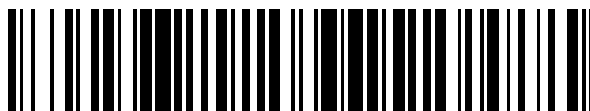


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 452 940**

51 Int. Cl.:

C07D 241/04 (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.05.2012 E 12169931 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.01.2014 EP 2530077**

54 Título: **Procedimiento novedoso de preparación de base de imatinib**

30 Prioridad:

30.05.2011 KR 20110051516

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

03.04.2014

73 Titular/es:

**BCWORLD PHARM. CO. LTD. (100.0%)
11 Samgun-ri Ganam-myun Yeosu-gun
Gyeonggi-do 469-884, KR**

72 Inventor/es:

**SUH, HEARAN;
NAM, SANG KYU;
LEE, JONG SUN y
KIM, SEUNG KI**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 452 940 T3

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

DESCRIPCIÓN

Procedimiento novedoso de preparación de base de imatinib

Antecedentes de la invención

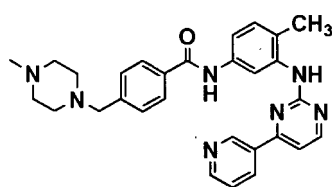
1. Campo de la invención

- 5 La presente invención se refiere a un procedimiento novedoso de preparación de una base de imatinib y, más particularmente, a un procedimiento de preparación de una base de imatinib usando un compuesto de tioéster novedoso como intermedio de reacción.

2. Descripción de la técnica anterior

- 10 El mesilato de imatinib (denominación química: mesilato de 4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-N-[4-metil-3-[(4-piridin-3-il)pirimidin-2-ilamino]fenil]benzamida) es un antineoplásico que es bien conocido con la denominación comercial Glivec de Novartis.

[Fórmula 1]

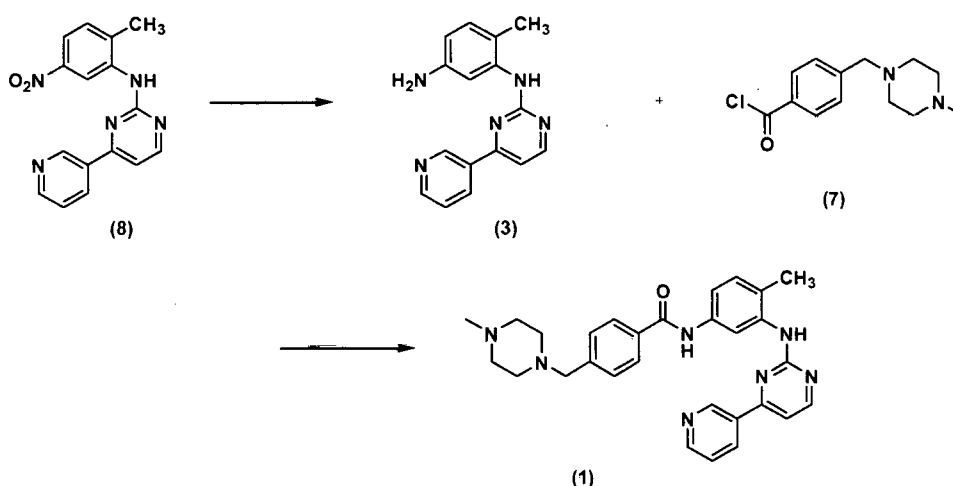


(1)

- 15 Con respecto a procedimientos de preparación del compuesto de fórmula (1), que es una base de imatinib, se han desarrollado diversas tecnologías y los procedimientos de preparación específicos son los siguientes.

La publicación, abierta a inspección pública, de patente coreana N° 10-1993-0005628 divulga la preparación de imatinib y el uso de la misma como antineoplásico durante el primer periodo. El procedimiento de preparación divulgado en dicho documento se muestra en el esquema de reacción (1) siguiente.

[Esquema de reacción 1]



- 20 En el procedimiento mostrado en el esquema de reacción (1), se usa un catalizador de paladio como reductor para la hidrogenación en la preparación de un compuesto de fórmula (3). El procedimiento de preparación del compuesto de fórmula (3) necesita mejorarse, debido a que el rendimiento del procedimiento es como máximo del 40-50 % y el catalizador de paladio es caro.

