

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 444 190**

51 Int. Cl.:

C07D 239/94 (2006.01)

C07D 405/04 (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: **04.04.2012 E 12163219 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.11.2013 EP 2489661**

54 Título: **Impureza de Lapatinib y sales del mismo**

30 Prioridad:

20.05.2011 IT MI20110894

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

24.02.2014

73 Titular/es:

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

**Viale Milano 26
36075 Alte di Montecchio Maggiore (VI), IT**

72 Inventor/es:

**FONTANA, FRANCESCO;
LEGANZA, ALESSANDRO y
OSTI, SERGIO**

74 Agente/Representante:

ZEA CHECA, Bernabé

ES 2 444 190 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

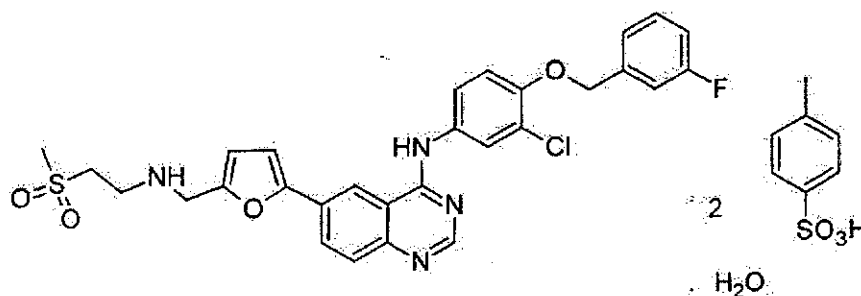
Impureza de lapatinib y sales del mismo

5 Campo técnico de la invención

[0001] Una impureza del ingrediente activo Lapatinib, métodos para identificarla, cuantificarla y para prevenir o limitar la presencia de la misma en Lapatinib y sales del mismo representan el objeto de la presente invención.

10 **[0002]** Lapatinib es un ingrediente activo farmacéutico usado para el tratamiento de cáncer de pulmón metastásico avanzado y está actualmente disponible en el mercado con el nombre Tykerb® comercializado por GlaxoSmithKline (GSK).

[0003] De acuerdo con las indicaciones del fabricante, Tykerb® contiene Lapatinib en forma de una sal ditosilato monohidrato de fórmula (XIII-bis):



(XIII-bis),

que tiene el nombre químico de bis(4-metilbencenosulfonato) monohidrato de N-{3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}-6-[5-({[2-(metilsulfonil)etil]amino}metil) furan-2-il]quinazolin-4-amina, NR CAS 388082-78-8 y un punto de fusión de 250-256 °C.

20

[0004] 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, dicha referencia, los ejemplos 10 y 11 muestran la preparación de sal ditosilato monohidrato partiendo de sal ditosilato anhidra.

25 **[0005]** Como cualquiera de los compuestos obtenidos por medio de síntesis química, el Lapatinib, o las sales del mismo, pueden contener pequeñas cantidades de compuestos extraños denominados impurezas. Estas impurezas pueden ser los materiales de partida, los intermedios sintéticos, subproductos de reacción, productos de la degradación del producto, etc. Las impurezas de Lapatinib, tal como las de cualquier otro ingrediente farmacéuticamente activo o fármaco relacionado, denominadas "impurezas farmacéuticas", pueden afectar tanto a la
30 eficacia como a la seguridad de un fármaco que, en casos extremos, podría ser incluso perjudicial para el paciente. La pureza de un ingrediente activo como el Lapatinib producido a través de unos procesos de producción basados en reacciones químicas posteriores representa un factor crítico con respecto a la comercialización. La US Food and Drug Administration (FDA) y la Agencia Europea del Medicamento (EMA), así como la farmacopea relacionada requieren que las impurezas se mantengan por debajo de valores límite dados.

35

[0006] El producto de una reacción química raramente es un solo compuesto que tenga la pureza suficiente para reunir los estándares regulatorios. En el producto aislado también pueden estar presentes subproductos debidos a reacciones secundarias de los reactivos usados en la reacción. En algunas etapas de los procesos de producción de un ingrediente activo, tales como Lapatinib, la pureza se analiza, generalmente, por medio de cromatografía líquida de
40 alto rendimiento (HPLC), cromatografía de gases (GC) o cromatografía de capa fina (TLC), para definir si es adecuada para el tratamiento posterior, y por último, para su uso en el producto farmacéutico.

[0007] Generalmente, las impurezas se identifican espectroscópicamente, por lo tanto, se asocia a las mismas una posición de pico cromatográfica, tal como la de un cromatograma o un punto en un panel de TLC.

45

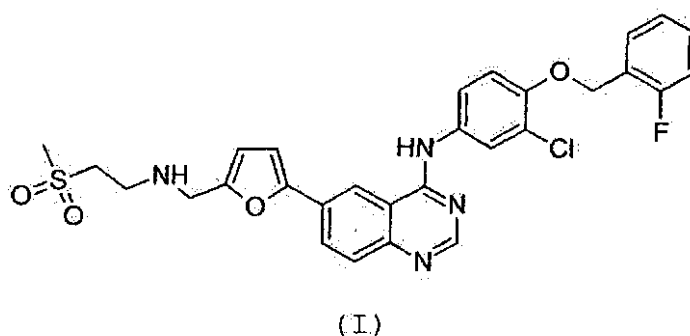
[0008] Una vez que se ha asociado una posición de pico a una impureza en particular, la impureza que puede identificarse es una muestra para la posición relativa de la misma en el cromatograma, donde la posición en el cromatograma se mide en minutos entre la inyección de la muestra en una columna y la elusión de la impureza a través del detector. La posición en el cromatograma se conoce como el tiempo de retención y la relación entre los tiempos de
50 retención se conoce como tiempo de retención relativo. Un experto en las técnicas farmacéuticas conoce que un compuesto relativamente puro puede usarse como estándar de referencia. Un estándar de referencia es similar a un

marcador de referencia, excepto por el hecho de que el último puede usarse, no sólo para detectar las impurezas, sino también para cuantificar la cantidad de impurezas presentes en la muestra de un ingrediente activo.

5 **[0009]** Como es conocido para los expertos en la materia, la supervisión de las impurezas del proceso se mejora considerablemente comprendiendo las estructuras químicas de las mismas, los procedimientos sintéticos y la identificación de los parámetros que afectan a la cantidad de impurezas en el producto final, por ejemplo, por medio de DOE. Las impurezas de Lapatinib, incluyendo los intermedios que no han reaccionado por completo, las impurezas del material de partidas, los subproductos de reacción, los productos de degradación, así como otros subproductos, puede afectar a la calidad y eficacia de la forma farmacéutica que contiene Lapatinib. Por lo tanto, surge la necesidad de un
10 método para definir el nivel de impurezas en las muestras de Lapatinib y de métodos para retirar las impurezas o limitar el contenido de las mismas o prevenir la formación de las mismas.

Resumen de la invención

15 **[0010]** La presente invención se refiere a un compuesto de N-{3-cloro-4-[(2-fluorobencil)oxi]fenil}-6-[5-{{[2-(metilsulfonil)etil]amino}metil}furan-2-il]quinazolin-4-amina de fórmula (I) o una sal del mismo:



a los métodos analíticos para detectar y cuantificar esta impureza en Lapatinib y sales del mismo, el método de preparación y uso del mismo. La presente invención también se refiere al método de síntesis de Lapatinib que
20 comprende menos de un 0,05 por ciento de área o % en peso peso del compuesto de fórmula (I) y también se describe el propio Lapatinib con dicho contenido de esta impureza.

Breve descripción de las figuras (o representaciones):

25 **[0011]** A modo de ejemplo:

La Figura 1 muestra el espectro de RMN ¹H de monohidrato de Lapatinib; ditosilato obtenido de acuerdo con el método de la siguiente invención;

30 La Figura 2 muestra el espectro de RMN ¹H del compuesto de N-{3-cloro-4-[(2-fluorobencil)oxi]fenil}-6-[5-{{[2-(metilsulfonil)etil]amino}etil}furan-2-il]quinazolin-4-amina de fórmula (I) en forma de una sal ditosilato;

La Figura 3 muestra el espectro de RMN ¹H del compuesto de N-{3-cloro-4-[(2-fluorobencil)oxi]fenil}-6-[5-{{[2-(metilsulfonil)etil]amino}metil}furan-2-il]quinazolin-4-amina de fórmula (I) en forma de una base libre;

La Figura 4 muestra el espectro de RMN ¹H de 5-[4-{{[3-cloro-4-[(2-fluorobencil)oxi]fenil]amino}quinazolin-6-il]furan-2-carbaldehído de fórmula (II);

35 La Figura 5 muestra el espectro de RMN ¹H de clorhidrato de N-{3-cloro-4-[(2-fluorobencil)oxi]fenil}-6-yodoquinazolin-4-amina de fórmula (III);

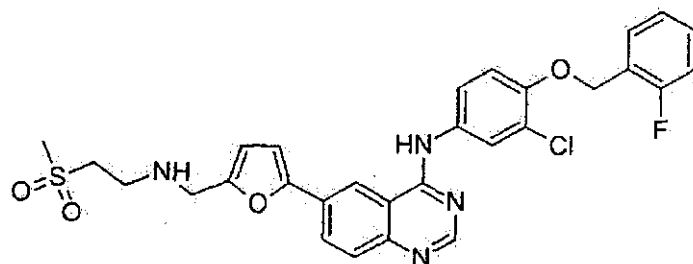
La Figura 6 muestra el espectro de RMN ¹H de 3-cloro-4-[(2-fluorobencil)oxi]anilina de fórmula (IV);

40 La Figura 7 muestra el cromatograma de HPLC de 3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]anilina de fórmula (X) que contiene un área (HPLC) de un 0,066 por ciento de impureza de 3-cloro-4-[(2-fluorobencil)oxi]anilina de fórmula (IV) usada para la preparación del ditosilato monohidrato de Lapatinib de la Figura 8;

La Figura 8 muestra el ditosilato de monohidrato de Lapatinib de fórmula (XIII - bis) que contiene un área (HPLC) de un 0,024 por ciento de impureza de fórmula (I - bis) obtenida de acuerdo con el método de la invención.

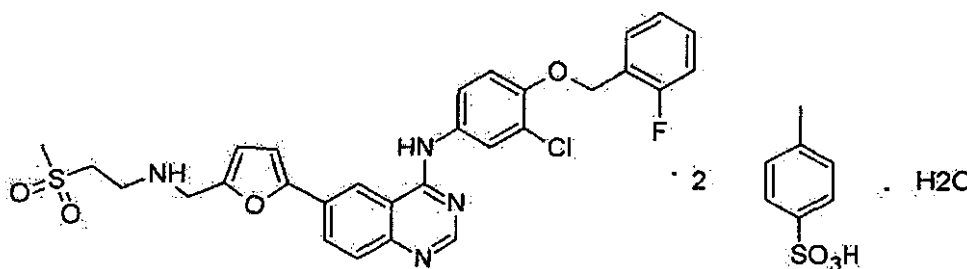
Descripción detallada de la invención

45 **[0012]** La presente invención se refiere a un compuesto de N-{3-cloro-4-[(2-fluorobencil)oxi]fenil}-6-[5-{{[2-(metilsulfonil)etil]amino}metil}furan-2-il] quinazolin-4-amina de fórmula (I) o una sal del mismo:



(I)

preferiblemente, en forma de una sal ditisilato o como una sal ditisilato monohidrato de fórmula (I-bis):

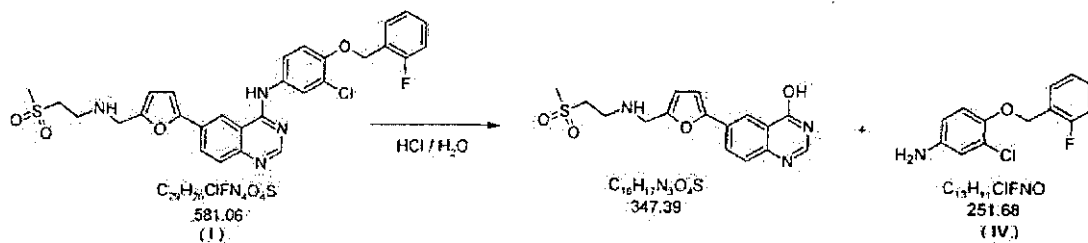


(I - bis)

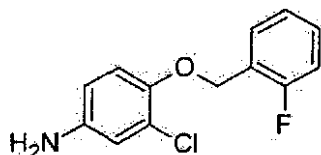
posiblemente que comprende también un área (HPLC) de un 0,01 a un 5,0 por ciento de Lapatinib o una sal del mismo 5 o compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo que tiene al menos una pureza por HPLC de 95,0 (porcentaje de área).

