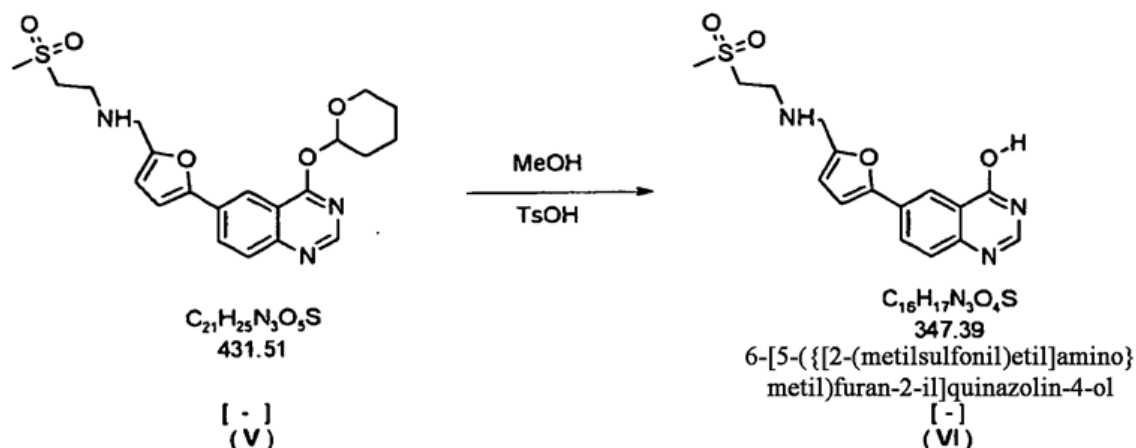
5 En un matraz de vidrio de 4 bocas dotado de un agitador mecánico, un condensador y un termómetro, habiéndose secado previamente en su totalidad, se introdujeron 1,0 g de 5-[4-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)quinazolin-6-il]furan-2-carbaldehído de fórmula (IV) y 20 ml de diclorometano anhidro, bajo atmósfera de nitrógeno. Se añaden, a 20-25°C, 0,73 g de clorhidrato de 2-(metilsulfonil)etanamina (1,5 equiv. mol.) y 0,60 g (0,80 ml) de diisopropiletanamina (DIPEA) (1,5 equiv. mol.). Se lleva a cabo agitación durante 30 minutos a 30-35°C. Se lleva a cabo enfriamiento a 20-25°C y se añaden 1,31 g de borohidruro de triacetoxisodio (Aldrich) (2,0 equiv. mol.). Se lleva a cabo agitación a 20-25°C durante 2 horas, entonces se controla la conversión mediante CCF usando la mezcla de hexano/acetato de etilo 6:4 como eluyente. Tras completar la reacción, se añaden 10 ml de una disolución saturada de bicarbonato de sodio, se separan las fases y se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, tras lo cual se concentra a vacío a T ext. de 35-40°C hasta obtener un residuo. Se seca el producto por medio de alto vacío (usando una bomba Edwards). Se obtienen 1,06 g de producto para un rendimiento molar equivalente al 80%.



15 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6): 1,86 (m, 6H, CH₂(THP)); 2,99 (t, J = 6,6 Hz, 2 H, -SO₂CH₂CH₂NH-); 3,05 (s, 3 H, CH₃); 3,28 (t, J = 6,6 Hz, 2 H, -SO₂CH₂CH₂NH-); 3,71 (dt, J = 11,8, 2,9 Hz, 1H, CH₂O (THP)); 3,83 (s, 2 H, -NH-CH₂-furan); 4,12 (d ap., J = 11,0, 1 H, CH₂O(THP)); 5,90 (dd, J = 8,8, 4,4 Hz, 1H, OCHO(THP)); 6,46 (d, J = 3,2 Hz, 1 H, CH (furan)); 7,10 (d, J = 3,2 Hz, 1 H, CH(furano)); 7,74 (d, J = 8,6 Hz, 1H, H-8'); 8,17 (dd, J = 8,5, 2,0 Hz, 1H, H-7'); 8,38 (d, J = 1,8 Hz, 1H, H-5'); 8,43 (s, 1H, H-2').