- 25 Después, se lleva a cabo la reacción de acoplamiento entre N-(5-amino-2-metilfenil)-4-(3-piridil)-2-piridinamina representada por la fórmula (3) y cloruro de 4-[(4-metil-1-piperazinil)metil]benzoilo representado por la fórmula (7)

para preparar un compuesto de fórmula (1).

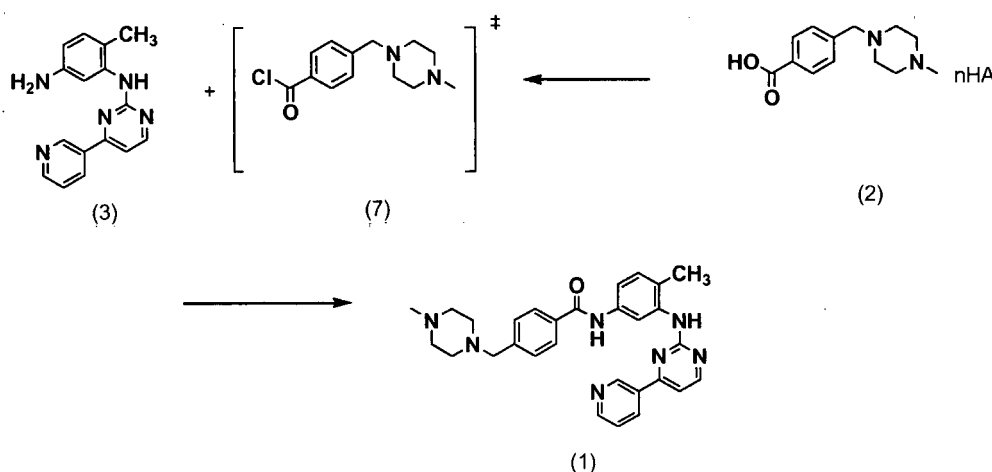
La reacción de acoplamiento se lleva a cabo en presencia de un exceso de piridina, y la proporción de la piridina con respecto a la N-(5-amino-2-metilfenil)-4-(3-piridil)-2-pirimidina-amina representada por la fórmula (3) es de aproximadamente 138 equivalentes, que es equivalente a aproximadamente 40 partes V/P. Después, el producto obtenido se purifica mediante cromatografía, pero la piridina es tóxica y no es fácil de eliminar, y el procedimiento de cromatografía es caro y largo y, por lo tanto, no es preferente en un procedimiento a escala industrial.

En un procedimiento similar, la publicación, abierta a inspección pública, de patente coreana N° 10-1993-0005628 divulga el uso de una proporción de piridina/amina de partida similar (aproximadamente 140 equivalentes que es equivalente a aproximadamente 41 partes V/P).

En la publicación, abierta a inspección pública, de patente coreana N° 10-2005-018358 que divulga otro enfoque de síntesis similar, para preparar un compuesto de fórmula (3) a partir de un compuesto de fórmula (8), no se lleva a cabo una hidrogenación con un catalizador de paladio, se lleva a cabo un procedimiento de reducción química usando cloruro estannoso, y el rendimiento se aumenta también al 65-75 %. Además, la reacción de acoplamiento entre el compuesto de fórmula (3) y el compuesto de fórmula (7) se llevó a cabo usando un disolvente orgánico inactivo en vez de piridina, preparando de este modo el compuesto de fórmula (1). No obstante, el cloruro estannoso usado como reductor en la preparación del compuesto de fórmula (3) es caro. Además, se describe que se usa el disolvente inactivo en vez de la piridina, que es cara, en la preparación del compuesto de fórmula (1), pero no se divulga ni el rendimiento ni la pureza del compuesto de fórmula (1).

En otro procedimiento similar, se divulga un procedimiento de preparación mejorado en la publicación, abierta a inspección pública, de patente coreana N° 10-2009-0061068 y se muestra en el esquema de reacción (2) siguiente.