[0013] Se descubrió experimentalmente que el compuesto de fórmula (I) es tanto una impureza de Lapatinib como un precursor de una impureza genotóxica de Lapatinib.

10 **[0014]** De hecho, se observó sorprendentemente el siguiente mecanismo de degradación/hidrólisis:



que conduce a la formación de cantidades pequeñas, pero considerables de 3-cloro-4-[(2-fluorobencil)oxi]anilina de fórmula (IV):



(IV)

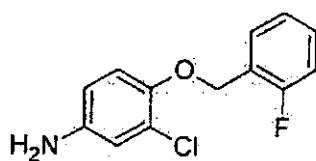
15 una sustancia que, como el precursor anilina, es genotóxica. Como confirmación de la mutagenicidad, el análogo con el flúor en posición meta en lugar de posición orto se clasifica como Mutágeno de categoría 3, con frase de riesgo R68, en la base de datos ESIS de la Comisión Europea.

20 **[0015]** Por lo tanto, es esencial reducir tanto como sea posible la cantidad de compuesto de fórmula (I), impureza de Lapatinib y precursor de impureza genotóxica de Lapatinib, en Lapatinib o sales del mismo. Para dicho propósito, el Lapatinib o las sales del mismo que comprenden un área (HPLC) de menos de un 0,05 por ciento de esta impureza garantizan la calidad del fármaco relacionado.

[0016] La impureza en cuestión, el mecanismo mencionado anteriormente, así como la impureza genotóxica relativa, nunca se han descrito antes de acuerdo con nuestros conocimientos. Obviamente, que sepamos tampoco se ha considerado nunca deseable la eliminación de esta impureza específica de Lapatinib o sales del mismo.

5 **[0017]** El hecho de que el compuesto de fórmula (I) sea una impureza de Lapatinib no es fácil de definir debido al hecho de que, durante el desarrollo de los procesos de síntesis de ditosilato monohidrato de Lapatinib, no se observó ninguna de estas impurezas ni de los precursores sintéticos de las mismas, debido al hecho de que, dada la similitud estructural con el ingrediente activo, a través de los métodos de HPLC usados, se eluyó junto con el ingrediente activo y, por tanto, la señal de los mismos estaba cubierta con la de Lapatinib. Por lo tanto, no hay ninguna evidencia
10 analítica que conduzca a la detección de la presencia de las mismas.

[0018] Además, se observó experimentalmente que el comportamiento de esta impureza de Lapatinib y todos los precursores sintéticos de la misma, en términos de solubilidad y reactividad, era exactamente como el Lapatinib y los precursores sintéticos del mismo y, por tanto, la impureza en el material de partida de
15 3-cloro-4-[(2-fluorobencil)oxi]anilina de fórmula (IV):



(IV)

se mantiene durante toda la síntesis hasta ditosilato monohidrato de Lapatinib.

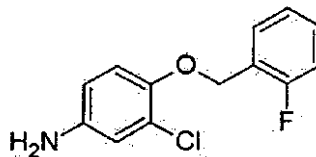
20 **[0019]** El problema tratado por la presente invención es, por tanto, proporcionar Lapatinib o una sal del mismo, que comprende una cantidad de una impureza de fórmula (I) o una sal del mismo menor a un área de aproximadamente 0,05 por ciento, por medio de análisis cromatográficos de HPLC o menor a aproximadamente un 0,05 por ciento en peso peso. Preferiblemente, Lapatinib está en forma de ditosilato monohidrato de Lapatinib.

25 **[0020]** Este problema se resuelve por medio del método de preparación de Lapatinib que tiene menos del 0,05 por ciento de área (HPLC) o % en peso peso de esta impureza, así como proporcionando el compuesto de fórmula (I) o sales del mismo, métodos de identificación y cuantificación en Lapatinib o sales del mismo, como se indica en las reivindicaciones adjuntas, cuyas definiciones forman una parte integral de la presente descripción.

30 **[0021]** Para reducir la cantidad de una impureza en un ingrediente activo es necesario detectar la presencia de la misma usando métodos analíticos adecuados, es conveniente identificarla, cuantificarla y sólo después de esto, uno puede proporcionar un método de síntesis capaz de prevenir la formación y/o establecer la retirada de la misma. Sin embargo, esencialmente, esto requiere proporcionar el estándar de referencia o marcador de referencia de esta impureza. Para dicho propósito, el compuesto de fórmula (I) puede prepararse convenientemente por medio de un método que comprende las siguientes etapas:

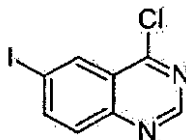
35

A) hacer reaccionar 3-cloro-4-[(2-fluorobencil)oxi]anilina de fórmula (IV):



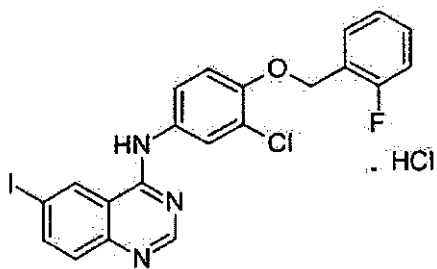
(IV)

con 4-cloro-6-yodoquinazolina de fórmula (VIII):



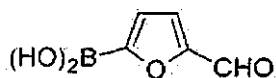
(VIII)

40 para producir clorhidrato de N-{3-cloro-4-[(2-fluorobencil)oxi]fenil}-6-yodoquinazolin-4-amina de fórmula (III):



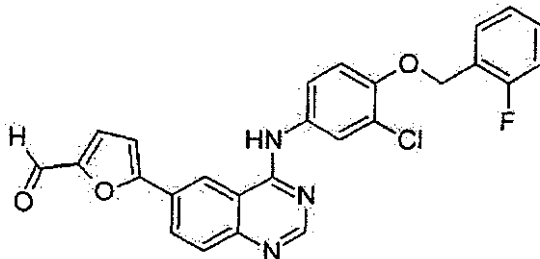
(III)

B) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (III) con el ácido 2-formilfuran-5-borónico de fórmula (IX):



(IX)

para producir 5-[4-((3-cloro-4-((2-fluorobenzil)oxi)fenil)amino)quinazolin-6-il]furan-2-carbaldehído de fórmula (II):



(II)

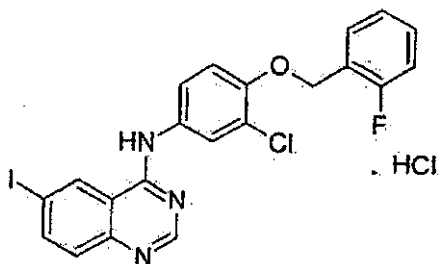
5

C) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (II) con clorhidrato de 2-(metilsulfonyl)etanamina para producir el compuesto de fórmula (I);

D) opcionalmente, el compuesto de fórmula (I) se convierte en una sal ditosilato o una sal ditosilato monohidrato.

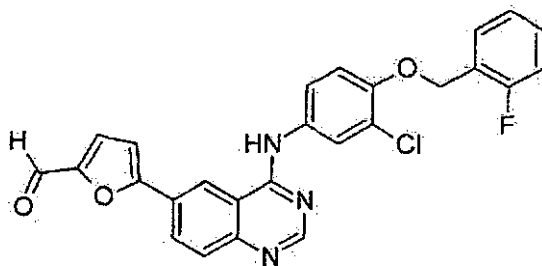
10 **[0022]** En particular, se prefiere que en la etapa (b) la filtración de las sales inorgánicas presentes en la mezcla de reacción se realice a una temperatura comprendida entre 50 °C y 60 °C dado que si se realiza a temperaturas inferiores puede conducir a pérdidas de rendimiento considerables.

15 **[0023]** El compuesto de clorhidrato de N-{3-cloro-4-[(2-fluorobencil)oxi]fenil}-6-yodoquinazolin-4-amina de fórmula (III):



(III)

también puede obtenerse en forma de una base libre. El compuesto de 5-[4-((3-cloro-4-[(2-fluorobencil)oxi]fenil)amino)quinazolin-6-il]furan-2-carbaldehído de fórmula (II):



(II)

vice versa, también puede obtenerse en forma de una sal, por ejemplo clorhidrato.

[0024] Una vez preparado, el compuesto de fórmula (I) de acuerdo con el método de la invención anterior también puede usarse convenientemente en un método para la identificación del compuesto de fórmula (I) en Lapatinib o una sal del mismo que comprende:

- a) añadir una cantidad conocida de un compuesto de fórmula (I) una sal del mismo a la muestra de Lapatinib o una sal del mismo,
- 10 b) realizar análisis de HPLC de la muestra de Lapatinib o una sal del mismo de la etapa a),
- c) detectar el pico de HPLC del compuesto de fórmula (I);

o por medio del siguiente método:

- 15 a1) analizar el compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo por medio de HPLC,
- b1) analizar la muestra de Lapatinib o una sal del mismo por medio de HPLC,
- c1) detectar el pico de HPLC del compuesto de fórmula (I) comparando los tiempos de retención o los tiempos de retención relativos.

20 **[0025]** Sustancialmente, el uso del método anterior puede ayudar la identificación del pico en el cromatograma de Lapatinib o una sal del mismo con respecto a la impureza del compuesto de fórmula (I). Los análisis pueden ser del tipo HPLC y GC.

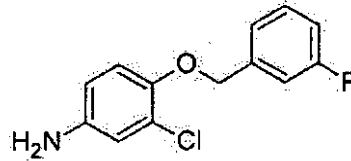
25 **[0026]** Además de la identificación del pico de impureza en Lapatinib o una sal del mismo con respecto al compuesto de fórmula (I), también puede cuantificarse por medio del método que comprende:

- i) medir el área de pico correspondiente al compuesto de fórmula (I) en una muestra de Lapatinib o una sal del mismo que tenga una cantidad conocida de este compuesto por medio de HPLC;
- 30 ii) medir el área de pico correspondiente a un estándar de referencia que contenga una cantidad conocida de un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo por medio de HPLC,
- iii) definir la cantidad de compuesto de fórmula (I) en Lapatinib o una sal del mismo comparando el área medida en la etapa a) con la medida en la etapa b).