20 Ejemplo 4 - Preparación del producto intermedio 6-[5-({[2-(metilsulfonil)etil]amino}metil)furan-2-il]quinazolin-4-ol de fórmula (VI) - a modo de ejemplo de la invención

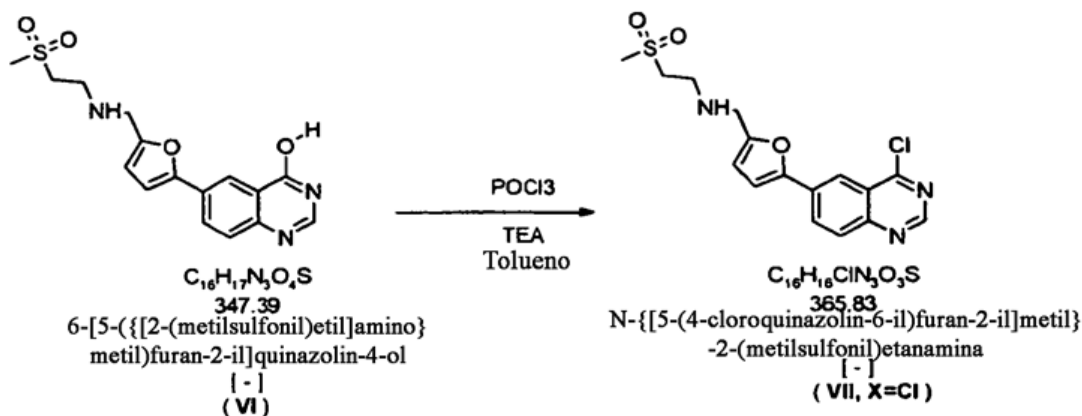
25 Esquema de síntesis



- En un matraz de vidrio de 4 bocas dotado de un agitador mecánico, un condensador y un termómetro, habiéndose secado previamente en su totalidad, se introdujeron 1,0 g de 2-(2-(metilsulfonyl)etil)amino)metil)quinazolin-4-ol de fórmula (V), 20 ml de metanol y 0,5 g de ácido paratoluenosulfónico. Se deja el producto con agitación a 25°C durante al menos 1 hora. Tras completar la reacción, se añaden 50 ml de AcOEt y 50 ml de NaHCO₃ acuoso al 5%. Se separan las fases. Se concentra la fase orgánica hasta obtener un residuo a presión baja y T ext. de 35°C.
- 5
- 10 Se obtienen 0,76 g de producto con un rendimiento molar del 95%.

Ejemplo 5 - Preparación del producto intermedio N-{{[5-(4-cloroquinazolin-6-il)furan-2-il]metil}-2-(metilsulfonyl)etanamina de fórmula (VII) - a modo de ejemplo de la invención