[Esquema de reacción 2]

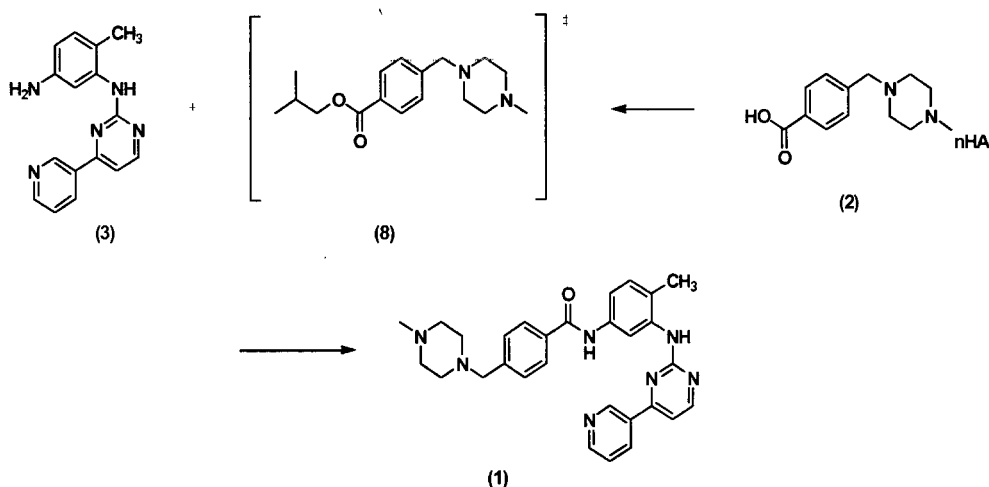


En el procedimiento mostrado en el esquema de reacción (2), se activa un ácido carboxílico de fórmula (2) usando un agente de halogenación tal como cloruro de tionilo, después de lo cual se produce el compuesto de fórmula (7) como intermedio, y después se somete a una reacción de acoplamiento con el compuesto de fórmula (3), preparando de este modo el compuesto de fórmula (1). Esta reacción también se lleva a cabo usando un disolvente de piridina en una cantidad de aproximadamente 2-10 volúmenes (7-35 equivalentes) por gramo del compuesto de fórmula (3) y, por lo tanto, el producto resultante contienen piridina tóxica. Además, el cloruro de tionilo que se usa como agente de activación en el procedimiento de preparación genera gas de ácido clorhídrico y similares, lo que causa problemas en el procedimiento de preparación. Por lo tanto, este procedimiento necesita mejorarse.

Además, en el procedimiento de preparación anterior, se producen durante la reacción una impureza de desmetilo y similares, que son difíciles de eliminar. Por lo tanto, para obtener una base de imatinib de pureza alta deben eliminarse estas impurezas (véase la publicación, abierta a inspección pública, de patente coreana N° 10-2009-0061055).

Además, en la publicación, abierta a inspección pública, de patente coreana N° 10-2009-0128396, que divulga otro procedimiento similar, se usaron dicitohexilcarbodiimida, 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina (CDMT), etildimetilaminopropil-carbodiimida y cloruro de 2-cloro-1,3-dimetilimidazolio (DMC) como agentes de acoplamiento con el compuesto de fórmula (2). Por ejemplo, mediante el esquema de reacción (3) siguiente se representa un procedimiento de preparación de imatinib después de producir el intermedio de fórmula (9) usando cloroforniato de isobutilo:

[Esquema de reacción 3]



El procedimiento del esquema de reacción (3) produce imatinib con un rendimiento reducido del 20 % o inferior y es desventajoso para la producción de grandes cantidades de imatinib. Por lo tanto, necesita mejorarse.

- 5 En consecuencia, durante la investigación del procedimiento de preparación de imatinib de fórmula (1) y sales farmacéuticamente aceptables de imatinib con una pureza alta y una eficacia alta, los presentes inventores han hallado que son muy importantes etapas de activación y de amidación de un intermedio de ácido carboxílico de la fórmula (4) siguiente que determinan la pureza de imatinib y se han examinado diversos agentes de activación que activan de forma selectiva ácido carboxílico a partir de un compuesto de la fórmula (2) siguiente. Como resultado, los
 10 presentes inventores han hallado que el intermedio de la fórmula (4) siguiente puede prepararse con una pureza alta haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula (5) siguiente en presencia de un compuesto de la fórmula (6) siguiente, con lo que puede prepararse comercialmente un compuesto deseado de la fórmula (1) siguiente en grandes cantidades de un modo económico y con un rendimiento y una pureza elevados, completando de este modo la presente invención.