35 **[0027]** Por tanto, es evidente que el compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo puede usarse como marcador de referencia o estándar de referencia, respectivamente, para la identificación y/o la cuantificación del mismo, en Lapatinib o una sal del mismo.

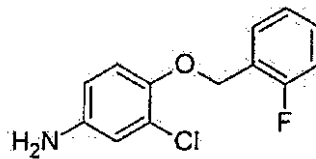
40 **[0028]** Tener estos métodos de identificación y cuantificación permitió proporcionar un método para preparar Lapatinib o una sal del mismo, preferiblemente ditosilato monohidrato, que comprende una cantidad de impureza de fórmula (I) o una sal del mismo menor a aproximadamente 0,05 por ciento de área, por medio de análisis cromatográficos, o menor a aproximadamente a 0,05 por ciento en peso peso, que comprende las siguientes etapas:

1) proporcionar 3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]anilina de fórmula (X):



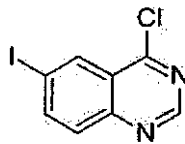
(X)

5 caracterizado en que comprende menos del 0,15 por ciento de área bajo la curva, por medio de análisis cromatográficos o menos de aproximadamente 0,15 por ciento en peso peso de 3-cloro-4-[(2-fluorobencil)oxi]anilina de fórmula (IV):



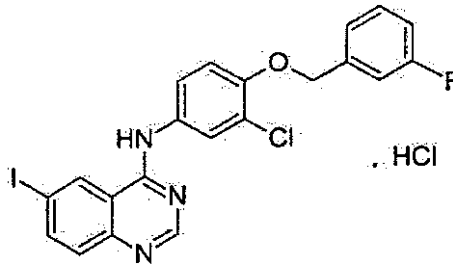
(IV)

2) hacer reaccionar 3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]anilina de fórmula (X) con 4-cloro-6-yodoquinazolina de fórmula (VIII):



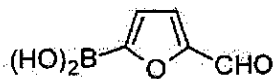
(VIII)

10 para producir clorhidrato de N-{3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}-6-yodoquinazolin-4-amina de fórmula (XI):



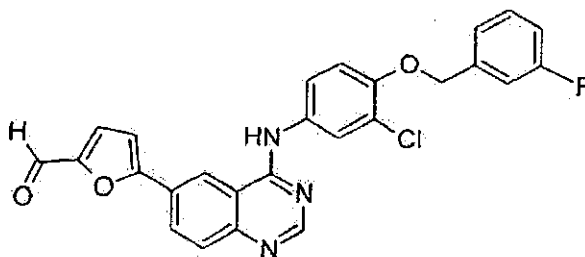
(XI)

3) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XI) con el ácido 2-formilfuran-5-borónico de fórmula (IX):



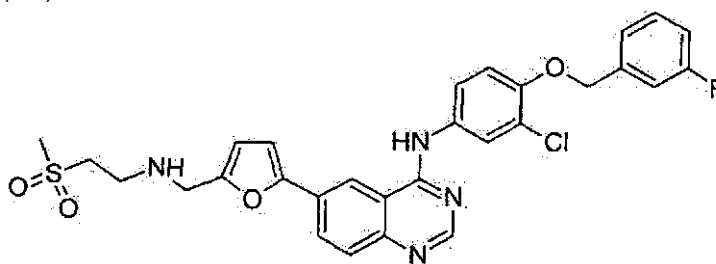
(IX)

para producir 5-[4-((3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil)amino)quinazolin-6-il]furan-2-carbaldehído de fórmula (XII):



(XII),

4) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XII) con clorhidrato de 2-(metilsulfonil)etanamina para producir Lapatinib de fórmula (XIII):



(XIII)

5

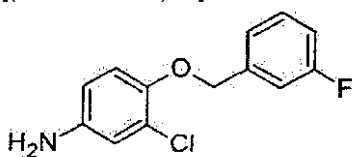
5) Opcionalmente el Lapatinib de fórmula (XIII) se convierte en una sal ditosilato o una sal ditosilato monohidrato.

[0029] Los métodos experimentales (véase ejemplo 8) para preparar Lapatinib y ditosilato monohidrato de Lapatinib de acuerdo el método anterior son idénticos a los que se indican en los ejemplos 3-7 con la única diferencia que consiste en el hecho de que es necesario usar, en el ejemplo 3, 3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]anilina de fórmula (X), en lugar de 3-cloro-4-[(2-fluorobencil)oxi]anilina de fórmula (IV), y continuar la síntesis con los intermedios correspondientes.

[0030] Se obtiene ditosilato monohidrato de Lapatinib, cuyo espectro de RMN ¹H se indica en la en Figure 1.

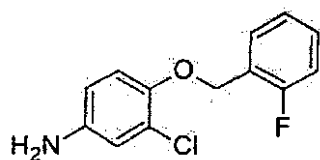
15

[0031] Por lo tanto, el uso de 3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]anilina de fórmula (X) :



(X)

comprende menos del 0,15 por ciento de área por medio de análisis cromatográficos o menos de aproximadamente 0,15 por ciento en peso peso de 3-cloro-4-[(2-fluorobencil)oxi]anilina de fórmula (IV):



(IV)

20

por tanto, es esencial para la preparación de Lapatinib o una sal del mismo con las cantidades mencionadas anteriormente de compuesto (I) o una sal del mismo.

[0032] Puede usarse Lapatinib o una sal del mismo que comprenda menos de aproximadamente un 0,05 por ciento de área mediante análisis cromatográfico o menos de aproximadamente un 0,05 por ciento en peso peso del compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, obtenible a través de este método u otros métodos posibles, para

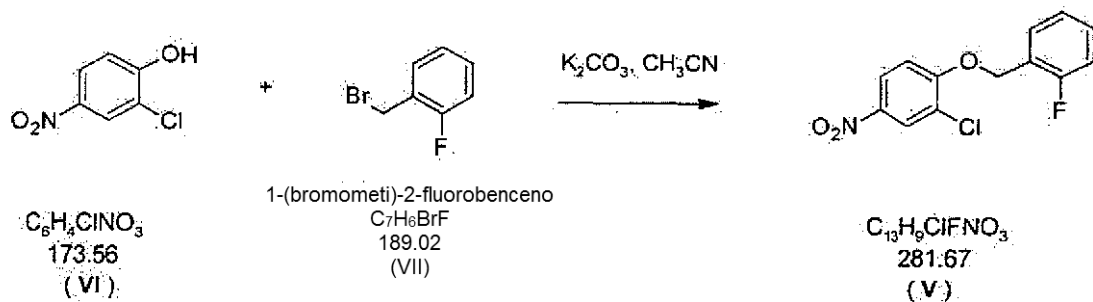
preparar composiciones farmacéuticas que comprendan uno o más vehículos farmacológicamente aceptables y usarse en el tratamiento de cáncer de pulmón metastásico avanzado.

Parte experimental

5

Ejemplo 1 - Preparación de 2-Cloro-[(2-fluorobencil)oxi]-4-nitrobenceno de fórmula (V).

Esquema de síntesis:

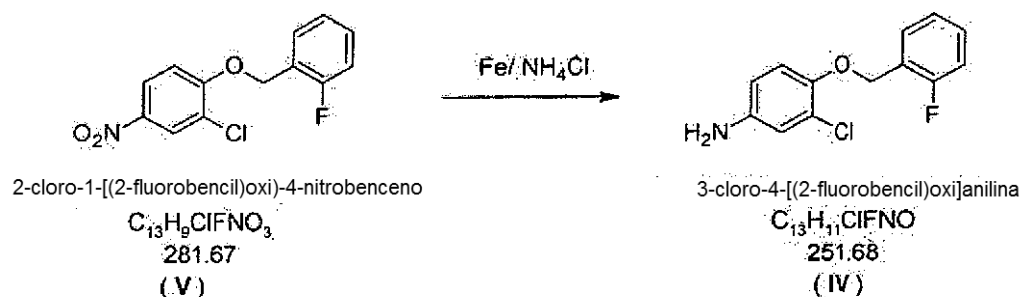
10 **[0033]**

1-(bromometil)-2-fluorobenceno

[0034] En un matraz de vidrio provisto de un condensador, un termómetro, un agitador mecánico y una entrada de nitrógeno, en un flujo de nitrógeno, se introdujeron 22,9 g de 2-Cloro-4-nitrofenol de fórmula (VI), 25,0 g de 1-(bromometil)-2-fluorobenceno de fórmula (VII) y 230 ml de Acetonitrilo. Se realizó agitación a 20-25 °C y se añadieron 20,1 g de carbonato potásico. La mezcla se agita a 60 °C durante 2 horas. Después de que completarse, se realizó el enfriamiento de la reacción y la mezcla de reacción se vertió en 230 ml de agua purificada pre enfriada a 0-5 °C. Se observó la precipitación de un sólido amarillento. El sólido formado se filtró concienzudamente, drenando los licores madre y lavando con 2 x 46 ml de una mezcla 1:1 de agua/acetonitrilo pre enfriada a 0-5 °C. Después, se realizó lavado con 46 ml de n-Hexano pre enfriado a 0-5 °C. El producto se secó en un horno al vacío durante 4-5 horas a 45 °C. Se obtuvieron 33,9 g de producto en forma de un equivalente sólido casi de color blanco con un rendimiento de 91,2%.

Ejemplo 2 - Preparación de 3-cloro-4-[(2-fluorobencil)oxi]anilina de fórmula (IV).

Esquema de síntesis:

[0035]

30

2-Cloro-[(2-fluorobencil)oxi]-4-nitrobenceno

3-cloro-4-[(2-fluorobencil)oxi]anilina

[0036] En un matraz de vidrio provisto de un condensador, un termómetro, un agitador mecánico y una entrada de nitrógeno, en un flujo de nitrógeno, se introdujeron 25,0 g de 2-cloro-[(2-fluorobencil)oxi]-4-nitrobenceno de fórmula (V), 14,9 g de polvo de hierro (PM: 55,85, 3,0 mol. equiv.), 42,7 g de cloruro de amonio (PM: 53,49, 9,0 mol. equiv.), 350 ml de Etanol desnaturalizado con Metanol y 85 ml de agua purificada. La mezcla de reacción se agitó a la temperatura de reflujo (68 °C) durante 2 horas.

40

[0037] Después de que se completara la reacción, se realizó refrigeración a 20-25 °C. Los óxidos de hierro insolubles se filtraron sobre Dicalite y el filtrado se evaporó para dar un residuo a una temperatura externa de 40-45 °C.

Se añadieron 275 ml de diclorometano. La suspensión se filtró en un papel para retirar las sales inorgánicas. Se separó el residuo posible de agua. La fase orgánica se hizo anhidra en sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a un residuo, eliminando concienzudamente el disolvente. Se obtuvieron 19,1 g de producto en forma de un sólido de color amarillo pálido equivalente a un rendimiento molar del 85,5%. Espectro de RMN ¹H de acuerdo con la figura 6.