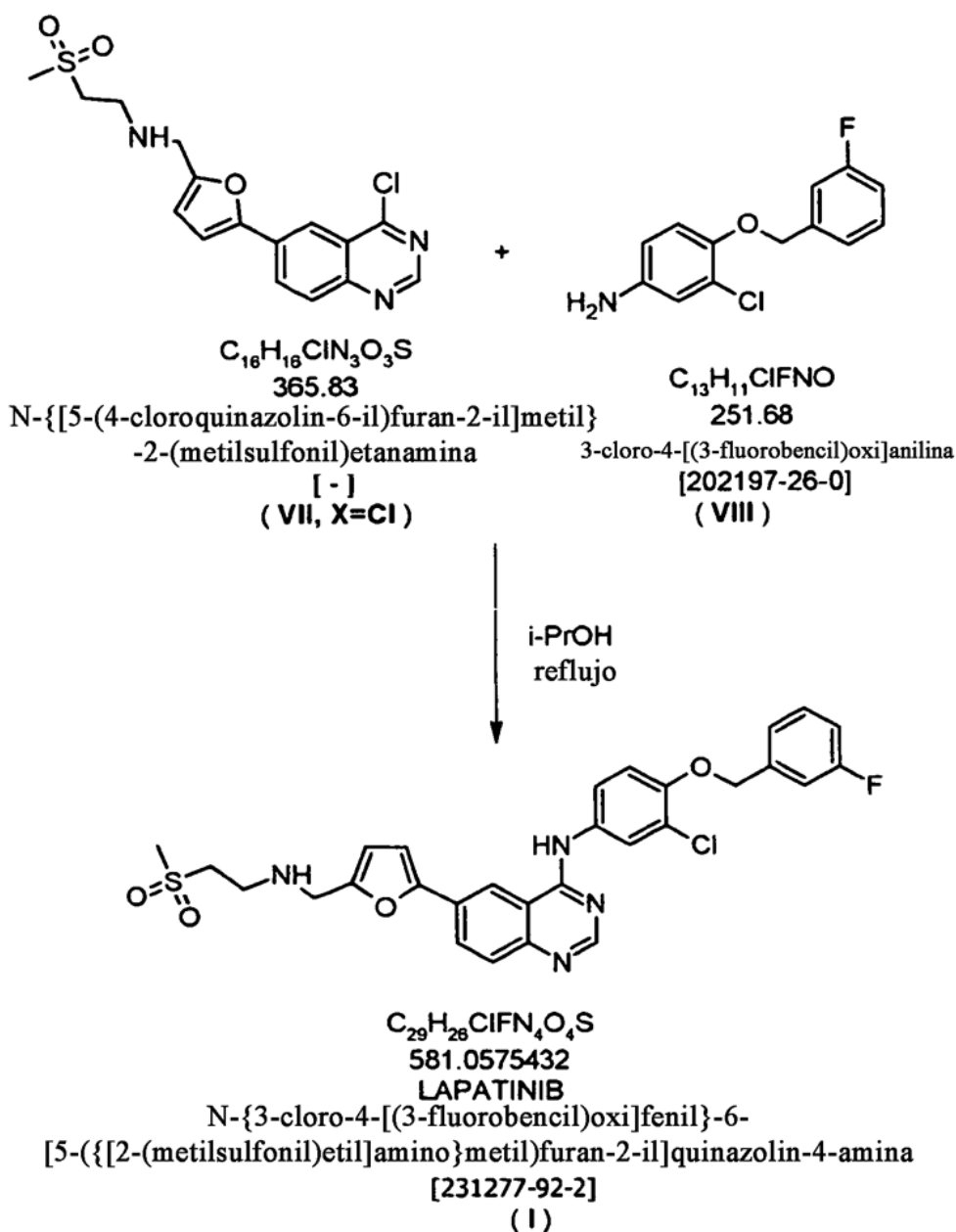
- 15 Esquema de síntesis



- En un matraz de vidrio de 4 bocas dotado de un agitador mecánico, un condensador y un termómetro, habiéndose secado previamente en su totalidad, se introdujeron 63,8 g de 6-[5-({[2-(metilsulfonyl)etil]amino}metil)furan-2-il]quinazolin-4-ol de fórmula (VI) (0,184 moles), 33,7 g (20,1 ml) de oxiclورو de fosforilo (POCl₃; 0,220 moles) y 150 ml de tolueno, bajo nitrógeno. Se lleva a cabo agitación a temperatura ambiente durante 10 minutos, luego se dosifican 22,3 g (30,7 ml) de trietilamina (0,220 moles), manteniendo la T por debajo de 30°C. Tras la introducción, se lleva a cabo calentamiento a 75°C durante 3 horas. Se controla la reacción por medio de CCF usando la mezcla de hexano/acetato de etilo (4:6) como eluyente. Se lleva a cabo enfriamiento a 0°C y se lleva a cabo agitación durante una hora a tal temperatura. Se filtra la suspensión lavando el sólido con 100 ml de tolueno. Se seca el producto a 50°C durante 7-8 horas a vacío.
- 20
- 25
- 30 Se obtienen 63,8 g de producto con un rendimiento molar equivalente al 95%.

Ejemplo 6 - Preparación de lapatinib de fórmula (I) como una sal de clorhidrato: - a modo de ejemplo de la invención

Esquema de síntesis



5 En un matraz de vidrio de 4 bocas dotado de un agitador mecánico, un condensador y un termómetro, habiéndose secado previamente en su totalidad, se introdujeron 10,0 g de 3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]anilina de fórmula (VIII) (39,7 mmoles), 14,6 g de N-{{5-(4-cloroquinazolin-6-il)furan-2-il]metil}-2-(metilsulfonyl)etanamina de fórmula (VII) (40,0 mmoles, 1,005 equiv. mol.) y 200 ml de isopropanol, bajo nitrógeno. Se lleva a cabo agitación a 70°C durante 4 horas. Tras completar la reacción, se lleva a cabo enfriamiento a temperatura ambiente. Se deja con agitación durante 1 hora. Se filtra el sólido y se lava con 14 ml de isopropanol frío.