15 Sumario de la invención

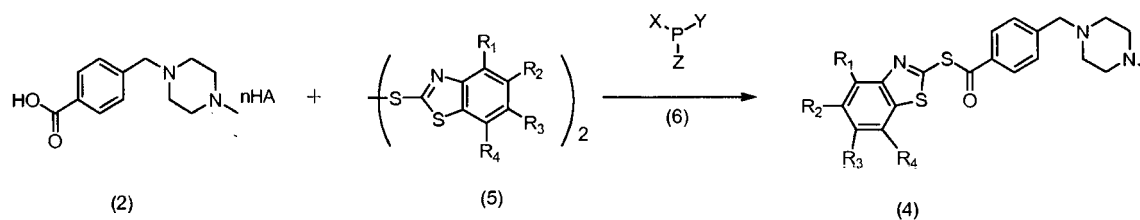
La presente invención proporciona un procedimiento de preparación de una base de imatinib que supera los problemas técnicos que surgen en procedimientos de producción comercial de grandes cantidades de imatinib y sus sales, que se usan como neoplásicos para el tratamiento de diversos tipos de cáncer, procedimiento que no es caro,
 20 que es menos largo y, por lo tanto, es económico, y que también produce imatinib con una pureza y un rendimiento elevados.

Un objeto de la presente invención es proporcionar un procedimiento de preparación de un compuesto de tioéster que comprende una etapa de hacer reaccionar un compuesto de ácido 4-[(4-metil-1-piperazinil)metil]benzoico representado por la fórmula (2) siguiente con un derivado de disulfuro de 2,2'-dibenzotiazolilo representado por la fórmula (5) siguiente en presencia de un derivado de fosfina representado por la fórmula (6) siguiente para preparar
 25 un compuesto de tioéster novedoso representado por la fórmula (4) siguiente y un compuesto de tioéster preparado de este modo.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar un procedimiento de preparación de una base de imatinib representado por la fórmula (1) con una eficacia y una pureza elevadas y de un modo económico mediante la amidación de un compuesto de tioéster, que es un intermedio novedoso representado por la fórmula (4) siguiente,
 30 con N-(5-amino-2-metilfenil)-4-(3-piridil)-2-piridina-amina representada por la fórmula (3).

No obstante, los objetos que se logran con la presente invención no están limitados a los objetos mencionados anteriormente y se entenderán claramente por parte del experto en la técnica otros objetos de la presente invención a partir de la descripción siguiente.

La presente invención proporciona un procedimiento de preparación de un compuesto de tioéster que comprende una etapa de hacer reaccionar un compuesto de ácido 4-[(4-metil-1-piperazinil)metil]benzoico representado por la fórmula (2) siguiente con un derivado de disulfuro de 2,2'-dibenzotiazolilo representado por la fórmula (5) siguiente en presencia de un derivado de fosfina representado por la fórmula (6) siguiente para preparar un compuesto de tioéster representado por la fórmula (4) siguiente:



en la que HA representa un ácido;

n es 0, 1 o 2;

5 R₁, R₂, R₃ y R₄ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, grupo alquilo C₁-C₆, un grupo halógeno y un grupo nitro; y

X, Y y Z son cada uno independientemente uno cualquiera de entre un grupo alquilo C₁-C₆ y un grupo arilo sustituido o no sustituido.

En una realización de la presente invención, R₁, R₂, R₃ y R₄ representan hidrógeno, y X, Y y Z representan un grupo fenilo.

10 En una realización de la presente invención, la reacción de la etapa anterior puede llevarse a cabo usando uno o más disolventes seleccionados del grupo que consiste en hidrocarburo alifático o aromático, hidrocarburo halogenado, éter, alcohol, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido y mezclas de los mismos. Preferentemente, el disolvente de reacción puede ser tetrahidrofurano, hidrocarburo halogenado o hidrocarburo aromático. Más preferentemente, puede ser tolueno.

15 En una realización de la presente invención, el tiempo de reacción en dicha etapa puede ser de 2-4 horas y, preferentemente, de 3 horas.

En una realización de la presente invención, el derivado de disulfuro de 2,2'-dibenzotiazolilo representado por la fórmula (5) se usa en una cantidad de 0,1-4,0 equivalentes.