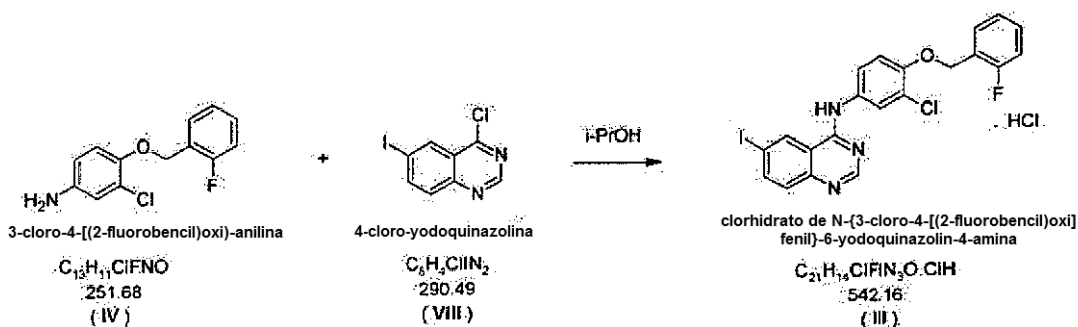
5

[0038] Ejemplo 3 - Preparación de clorhidrato de N-{3-cloro-4-[(2-fluorobencil)oxi]fenil}-6-yodoquinazolin-4-amina de fórmula (III).

Esquema sintético:

10

[0039]



3-cloro-4-[(2-fluorobencil)oxi]anilina

15 4-cloro-6-yodoquinazolina

clorhidrato de N-{3-cloro-4-[(2-fluorobencil)oxi]fenil}-6-yodoquinazolin-4-amina

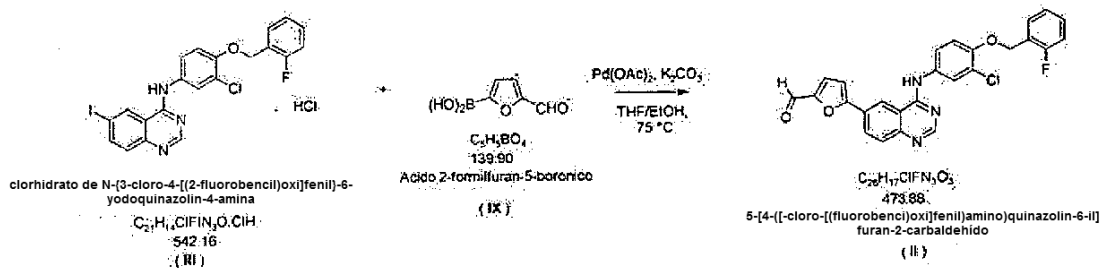
[0040] En un matraz de vidrio provisto de un condensador, un termómetro, un agitador mecánico y una entrada de nitrógeno, en un flujo de nitrógeno, se introdujeron 15,0 g de 3-cloro-4-[(2-fluorobencil)oxi]anilina de fórmula (IV), 17,49 g de 4-cloro-6-yodoquinazolina de fórmula (VIII) (disponible en el mercado), 300 ml de Isopropanol. La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 2 h. Después de completarse, se realizó el enfriamiento de la reacción a temperatura ambiente. El sólido de color amarillo que se formó, se filtró lavando el sólido con 20 ml de Isopropanol frío. Se obtuvieron 31,9 g de producto, equivalentes a un rendimiento molar de 98,7%. Espectro de RMN ¹H de acuerdo con la figura 5.

25

Ejemplo 4 - Preparación de 5-[4-({3-cloro-4-[(2-fluorobencil)oxi]fenil)amino)quinazolin-6-il]furan-2-carbaldehído de fórmula (II).

30 Esquema de síntesis:

[0041]



Clorhidrato de N-{3-cloro-4-[(2-fluorobencil)oxi]fenil}-6-yodoquinazolin-4-amina

35

ácido 2-formilfuran-5-borónico

5-[4-({3-cloro-4-[(2-fluorobencil)oxi]fenil)amino)quinazolin-6-il]furan-2-carbaldehído

40 **[0042]** En un matraz de vidrio provisto de un condensador, un termómetro, un agitador mecánico y una entrada de nitrógeno, en un flujo de nitrógeno, se introdujeron 25,0 g de clorhidrato de N-{3-cloro-4-[(2-fluorobencil)oxi]fenil}-6-yodoquinazolin-4-amina de fórmula (III), 7,26 g de ácido

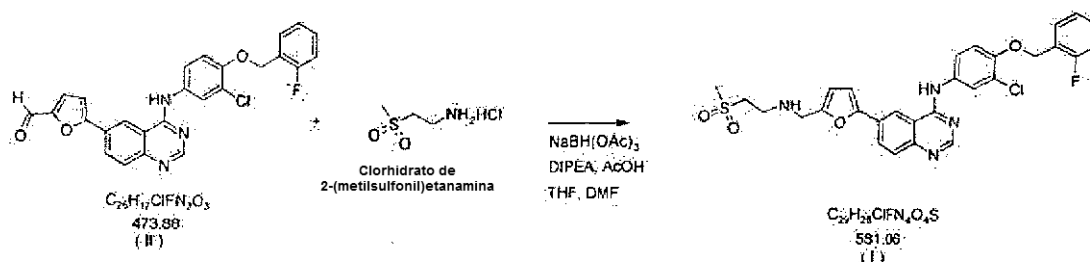
2-formilfuran-5-borónico de fórmula (IX) (1,126 mol. equiv.), 0,31 g de acetato de paladio, 19,4 g de carbonato potásico, 190 ml de etanol absoluto y 190 ml de THF.

[0043] La mezcla de reacción se calentó a $T = 75\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 1 h. Después completarse, se realizó el enfriamiento de la reacción a $50\text{-}60\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se añadieron 190 ml de etanol absoluto y 190 ml de THF. Se realizó agitación a $50\text{-}60\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 1 h, después se realizó filtración a esta temperatura, lavando con 25 ml de etanol absoluto y 25 ml de THF precalentado a $50\text{-}60\text{ }^{\circ}\text{C}$. Se añadieron 750 ml de agua purificada al filtrado en una hora. Se realizó agitación a temperatura ambiente durante 1,5 horas, después se realizó filtración lavando con 25 ml de etanol absoluto. El producto se secó al vacío a $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 7-8 horas. Se obtuvieron 21,6 g de equivalente de producto a un rendimiento molar de 98,8%. Espectro de RMN ^1H de acuerdo con la figura 4.

Ejemplo 5 - Preparación de N-{3-cloro-4-[(2-fluorobencil)oxi]fenil}-6-[5-{{[2-(metilsulfonyl)etil]amino}metil]furan-2-il}quinazolin-4-amina de fórmula (I)

15 Esquema sintético:

[0044]



Clorhidrato de 2-(metilsulfonyl)etanamina

20

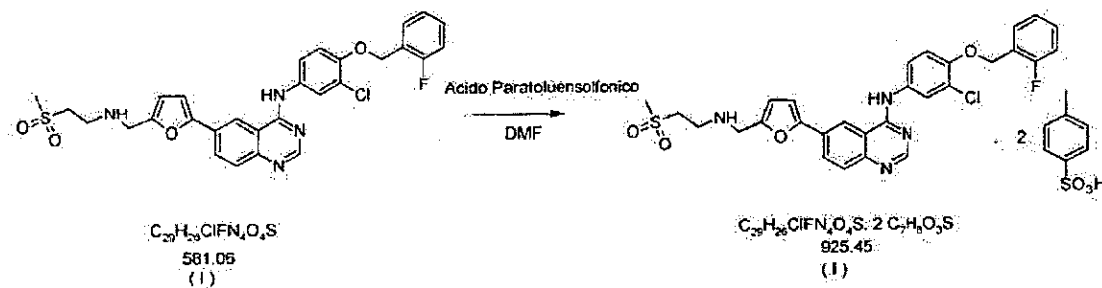
[0045] En un matraz de vidrio de 4 bocas provisto de un agitador mecánico, un condensador y un termómetro, en una atmósfera de nitrógeno, se introdujeron 15,0 g de 5-[4-(13-cloro-4-[(2-fluorobencil)oxi]fenil)amino]quinazolin-6-il]furan-2-carbaldehído de fórmula (II), 8,18 g de clorhidrato de 2-(metilsulfonyl)etanamina (1,64 mol. equiv.), 75 ml de THF, 15 ml de DMF, 7,22 ml de Glacial ácido acético (4 mol. equiv.) y 22,05 ml de Diisopropilamina (DIPEA) (4 mol. equiv.). Se realizó agitación a $35\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 1 hora, se realizó enfriamiento a $20\text{-}25\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se añadieron 16,77 g de triacetoxiborohidruro sódico (2,5 sol. equiv.). Se realizó agitación a $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 2 horas. Después de que se completara la reacción, se añadieron 225 ml de acetato de etilo y añadieron gota a gota 45 ml de agua purificada durante 30 minutos con agitación. Posteriormente, se añadieron gota a gota 15,0 ml de una solución al 30% de NaOH (p/p) durante 30 minutos hasta un pH de aproximadamente 11-11,5. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con 2 x 75 ml de una solución al 25% p/p de cloruro de amonio y 2 x 45 ml de agua purificada. La fase orgánica se concentró al vacío hasta un residuo.

[0046] Una pequeña cantidad del sólido obtenido equivalente a 1,0 g, se recogió y se trituroó durante 1 hora en 5 ml de acetato de etilo. Se realizó filtración, el sólido se lavó usando 2 ml de acetato de etilo y se secó. De esta manera, se obtuvieron 0,7 g de producto. Espectro de RMN ^1H de acuerdo con la figura 3.

Ejemplo 6 - Preparación de sal ditosilato de N-{3-cloro-4-[(2-fluorobencil)oxi]fenil}-6-[5-{{[2-(metilsulfonyl)etil]amino}metil]furan-2-il}quinazolin-4-amina de fórmula (I).

40 Esquema de síntesis:

[0047]



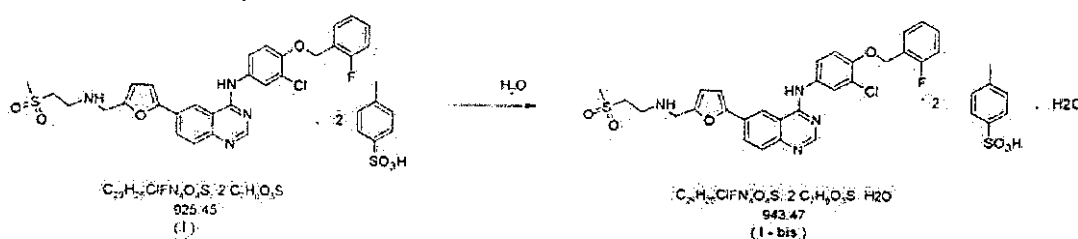
Ácido paratoluenosulfónico

[0048] El residuo obtenido de la concentración de la fase orgánica en el Ejemplo 5 constituido por el compuesto de fórmula (I) (en forma de una base libre) se recuperó usando 52,5 ml de dimetilformamida. El calentamiento se realizó a 40 °C durante 15 minutos y la filtración se realizó en un panel Dicalite. El panel se lavó usando 39,5 ml de dimetilformamida precalentada a 50 °C. Las fases orgánicas se combinaron, se llevaron a 40 °C y se añadieron 12,64 g de ácido paratoluenosulfónico monohidrato (2,1 mol. equiv.) en porciones posteriores. Se realizó agitación a 40 °C durante 1 hora y después se realizó enfriamiento en 3-4 horas a 0 °C. Se realizó agitación durante 1 hora a 0 °C, después se realizó enfriamiento a -10 °C y después se realizó agitación durante 1 hora. La suspensión se filtró y el sólido se lavó usando 9 ml de dimetilformamida pre enfriada a -10 °C. El sólido se recuperó usando 75 ml de DMF y se realizó la formación de la pulpa a 40 °C durante 2 horas. Se realizó enfriamiento lentamente a -10 °C y se realizó agitación a esta temperatura durante 1-2 horas, el sólido se filtró y se lavó usando 9 ml de DMF pre enfriada a -10 °C. El sólido se secó en un horno al vacío a 70 °C durante al menos 10 horas. Se obtuvieron 21,4 g de equivalente de producto a un rendimiento molar de 73,0%. Espectro de RMN ¹H de acuerdo con la figura 2.