10 Se seca a vacío a 40°C durante 4-6 horas. Se obtienen 23,5 g de producto con un rendimiento molar equivalente al 96%.

Ejemplo 7 - Preparación de lapatinib de fórmula (I) como una sal de ditosilato - a modo de ejemplo de la invención.

15 En un matraz de vidrio de 4 bocas dotado de un agitador mecánico, un condensador y un termómetro, se introdujeron 9,70 g de clorhidrato de lapatinib (15,7 mmoles), 120 ml de acetato de etilo y 25 ml de agua purificada bajo nitrógeno. Se gotean aproximadamente 4,6 g de disolución de NaOH al 30% (p/p) hasta un pH de aproximadamente 10. Se separan las fases y se lava la fase orgánica con 2x30 ml de agua purificada.

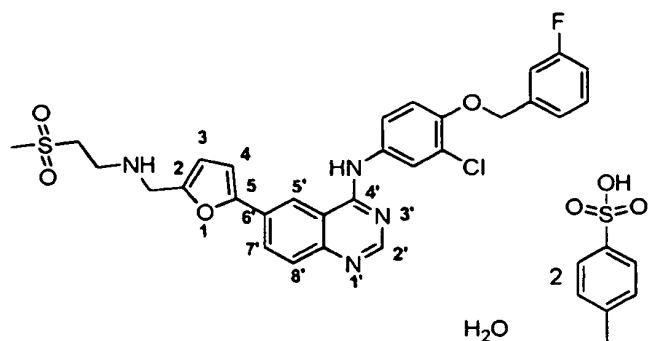
20 Se concentra la fase orgánica a vacío hasta la sequedad.

Se recupera el residuo usando 28 ml de dimetilformamida. Se lleva a cabo calentamiento a 40°C durante 15 minutos y se lleva a cabo filtración en un panel Dicalite. Se lava el panel con 21 ml de dimetilformamida calentada previamente a 50°C. Se combinan las fases orgánicas, se llevan hasta 40°C y se añaden en porciones con 6,74 g de ácido paratoluenosulfónico monohidratado (2,25 equiv. mol.). Se lleva a cabo agitación a 40°C durante 1 hora y entonces se lleva a cabo enfriamiento en el plazo de 3-4 horas a 0°C. Se añaden 0,08 g de ditosilato de lapatinib para iniciar la precipitación y se lleva a cabo agitación durante 4 horas a 0°C, entonces se lleva a cabo enfriamiento a -10°C y se lleva a cabo agitación durante 2 horas. Se filtra la suspensión y se lava el sólido con 4,8 ml de dimetilformamida enfriada previamente hasta -10°C. Se seca el producto a vacío a 70°C durante al menos 10 horas. Se obtienen 13,1 g de producto con un rendimiento molar equivalente al 90,1%.

Ejemplo 8 - Preparación de ditosilato de lapatinib monohidratado fórmula (I-bis) - a modo de ejemplo de la invención.

En un matraz de vidrio de 4 bocas dotado de un agitador mecánico, un condensador y un termómetro, se introdujeron 50,0 g de ditosilato de lapatinib y 500 ml de agua bajo nitrógeno. Se lleva a cabo agitación durante 36 horas a temperatura ambiente. Se lleva a cabo filtración drenando el producto a fondo y se lava el producto usando aguas madres. Se seca el producto a temperatura ambiente bajo el flujo de nitrógeno en un matraz dotado de un agitador.

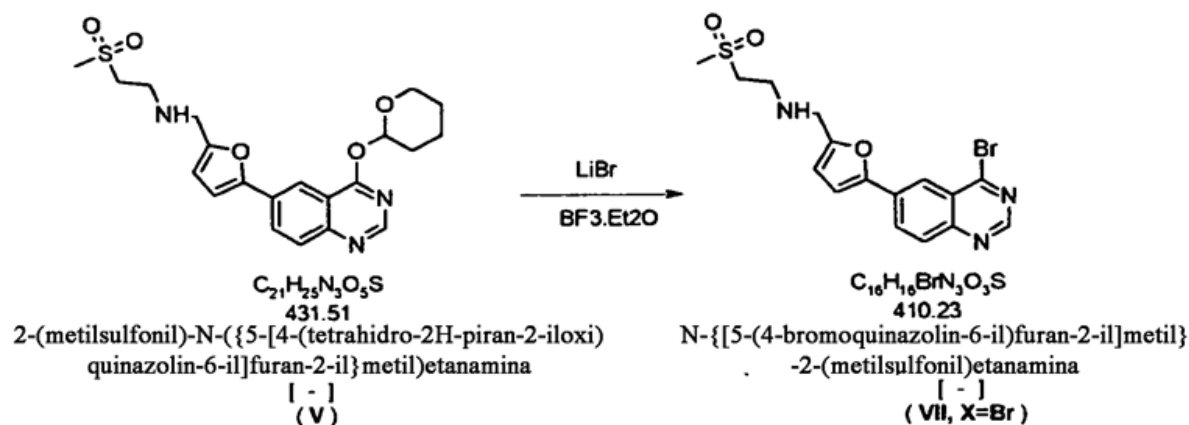
Por tanto, se seca el producto durante 24 horas a 55°C hasta K.F. alrededor del 1,92%. Se obtienen 51 g de producto para un rendimiento molar cuantitativo.



¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): -2,31 (s, 6H, CH₃ (TsOH)); 3,17 (s, 3 H, CH₃SO₂); 3,50-3,65 (m, 4 H, -SO₂CH₂CH₂NH-); 4,52 (s, 2, NH-CH₂-furano); 5,35 (s, 2 H, ArO-CH₂-Ar); 6,93 (d, J = 3,4 Hz, 1 H, CH (furano)); 7,14 (d, J = 7,8 Hz, 4 H, CH(TsOH)); 7,24 (dt, J = 8,8, 2,1 Hz, 1 H, Ar); 7,32 (d, J = 3,4 Hz, 1 H, CH (furano)); 7,53 (d, J = 8,0 Hz, 4 H, CH(TsOH)); 7,65 (dd, J = 8,9, 2,5 Hz, Ar); 7,90 (d, J = 2,6 Hz, 1H, H-5'); 7,97 (d, J = 8,8 Hz, 1 H, H-8'); 8,48 (dd, J = 8,8, 1,5 Hz, 1 H, H-7'); 8,99 (s, 1 H, H-2'); 9,10 (s, 1 H, Ar); 9,40 (s a, 1 H, NH); 11,48 (s, 1 H, NH).

Ejemplo 9 - Preparación de N-{{5-[4-(bromoquinazolin-6-il)furano-2-il]metil}-2-(metilsulfonyl)etanamina de fórmula (VII, X=Br) (variante) - a modo de ejemplo de la invención.

Esquema de síntesis



En un matraz de vidrio de 4 bocas dotado de un agitador se introdujeron 4,32 g de 2-(metilsulfonyl)-N-{{5-[4-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)quinazolin-6-il]furano-2-il]metil}etanamina de fórmula (V) (10 mmoles), 0,87 g de LiBr (10

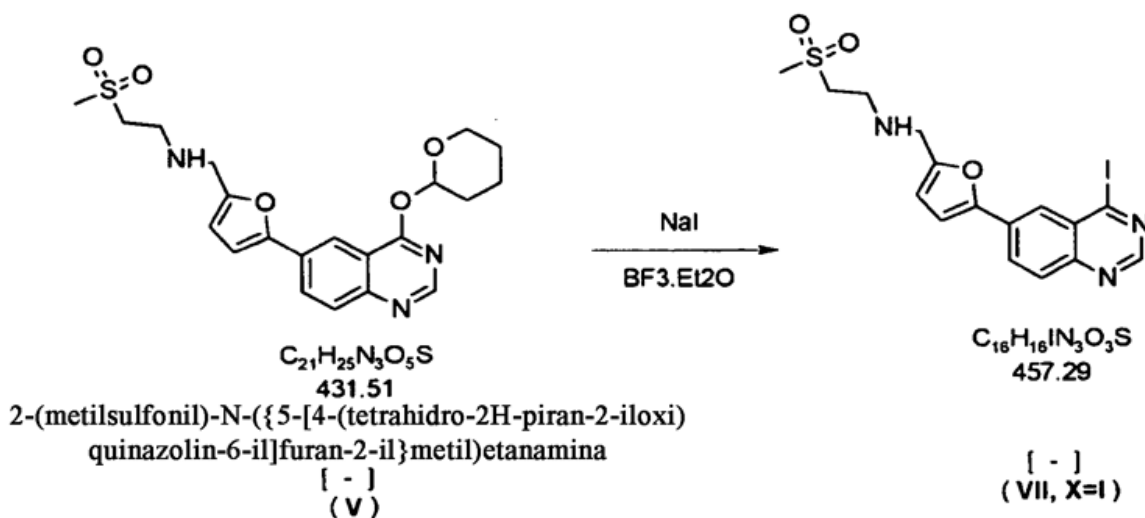
mmoles) y 10 ml de acetonitrilo. Bajo una atmósfera de nitrógeno y manteniendo la temperatura a aproximadamente 0°C se añadieron 1,56 g de BF₃.Et₂O recién destilado (11 mmoles). Se llevó la mezcla a temperatura ambiente y se agitó durante 24 horas. Se concentró por tanto la mezcla hasta obtener un residuo y se recuperó el residuo usando 200 ml de éter. Se lavó la disolución usando una disolución de tiosulfato de sodio al 10%, luego usando agua, luego usando salmuera. Se secó la fase orgánica usando Na₂SO₄ anhidro, entonces se concentró hasta obtener un residuo. Se obtienen 3,08 g de N-[[5-(4-bromoquinazolin-6-il)furan-2-il]metil]-2-(metilsulfonyl)etanamina de fórmula (VII, X=Br) con un rendimiento molar equivalente al 75%.