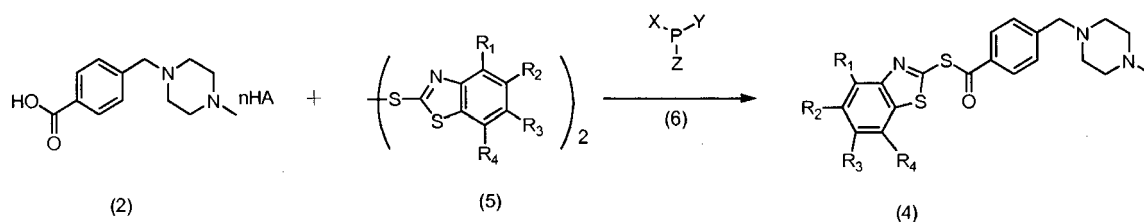
20 En una realización de la presente invención, la temperatura de la reacción en dicha etapa puede ser de 0~70 °C, preferentemente 10~60 °C, y más preferentemente temperatura ambiente.

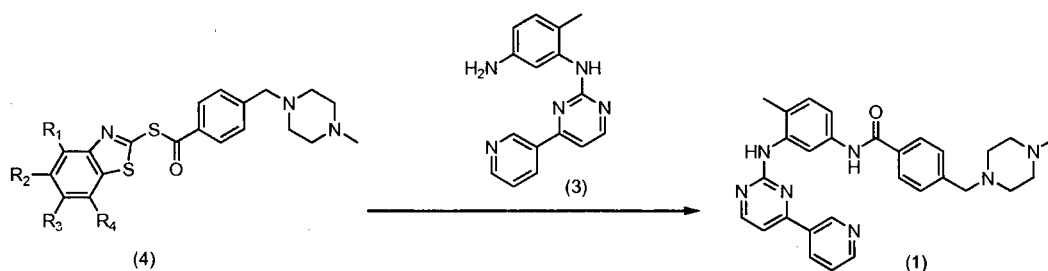
La presente invención también proporciona un compuesto de tioéster preparado mediante dicho procedimiento.

La presente invención también proporciona un procedimiento de preparación de una base de imatinib, que comprende las etapas de:

25 (a) hacer reaccionar un compuesto de ácido 4-[(4-metil-1-piperazinil)metil]benzoico representado por la fórmula (2) siguiente con un derivado de disulfuro de 2,2'-dibenzotiazolilo representado por la fórmula (5) siguiente en presencia de un derivado de fosfina representado por la fórmula (6) siguiente para producir un compuesto de tioéster representado por la fórmula (4) siguiente; y

30 (b) hacer reaccionar el compuesto de tioéster representado por la fórmula (4) siguiente producido en la etapa (a) con N-(5-amino-2-metilfenil)-4-(3-piridil)-2-piridina-amina representada por la fórmula (3) para preparar una base de imatinib representada por la fórmula (1) siguiente.





en la que HA representa un ácido;

n es 0, 1 o 2;

5 R₁, R₂, R₃ y R₄ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, grupo alquilo C₁-C₆, un grupo halógeno y un grupo nitro; y

X, Y y Z son cada uno independientemente uno cualquiera de entre un grupo alquilo C₁-C₆ y un grupo arilo sustituido o no sustituido.

En una realización de la presente invención, R₁, R₂, R₃ y R₄ representan hidrógeno, y X, Y y Z representan un grupo fenilo.

10 En una realización de la presente invención, la reacción de la etapa (a) o (b) puede llevarse a cabo usando uno o más disolventes seleccionados del grupo que consiste en hidrocarburo alifático o aromático, hidrocarburo halogenado, éter, alcohol, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido y mezclas de los mismos.

15 En otra realización de la presente invención, el disolvente puede ser uno o más selecciona del grupo que consiste en acetona, tolueno, xileno, benceno, diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, metanol, etanol y mezclas de los mismos.

En una realización de la presente invención, el tiempo de reacción en dicha etapa (a) puede ser de 2-4 horas y, preferentemente, de 3 horas.

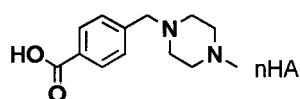
20 En otras realizaciones de la presente invención, el compuesto de formula (5) puede usarse en la etapa (a) en una cantidad de 0,1-4,0 equivalentes, y preferentemente 0,9-2,0 equivalentes, y la temperatura de reacción en la etapa (a) puede ser de 0~70 °C, y preferentemente de 10~60 °C.