Ejemplo 7 - Preparación de sal ditosilato monohidrato de N-{3-cloro-4-[(2-fluorobencil)oxi]fenil}-6-[5-({[2-(metilsulfonil)etil]amino}metil)furan-2-il] quinazolin-4-amina de fórmula (I - bis).

Esquema de síntesis:

[0049]



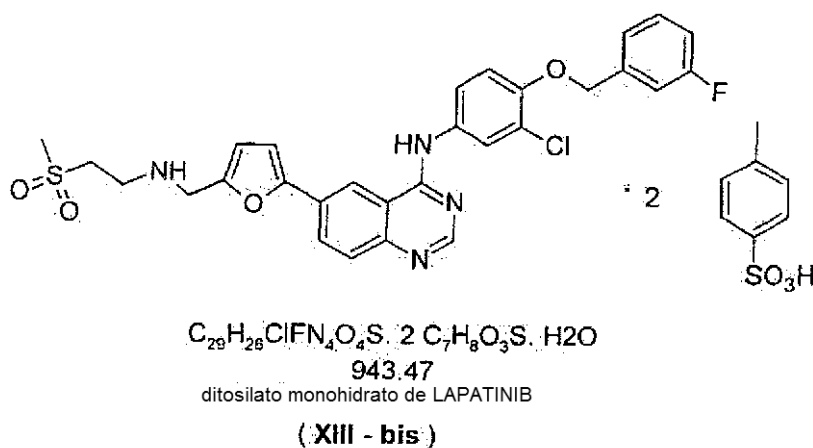
20

[0050] En un matraz de vidrio de 4 boas, provisto de un agitador mecánico, un condensador y un termómetro, en una atmósfera de nitrógeno, se introdujeron 50,0 g de sal ditosilato de N-{3-cloro-4-[(2-fluorobencil)oxi]fenil}-6-[5-({[2-(metilsulfonil)etil]amino}metil)furan-2-il] quinazolin-4-amina de fórmula (I) y 500 ml de agua. Se realizó agitación durante 36 horas a temperatura ambiente. Se realizó filtración concienzudamente drenando el producto, y el producto se lavó usando los licores madre. El producto se secó a temperatura ambiente, en un flujo de nitrógeno, en un matraz provisto de un agitador.

[0051] El producto se secó así durante 24 horas a 55 °C hasta una K.F. de aproximadamente 1,94%. Se obtuvieron 50,5 g de producto para un rendimiento molar cuantitativo.

Ejemplo 8 - Preparación de sal ditosilato monohidrato de Lapatinib de fórmula (XIII - bis).

[0052]



35

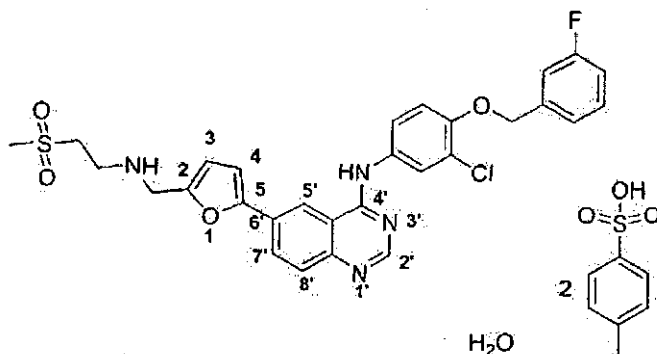
Ditosilato monohidrato de Lapatinib

[0053] La preparación de Lapatinib y ditosilato monohidrato de Lapatinib se realizó repitiendo los procedimientos de los ejemplos 3-7 radicando la única diferencia en el hecho de que en el ejemplo 3 se usó 3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]anilina de fórmula (X) en lugar de 3-cloro-4-[(2-fluorobencil)oxi]anilina de fórmula (IV).

[0054] En particular, partiendo de un lote adquirido de 3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]anilina de fórmula (X) que contenía 0,066 por ciento de área (HPLC) de impureza de 3-cloro-4-[(2-fluorobencil)oxi]anilina de fórmula (IV) (Figura 7) se obtuvo ditosilato monohidrato de Lapatinib de fórmula (XIII - bis) que contenía 0,024 por ciento de área (HPLC) de impureza de fórmula (I - bis) a través dicho método (Figura 8).

5

[0055] La Figura 1 muestra el espectro de RMN ¹H del ditosilato monohidrato de Lapatinib obtenido, cuya interpretación se indica a continuación.



10 **[0056]** RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) - δ 2,31 (s, 6 H, 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, 4H, 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, 1 H, NH) ; 11,48 (s, 1 H, NH).

15

Ejemplo 9 - Método analítico para determinar la cantidad de impureza de 3-cloro-4-[(2-fluorobencil)oxi]anilina de fórmula (IV) en en la 3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]anilina de fórmula (X):

[0057] Condiciones cromatográficas:

20

Columna: Waters Symmetry Shield 150 x 4,6 mm, 3,5 micrómetros
 Temp. de columna: 25 °C
 Fase móvil A: H₃PO₄ 0,1%
 Fase móvil B: Acetonitrilo
 Flujo: 1,2 ml/min.

Gradiente:

[0058]

(minutos)	% de A	% de B
0	85	15
15	70	30
20	66	34
26	60	40
40	0	100
44	0	100
45	85	15

Detector: UV a 210 nm
 Post ejecución: 6 minutos
 Volumen de inyección: 5 microl
 Diluyente: H₂O/ACN (1/1)

25

[0059] Aplicando las condiciones descritas anteriormente, los tiempos de retención son como se indican a continuación (Figura 7):

Compuesto	TR (min)	TRR
impureza (IV)	13,6	0,94
Compuesto (X)	14,5	1,00

5 **[0060]** La cantidad de impureza de fórmula (IV) se determinó en porcentaje de área.

Ejemplo 10 - Método analítico para determinar la cantidad de impureza de fórmula (I - bis) en el ditosilato monohidrato de Lapatinib de fórmula (XIII - bis):

10 Condiciones cromatográficas:

Método analítico obtenido del documento WO 2010/017387 (TEVA)

[0061]

Columna: Zorbax SB Fenil 100 x 4,6 mm, 1,8 micrómetros o equivalente
 Temp. de columna: 20 °C
 Fase móvil A: 80% (KH₂PO₄ 20 mM, pH 5,0):Acetonitrilo al 20%
 Fase móvil B: Acetonitrilo
 Flujo: 1,5 ml/min.
 Detector: UV a 210 nm
 Post ejecución: 10 minutos
 Volumen de inyección: 5 microl
 Diluyente: H₂O/ACN (1/1)

15 Gradiente:

[0062]

(minutos)	% de A	% de B
0	70	30
20	70	30
34	35	65
42	35	65

20 **[0063]** Aplicando las condiciones descritas anteriormente, los tiempos de retención esperados son como se indican a continuación (Figura 8):

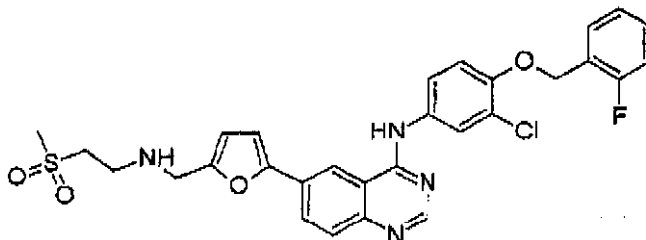
Compuesto	TR (min)	TRR
o-F-Lapatinib	19,2	0,95
(LAP) Lapatinib	20,3	1,00

[0064] La cantidad de impureza de fórmula (I - bis) se determinó en porcentaje de área.

25 **[0065]** Se observa que el uso del compuesto de fórmula (I), objeto de la presente invención, en la identificación y cuantificación del contenido del mismo en Lapatinib permite obtener el producto con un nivel de impureza de fórmula (I) capaz de mejorar la calidad del fármaco.

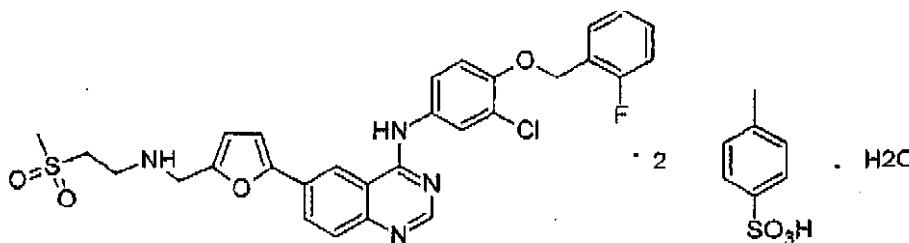
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de N-{3-cloro-4-[(2-fluorobencil)oxi]fenil}-6-[5-({[2-(metilsulfonil)etil]amino)metil]furan-2-il]quinazolin-4-amina de fórmula (I) o una sal del mismo:



(I)

5 2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 como una sal ditosilato o como una sal ditosilato monohidrato de fórmula (I - bis):



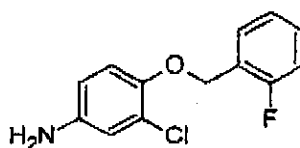
(I - bis)

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2 que comprende un área (HPLC) de un 0,01 a un 5,0 por ciento de Lapatinib o una sal del mismo.

4. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 que tiene al menos una pureza por HPLC de 95,0 (porcentaje de área).

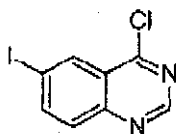
15 5. Un método para preparar el compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 que comprende las siguientes etapas:

A) hacer reaccionar 3-cloro-9-[(2-fluorobencil)oxi]anilina de fórmula (IV):



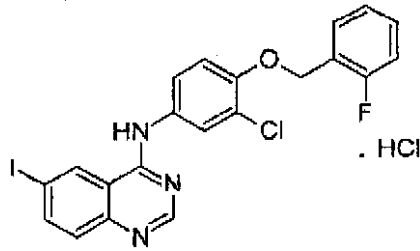
(IV)

20 con 4-cloro-6-yodoquinazolina de fórmula (VIII):



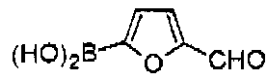
(VIII)

para producir clorhidrato de N-{3-cloro-4-[(2-fluorobencil)oxi]fenil}-6-yodoquinazolin-4-amina de fórmula (III):



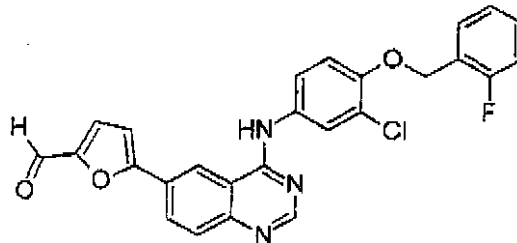
(III) ,

B) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (III) con el ácido 2-formilfuran-5-borónico de fórmula (IX):



(IX)

5 para producir 5-[4-({3-cloro-4-[(2-fluorobencil)oxi]fenil}amino)quinazolin-6-il]furan-2-carbaldehído de fórmula (II):



(II) ,

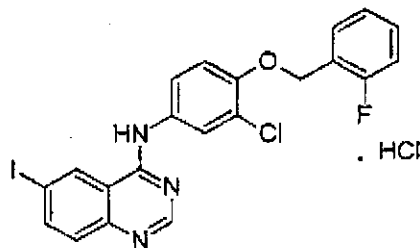
C) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (II) con clorhidrato de 2-(metilsulfonyl)etanamina para producir el compuesto de fórmula (I);

D) opcionalmente, conversión del compuesto de fórmula (I) en una sal ditosilato o una sal ditosilato monohidrato.