5

Ejemplo 10 - Preparación de N-[[5-(4-yodoquinazolin-6-il)furan-2-il]metil]-2-(metilsulfonyl)etanamina de fórmula (VII, X=I) (variante) - a modo de ejemplo de la invención.

10

Esquema de síntesis

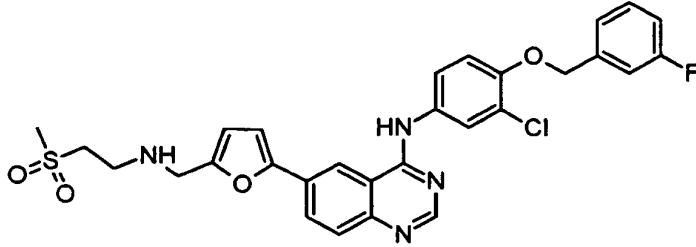


15

Se repite el proceso como en el ejemplo 9 en el que se usan 1,50 g de yoduro de sodio (NaI, 10 mmoles) en lugar de LiBr. Se obtienen 3,2 g de N-[[5-(4-yodoquinazolin-6-il)furan-2-il]metil]-2-(metilsulfonyl)etanamina de fórmula (VII, X=I) con un rendimiento molar equivalente al 70%.

REIVINDICACIONES

1. Proceso para la preparación de lapatinib de fórmula (I) o una sal del mismo:



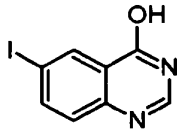
(I)

5

que comprende las siguientes etapas:

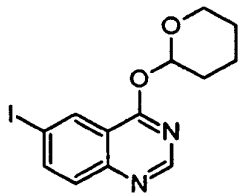
(a) reacción de 6-yodoquinazolin-4-ol de fórmula (II):

10



(II)

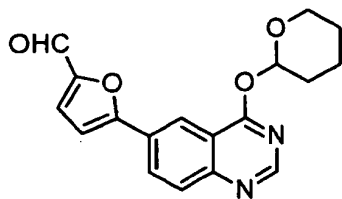
con el 3,4-dihidro-2H-pirano para proporcionar 6-yodo-4-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)quinazolina de fórmula (III):



(III)

15

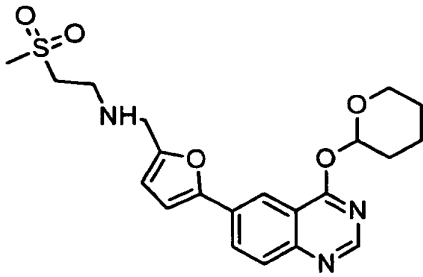
(b) reacción de 6-yodo-4-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)quinazolina de fórmula (III) con ácido 2-formilfuran-5-borónico para proporcionar 5-[4-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)quinazolin-6-il]furan-2-carbaldehído de fórmula (IV):



(IV)

20

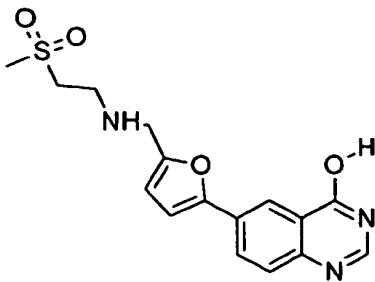
(c) reacción del producto intermedio de fórmula (IV) con la 2-(metilsulfonil)etanamina para proporcionar 2-(metilsulfonil)-N-({5-[4-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)quinazolin-6-il]furan-2-il}metil)etanamina de fórmula (V):