En otra realización de la presente invención, el compuesto de formula (3) puede usarse en la etapa (b) en una cantidad de 0,1-3,0 equivalentes, y preferentemente 0,5-2,0 equivalentes, y la temperatura de reacción en la etapa (b) puede ser de 10~120 °C, y preferentemente de 20~60 °C.

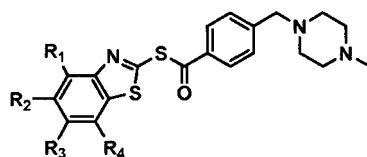
25 Además, el procedimiento para preparar la base de imatinib según la presente invención puede comprender adicionalmente las etapas de (i) después de completar la reacción de la etapa (b), eliminar el disolvente de reacción para formar un concentrado; (ii) disolver el concentrado en agua y ajustar el pH de la solución a 1-6; (iii) después del ajuste del pH de la etapa (ii), eliminar impurezas de la capa orgánica usando un disolvente orgánico; (iv) después de la eliminación de las impurezas de la etapa (iii), ajustar el pH de la solución a 8-14; y (v) después del ajuste del pH de la etapa (iv), producir un sólido o eliminar la capa acuosa usando un disolvente orgánico.

30 El compuesto de tioéster representado por la fórmula (4), que es un intermedio novedoso que se usa en la preparación de la base de imatinib, puede prepararse de un modo sencillo usando compuesto de las fórmulas (2) y (5) siguientes como materiales de partida en presencia de un derivado de fosfina representado por la fórmula (6) siguiente:

35 [Fórmula 2]



en la que HA representa un ácido;

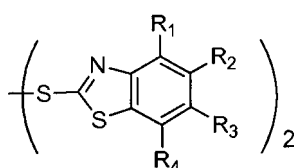


n es 0, 1 o 2;

[Fórmula 4]

5 en la que R₁, R₂, R₃ y R₄ representan cada uno independientemente hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo halógeno y un grupo nitro;

[Fórmula 5]



en la que R₁, R₂, R₃ y R₄ son tal como se han definido para la fórmula (4); y

[Fórmula 6]



10

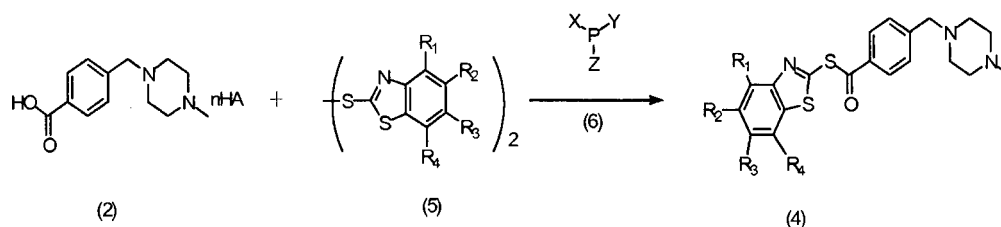
en la que X, Y y Z representan cada uno independientemente un grupo alquilo C₁-C₆ o un grupo arilo sustituido o no sustituido.

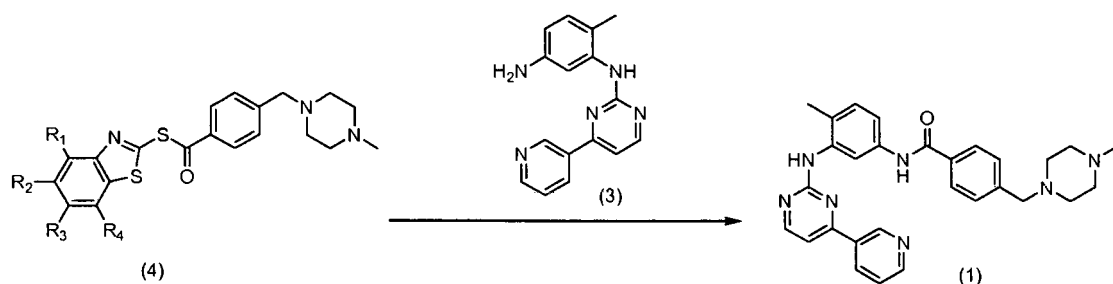
A continuación, cada etapa del procedimiento de preparación del compuesto de fórmula (1) según la presente invención se describirá con más detalle.