10

6. Método de acuerdo con la reivindicación 5 donde en la etapa (b) la filtración de las sales inorgánicas presentes en la mezcla de reacción se realiza a una temperatura comprendida entre 50 °C y 60 °C.

7. El compuesto clorhidrato de N-{3-cloro-4-[(2-fluorobencil)oxi]fenil}-6-yodoquinazolin-4-amina de fórmula (III):

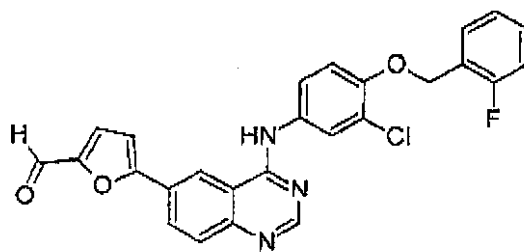


(III) ,

15

o en forma de base libre;

compuesto 5-[4-({3-cloro-4-[(2-fluorobencil)oxi]fenil} amino)quinazolin-6-il]furan-2-carbaldehído de fórmula (II) y sales del mismo:



(II)

8. Un método para detectar el compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 en Lapatinib o una sal del mismo que comprende:

5

- a) añadir una cantidad conocida de compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo a la muestra de Lapatinib o una sal del mismo,
- b) realizar un análisis por HPLC de la muestra de Lapatinib o una sal del mismo de la etapa a),
- c) detectar el pico de HPLC del compuesto de fórmula (I);

10

o,

- a1) analizar el compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo por medio de HPLC,
- b1) analizar la muestra de Lapatinib o una sal del mismo por medio de HPLC,
- c1) detectar el pico de HPLC del compuesto de fórmula (I) comparando los tiempos de retención o tiempos de retención relativos.

15

9. El método para la cuantificación del compuesto de fórmula (I) o sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 1 en Lapatinib o una sal del mismo que comprende:

20

- i) medir el área de pico correspondiente al compuesto de fórmula (I) en una muestra de Lapatinib o una sal del mismo que tiene una cantidad conocida de este compuesto por medio de HPLC;
- ii) medir el área de pico correspondiente a un "estándar de referencia" que contiene una cantidad conocida de compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo por medio de HPLC;
- iii) definir la cantidad de compuesto de fórmula (I) en Lapatinib o una sal del mismo comparando el área medida en la etapa a) con la medida en la etapa b).

25

10. Uso del compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 como "marcador de referencia" o "estándar de referencia" para la identificación y/o la cuantificación del mismo compuesto de fórmula (I) en Lapatinib o una sal del mismo.