(V)

(d) reacción de desprotección del producto intermedio de fórmula (V) para proporcionar 6-[5-({[2-(metilsulfonyl)etil]amino}metil)furan-2-il]quinazolin-4-ol de fórmula (VI):

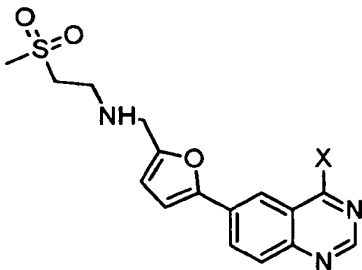
5



(VI)

(e) conversión del producto intermedio de fórmula (VI) para proporcionar N-[[5-(4-sustituido-quinazolin-6-il)furan-2-il]metil]-2-(metilsulfonyl)etanamina de fórmula (VII):

10

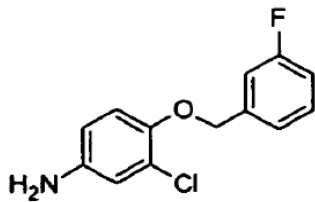


(VII)

en la que X se elige del grupo que consiste en flúor, cloro, bromo, yodo, O-Ms (mesilato), O-Ts (tosilato), O-Tf (triflato);

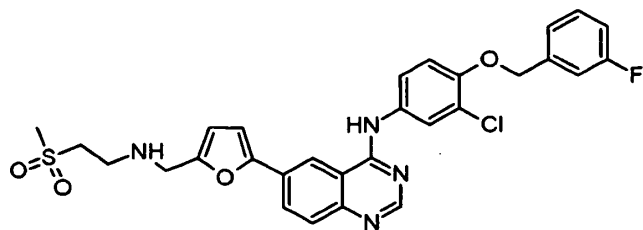
15

(f) reacción del producto intermedio de fórmula (VII) con 3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]anilina de fórmula (VIII):



(VIII)

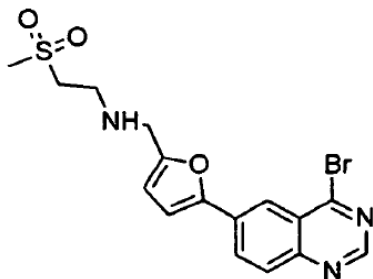
para proporcionar lapatinib de fórmula (I):



(I)

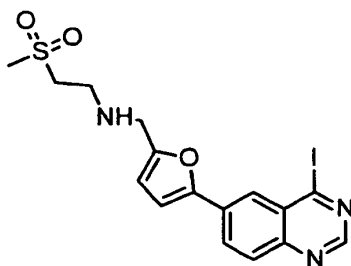
- 5 (g) opcionalmente, conversión del lapatinib de fórmula (I) en ditosilato de lapatinib monohidratado de fórmula (I-bis);
o,

- (h) proceso en el que las etapas (d) y (e) se sustituyen por la reacción en la que el producto intermedio 2-(metilsulfonyl)-N-({5-[4-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)quinazolin-6-il]furan-2-il}metil)etanamina de fórmula (V) se
10 convierte directamente en N-{{5-[4-(bromoquinazolin-6-il]furan-2-il}metil)-2-(metilsulfonyl)etanamina de fórmula (VII, X=Br):



(VII, X=Br)

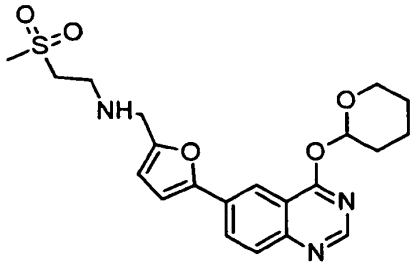
- 15 o en N-{{5-[4-(yodoquinazolin-6-il]furan-2-il}metil)-2-(metilsulfonyl)etanamina de fórmula (VII, X=I):



(VII, X=I)

y la etapa (f) se realiza con el producto intermedio de fórmula (VII, X=Br) o de fórmula (VII, X=I).