15 El procedimiento de preparación del compuesto de fórmula (1) comprende las etapas de:

hacer reaccionar el compuesto de fórmula (2) con el compuesto de fórmula (5) en presencia del compuesto de fórmula (6) para preparar el compuesto de tioéster de fórmula (4); y

amidar el compuesto de fórmula (4) con el compuesto de fórmula (3) para preparar el compuesto de fórmula (1):

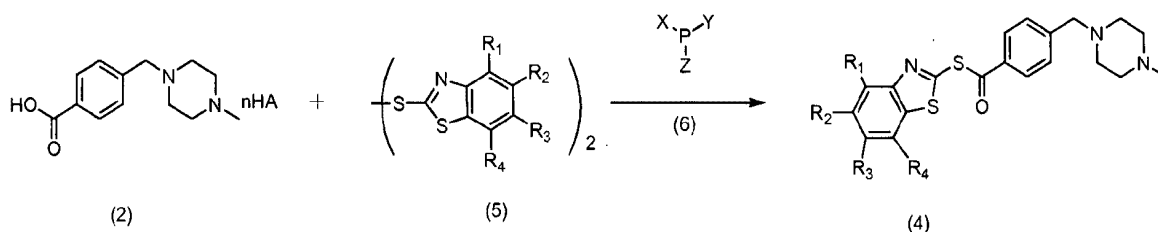




en las que HA, n, R₁, R₂, R₃, R₄, X, Y y Z son como se han definido anteriormente.

Etapla (a): Etapla de preparaci3n del compuesto de f3rmula (4) que se usa como intermedio en la preparaci3n de la base de imatinib

- 5 Un compuesto de 3cido 4-[(4-metil-1-piperazinil)metil]benzoico representado por la f3rmula (2) siguiente se hace reaccionar con un derivado de disulfuro de 2,2'-dibenzotiazolilo representado por la f3rmula (5) siguiente en presencia de un derivado de fosfina representado por la f3rmula (6) siguiente para preparar un compuesto de tio3ster representado por la f3rmula (4) siguiente:



- 10 en la que HA representa un 3cido; n es 0, 1 o 2; R₁, R₂, R₃ y R₄ representan cada uno independientemente hidr3geno, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo hal3geno y un grupo nitro; y X, Y y Z representan cada uno independientemente un grupo alquilo C₁-C₆ o un grupo arilo sustituido o no sustituido.

En una realizaci3n de la presente invenci3n, R₁, R₂, R₃ y R₄ representan hidr3geno, y X, Y y Z representan un grupo fenilo.

- 15 Ejemplos de un disolvente que se usa en la reacci3n de tioesterificaci3n anterior puede ser, en general, hidrocarburo alif3tico o arom3tico, hidrocarburo halogenado, 3ter, alcohol, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, dimetilsulf3xido o similares, que pueden usarse solos o en una mezcla. Preferentemente, el disolvente que se usa en la reacci3n de tioesterificaci3n puede ser uno o m3s seleccionado del grupo que consiste en acetona, tolueno, xileno, benceno, diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, metanol, etanol y mezclas de los mismos. M3s preferentemente, el disolvente puede ser tolueno o tetrahidrofurano.

En la reacci3n anterior, el compuesto de f3rmula (5) se usa en una cantidad de 0,1-4,0 equivalentes, preferentemente 0,9-2,0 equivalentes, y m3s preferentemente 1,0-1,2 equivalentes.

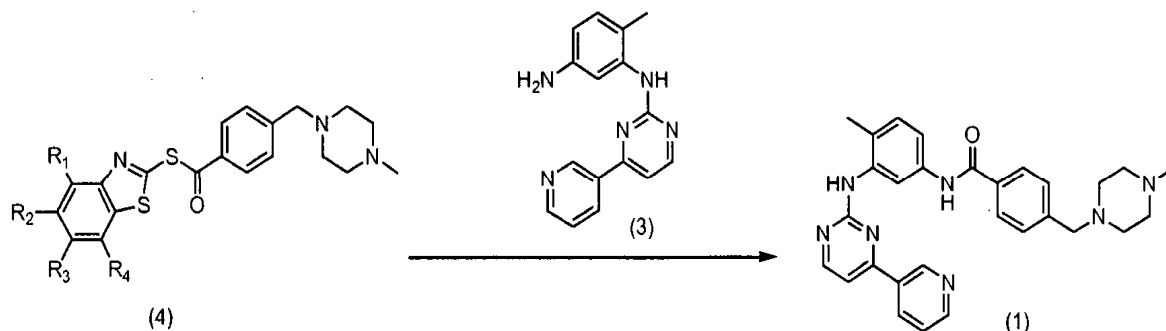
En la reacci3n anterior, el compuesto de f3rmula (6) puede usarse en una cantidad de 0,9-3,0 equivalentes, y preferentemente 1,1-1,3 equivalentes.