30

FIG. 1

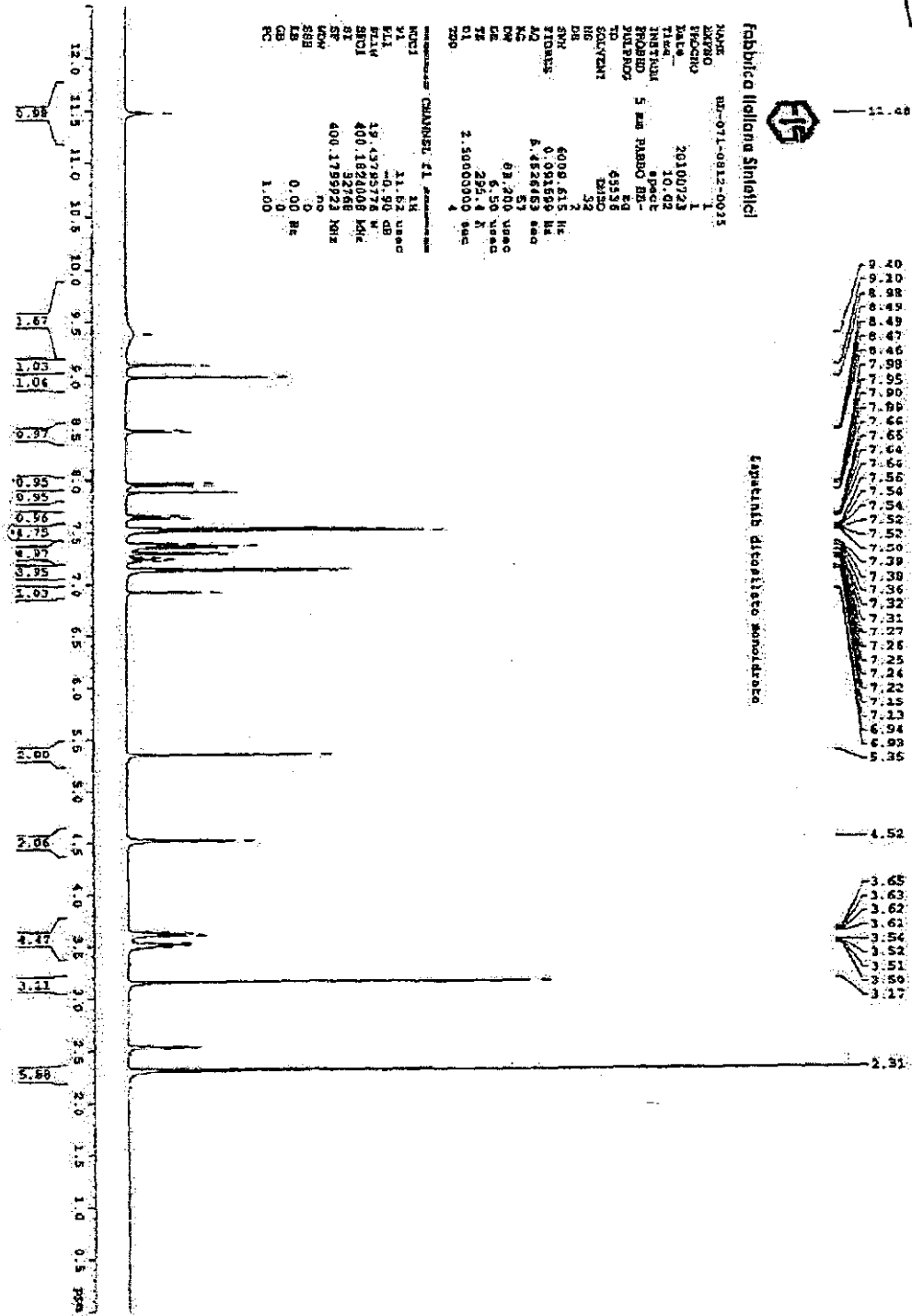


FIG. 2

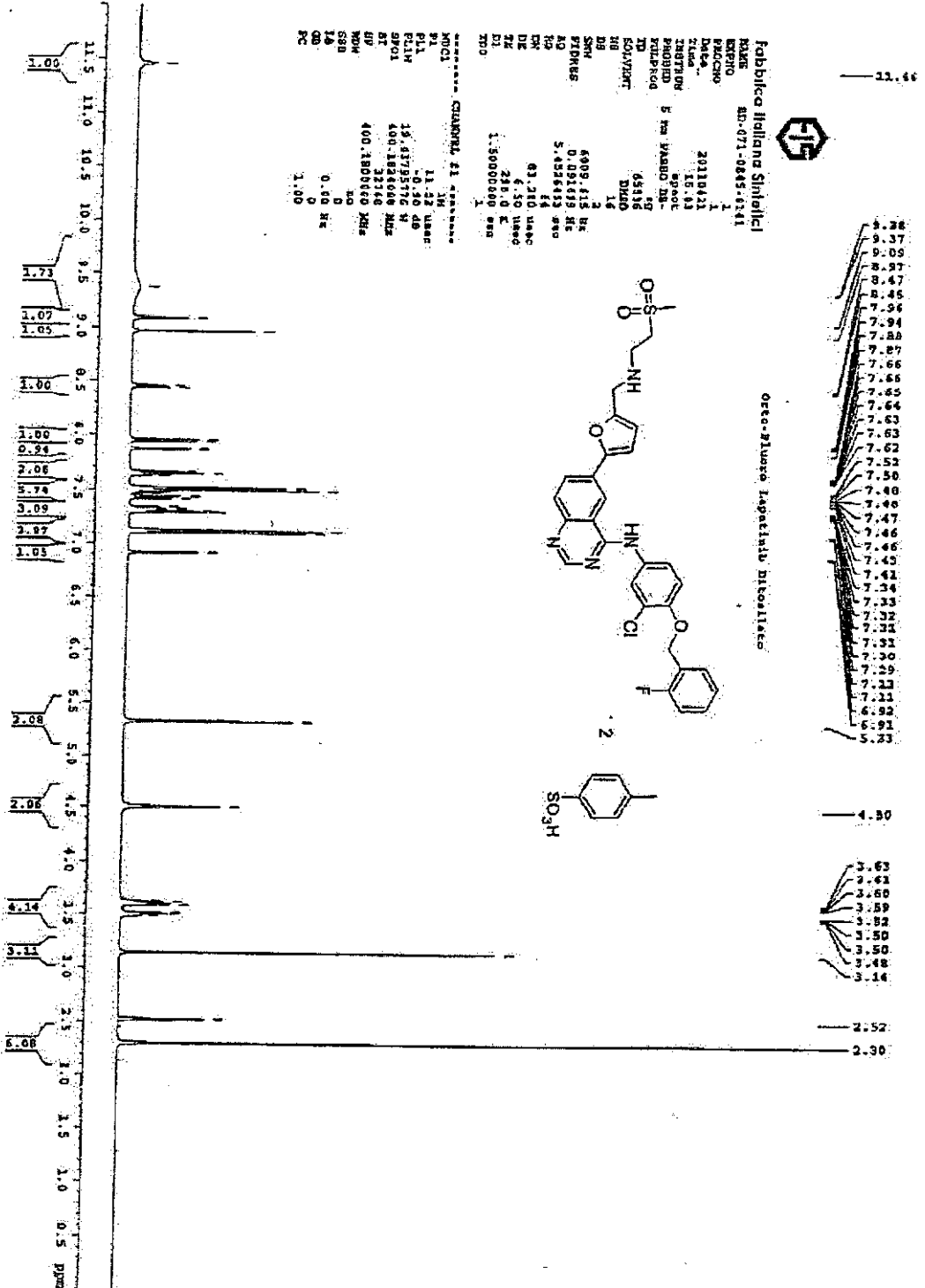


FIG. 3

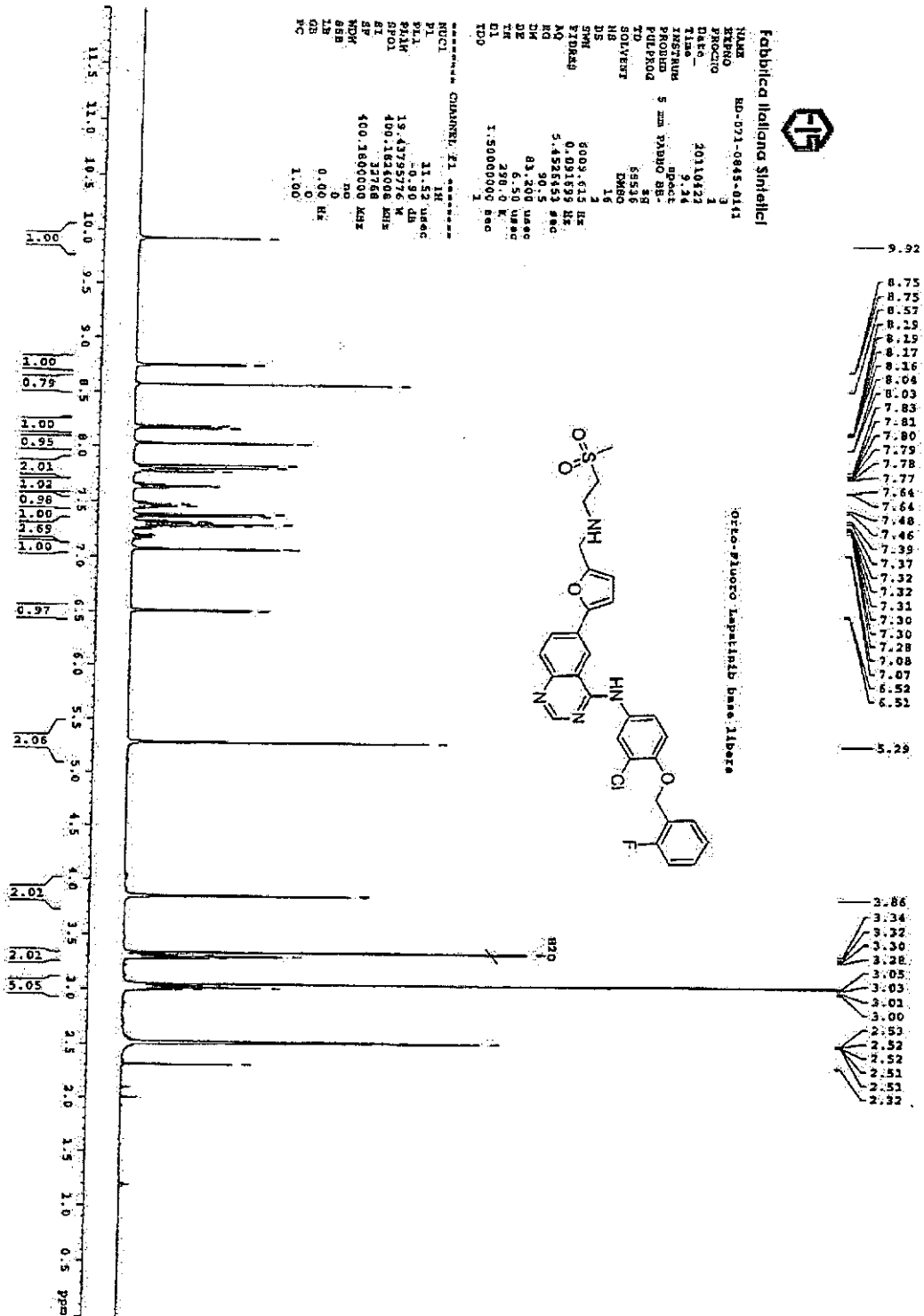


FIG. 4

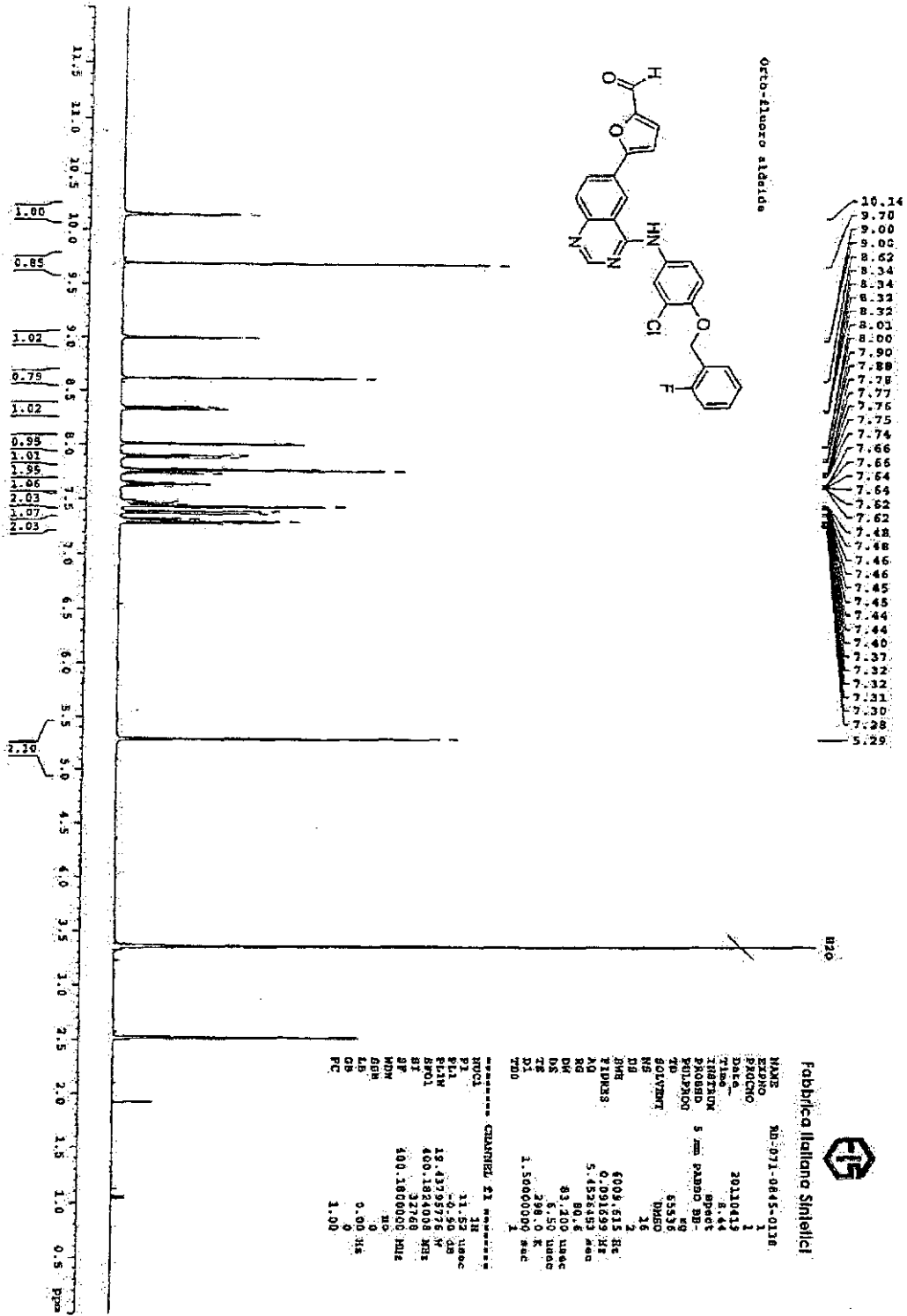


FIG. 5

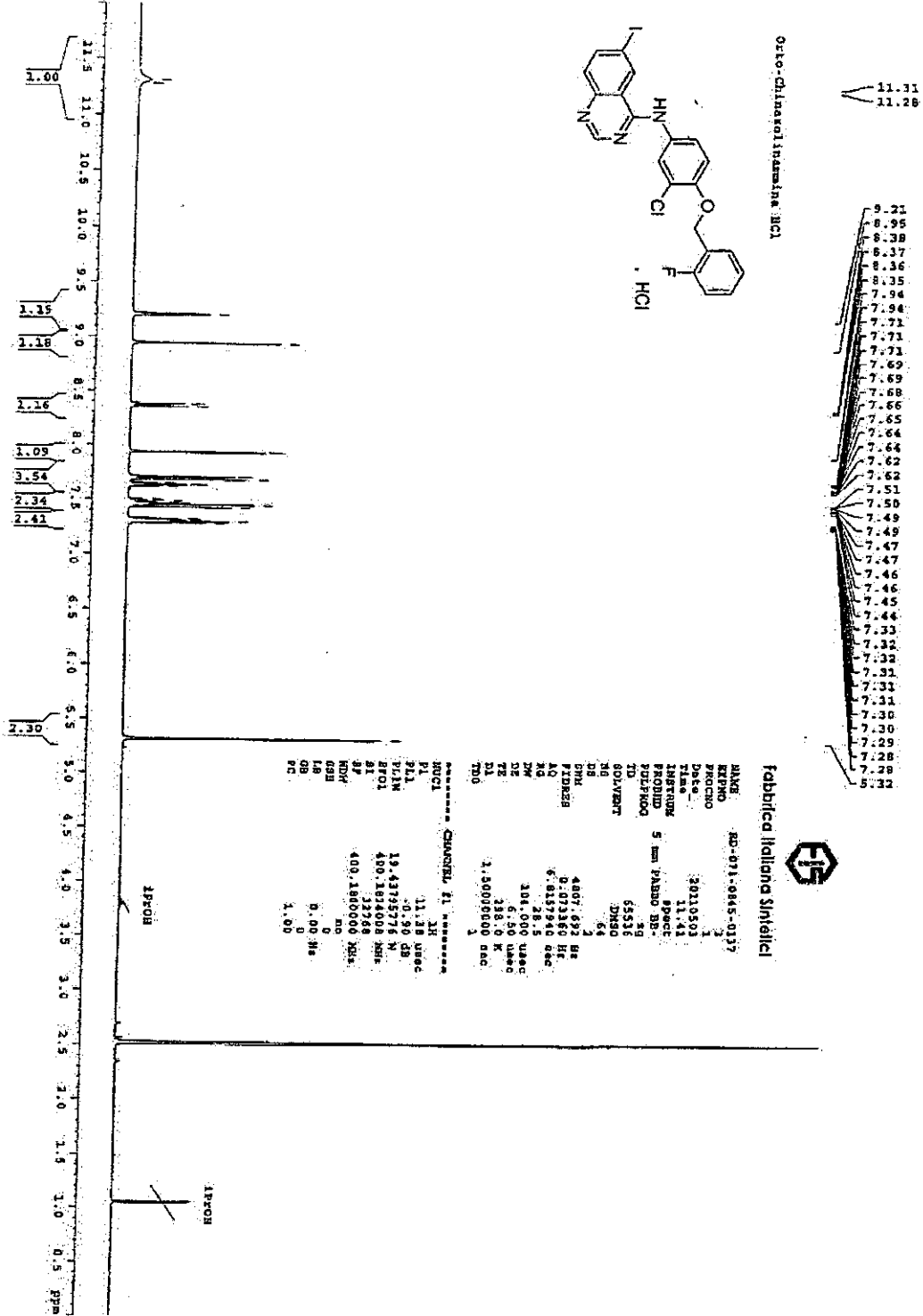


FIG. 6

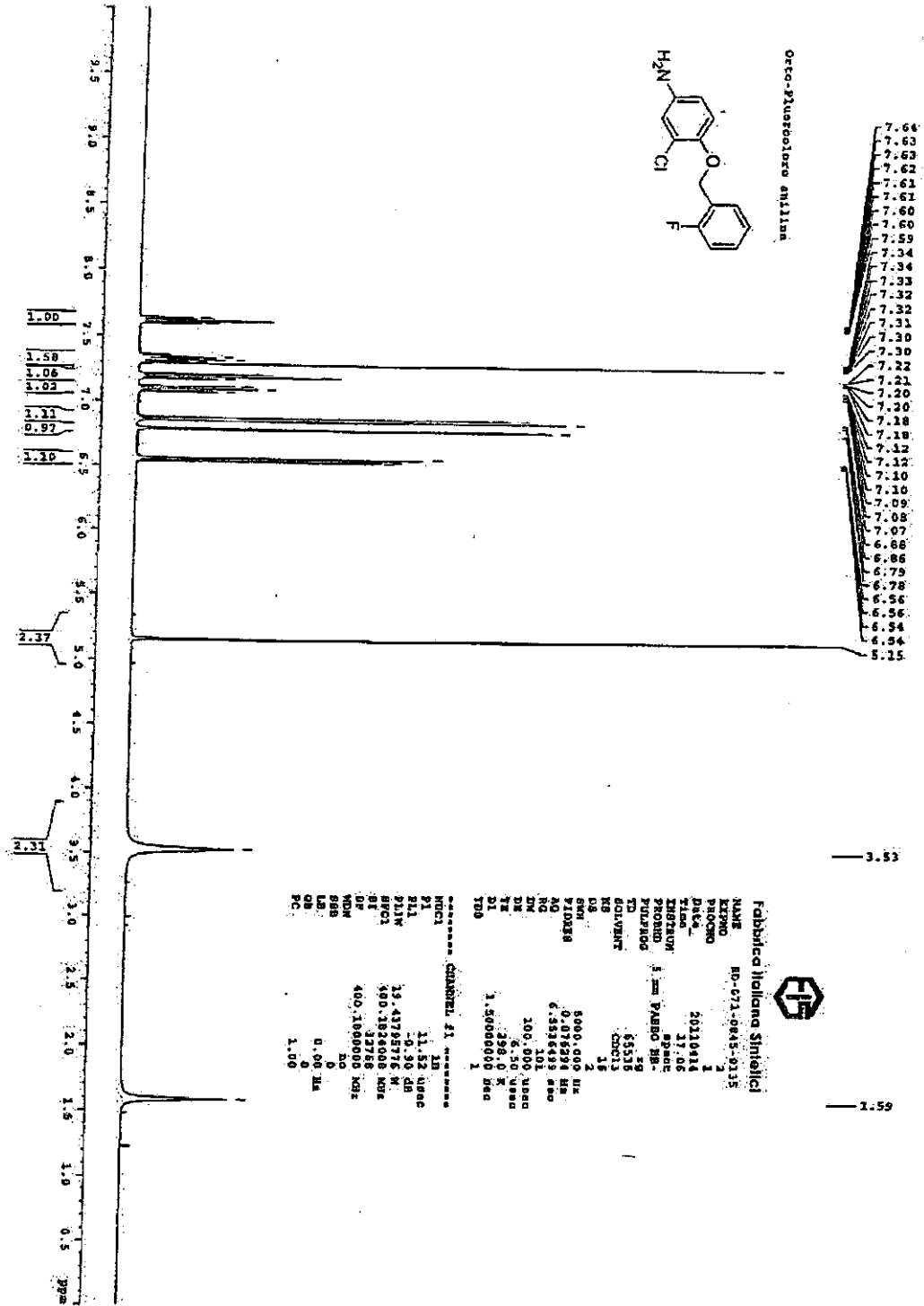
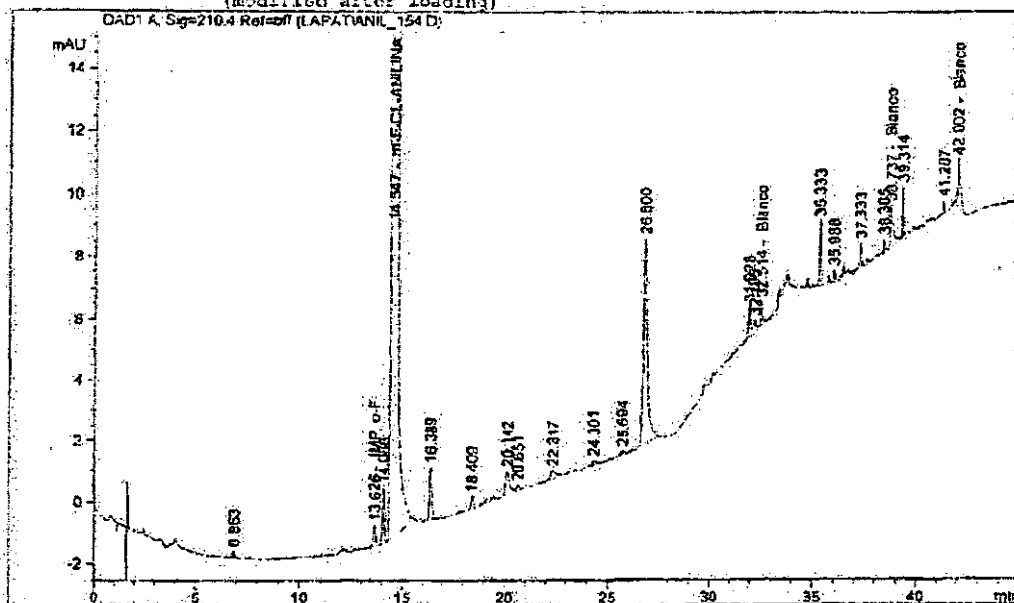


FIG. 7

Injection Date : 19/05/2011 13:48:43 Seq. Line : 4
 Sample Name : Antitina 091200 Location : Vial 3
 Acq. Operator : Inj : 1
 Acq. Instrument : HPLC REP 6 Inj Volume : 5 µl
 Acq. Method : C:\ANPCHEM\ANEMETHODS\1\APATIANIL.M
 Last changed : 19/05/2011 16:06:47 by PA
 Analysis Method : C:\ANPCHEM\ANEMETHODS\1\APATIA-B.M
 Last changed : 19/05/2011 15:48:33 by PA
 (modified after loading)



Normalized Percent Report

Sorted By : Signal
 Calib. Data Modified : Wednesday 18 May 2011 14:04:59
 Multiplier : 1.0000
 Dilution : 1.0000
 Use Multiplier & Dilution Factor with ISTDs

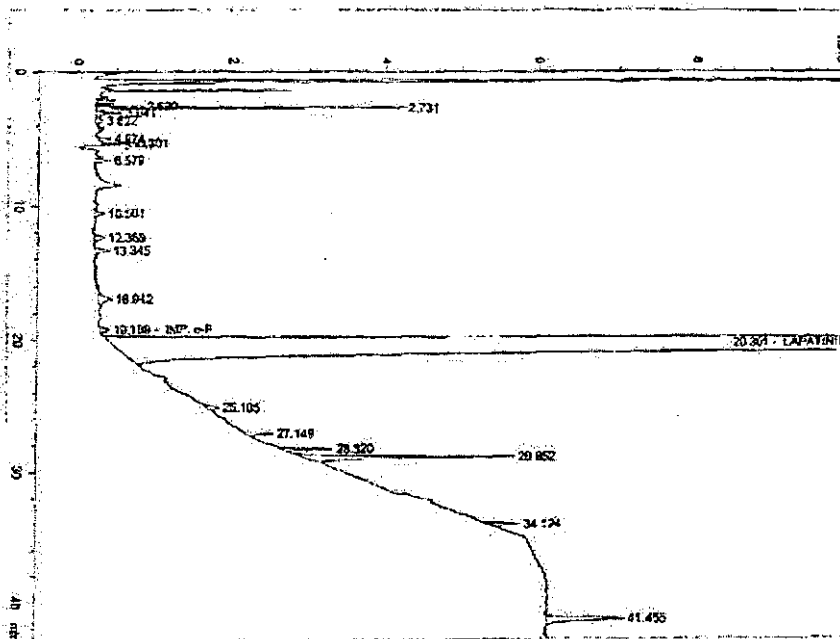
Signal 1: DAD1 A, Sig=210.4 Reflect
 Uncalibrated Peaks : using compound m-F-Cl-ANTITINA

RetTime [min]	Type	Area [mAU*s]	AmI/Area	Norm %	Grp.	Name
0.863	PP	1.56432	1.00000	1.92579e-2	?	
13.626	VF	5.35960	1.00000	6.59592e-2	?	m-F-Cl-ANTITINA
14.547	VF	13.30495	1.00000	0.163741	?	
14.547	VB	7931.40674	1.00000	97.609365	?	m-F-Cl-ANTITINA
16.389	PP	12.90214	1.00000	0.158783	?	
18.409	BP	3.74516	1.00000	4.60967e-2	?	
20.142	PV	12.44552	1.00000	0.153164	?	
22.317	VB	2.65499	1.00000	3.26743e-2	?	
22.317	FB	4.58076	1.00000	5.63742e-2	?	
24.301	BP	2.46449	1.00000	2.99258e-2	?	
25.694	BP	2.22925	1.00000	2.77349e-2	?	
26.800	BP	99.13821	1.00000	1.220070	?	

FIG. 8

```

=====
Acq. Operator   :                               Seq. Line :    4
Acq. Instrument : HPLC P118                     Location  : PI-A-03
Injection Date  : 5/17/2011 1:50:09 PM          Inj       :    1