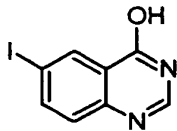
- 20 2. Proceso para la preparación de 2-(metilsulfonyl)-N-({5-[4-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)quinazolin-6-il]furan-2-il}metil)etanamina de fórmula (V) o una sal de la misma:



(V)

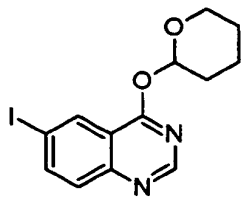
que comprende las siguientes etapas:

- 5 (a) reacción de 6-yodoquinazolin-4-ol de fórmula (II):



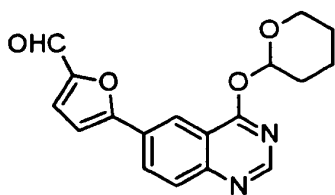
(II)

10 con 3,4-dihidro-2H-pirano para proporcionar 6-yodo-4-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)quinazolina de fórmula (III):



(III)

15 (b) reacción de 6-yodo-4-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)quinazolina de fórmula (III) con ácido 2-formilfuran-5-borónico para proporcionar 5-[4-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)quinazolin-6-il]furan-2-carbaldehído de fórmula (IV):



(IV)

(c) reacción del producto intermedio de fórmula (IV) con 2-(metilsulfonyl)etanamina.

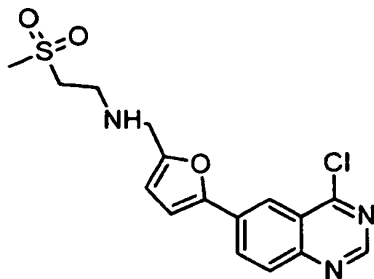
- 20 3. Proceso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en el que la etapa (a) se realiza en tolueno.
4. Proceso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que la etapa (a) comprende la recristalización del producto de fórmula (III) en acetato de etilo.
- 25 5. Proceso según las reivindicaciones 1 a 2, en el que la etapa (b) se realiza en condiciones anhidras y en ausencia de oxígeno.
6. Proceso según las reivindicaciones 1 a 2, en el que la etapa (b) se realiza en presencia de tris(dibencilidienacetona)paladio.

7. Proceso según las reivindicaciones 1 a 2, en el que la etapa (c) se realiza en presencia de triacetoxiborohidruro de sodio.

5 8. Proceso según la reivindicación 1, en el que la etapa (d) se realiza en un disolvente alcohólico.

9. Proceso según la reivindicación 1, en el que la etapa (e) se realiza en presencia de oxiclورو de fósforo.

10 10. Proceso según la reivindicación 1, en el que el producto de la etapa (e) es N-[[5-(4-cloro-quinazolin-6-il)furan-2-il]metil]-2-(metilsulfonil)etanamina de fórmula (VII, X=Cl):



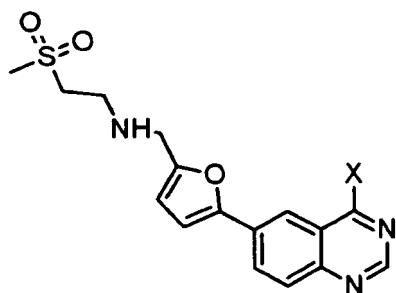
(VII, X=Cl) .

11. Proceso según la reivindicación 1, en el que la etapa (f) se realiza en isopropanol.

15 12. Proceso según la reivindicación 1, en el que la etapa (h) se realiza por medio de NaBr o NaI y BF3-Et2O o trimetilclorosilano.

13. Compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

- 20 (a) 6-yodo-4-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)quinazolina de fórmula (III),
- (b) 5-[4-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)quinazolin-6-il]furan-2-carbaldehído de fórmula (IV),
- 25 (c) 2-(metilsulfonil)-N-([5-[4-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)quinazolin-6-il]furan-2-il]metil)etanamina de fórmula (V),
- (d) 6-[5-([2-(metilsulfonil)etil]amino)metil]furan-2-il]quinazolin-4-ol de fórmula (VI),
- 30 (e) N-[[5-(4-sustituido-quinazolin-6-il)furan-2-il]metil]-2-(metilsulfonil)etanamina de fórmula (VII):



(VII)

en la que X se elige del grupo que consiste en flúor, cloro, bromo, yodo, O-Ms (mesilato), O-Ts (tosilato), O-Tf (triflato);

35 y sal de los mismos.

14. Uso de los compuestos según la reivindicación 13, para la preparación de lapatinib de fórmula (I) y sales del mismo.

FIG. 1