                                                Inj Volume: 10 µl
Acq. Method    : C:\Chem32\DATA\LAPATINIB\LAPATI705 2011-05-17 11-02-56\LAPATINIB.M
Last changed   : 5/17/2011 1:49:57 PM
                (modified after loading)
Analysis Method: C:\CHEM32\METHODS\LAPATINIB.M
Last changed   : 5/18/2011 11:00:31 AM
                (modified after loading)
Method Info    : *** LAPATINIB *** HPLC FAST *** ZORBAX SB PHENYL 10cm ***
Sample Info    : LAPATINIB DITOSILICATO MONOHIDRATO
=====
    
```



Signal 1: DAD1 A, Sig=210,4 Ref=650,100

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Area %	Name
1	2.590	BV	0.0549	2.27568	0.0208	?
2	2.731	VB	0.0526	14.01813	0.1282	?
3	3.041	BB	0.1368	3.71254	0.0340	?
4	3.622	BB	0.2035	1.77951	0.0163	?
5	4.974	BV	0.1177	1.65639	0.0151	?
6	5.301	VV	0.0840	2.36605	0.0216	?
7	5.447	VBA	0.0942	1.39141	0.0127	?
8	6.579	VB	0.1437	2.35672	0.0216	?
9	10.561	BB	0.1447	1.46062	0.0134	?
10	12.369	BB	0.1924	2.10371	0.0192	?
11	13.345	BB	0.1907	2.98161	0.0273	?
12	16.942	BV	0.2923	4.60787	0.0421	?
13	19.189	VV	0.2145	2.56698	0.0235	IMP. o-F
14	20.301	VB	0.3568	1.08312e4	99.0646	LAPATINIB
15	25.165	BB	0.1610	2.06125	0.0189	?
16	27.149	BB	0.1264	3.21570	0.0294	?
17	28.320	BB	0.1180	5.06907	0.0464	?
18	28.952	BB	0.1569	29.23801	0.2674	?
19	34.124	BB	0.1476	4.40697	0.0403	?
20	41.455	BB	0.1886	15.00217	0.1372	?

Totals : 1.09335e4

REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCIÓN

*Esta lista de referencias citadas por el solicitante es únicamente para la comodidad del lector. No forma parte del documento de la patente europea. A pesar del cuidado tenido en la recopilación de las referencias, no se pueden
5 excluir errores u omisiones y la EPO niega toda responsabilidad en este sentido.*

Documentos de patentes citados en la descripción

- 10 • US 7157466 B [0004]