- 25 La temperatura de la reacci3n es 0~70 °C, y preferentemente 10~60 °C.

El compuesto intermedio preparado representado por la f3rmula (4) puede usarse en el procedimiento siguiente sin purificaci3n adicional.

Etapla (b): Etapla de preparaci3n del compuesto de f3rmula (1) mediante reacci3n de amidaci3n

- 30 El compuesto de tio3ster de f3rmula (4) obtenido en la etapla (a) se hace reaccionar con N-(5-amino-2-metilfenil)-4-(3-piridil)-2-piridina-amina representada por la f3rmula (3) siguiente para preparar una base de imatinib representada por la f3rmula (1) siguiente:



en la que R_1 , R_2 , R_3 y R_4 se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno, grupo alquilo C_1 - C_6 , un grupo halógeno y un grupo nitro.

En una realización de la presente invención, R_1 , R_2 , R_3 y R_4 representan hidrógeno.

- 5 Ejemplo de un disolvente que se usa en la reacción de amidación anterior puede ser, en general, hidrocarburo alifático o aromático, hidrocarburo halogenado, éter, alcohol, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido y similares, que pueden usarse solos o en una mezcla. Preferentemente, el disolvente que se usa en la reacción de amidación puede ser uno o más seleccionado del grupo que consiste en acetona, tolueno, xileno, benceno, diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, metanol, etanol y mezclas de los mismos. Del modo más preferente, el disolvente puede ser tolueno o tetrahidrofurano.

En la reacción de amidación, el compuesto de fórmula (3) se usa en una cantidad de 0,1-3,0 equivalentes, preferentemente 0,5-2,0 equivalentes, y más preferentemente 0,7-1,0 equivalentes, y la temperatura de reacción es 10-120 °C, y más preferentemente 20-60 °C.

- 15 Mientras, aunque el compuesto preparado de fórmula (1), puede usarse en el procedimiento siguiente sin purificación, puede usarse en el procedimiento siguiente después de una purificación, si es necesario.

Ejemplos de un disolvente que se usa en el procedimiento de purificación incluyen, en general, hidrocarburo alifático o aromático, cetona, alcohol, tetrahidrofurano y similares, que pueden usarse solos o en una mezcla.

En una realización de la presente invención, el procedimiento de preparación puede comprender adicionalmente las etapas de:

- 20 (i) después de completar la reacción de la etapa (b), eliminar el disolvente de reacción para formar un concentrado;
- (ii) disolver el concentrado en agua y ajustar el pH de la solución a 8-14;
- (iii) después del ajuste de pH de la etapa (ii), eliminar impurezas de la capa orgánica usando un disolvente orgánico;
- 25 (iv) añadir agua a la capa orgánica y ajustar el pH de la solución a 1-6;
- (v) después del ajuste de pH de la etapa (iv), eliminar impurezas de la capa acuosa usando un disolvente orgánico; y
- (vi) ajustar el pH de la capa acuosa a 8-14 para producir un sólido y filtrar el sólido.

- 30 En otra realización de la presente invención, el procedimiento de preparación puede comprender adicionalmente las etapas de:

- (i) después de completar la reacción de la etapa (b), eliminar el disolvente de reacción para formar un concentrado;
- (ii) disolver el concentrado en agua y ajustar el pH de la solución a 1-6;
- (iii) después del ajuste de pH de la etapa (ii), eliminar impurezas de la capa orgánica usando un disolvente orgánico;
- 35 (iv) después de la eliminación de impurezas de la etapa (iii), ajustar el pH de la solución a 8-14; y

(v) después del ajuste de pH de la etapa (iv), eliminar impurezas de la capa acuosa usando un disolvente orgánico.

5 En otra realización de la presente invención, cuando no se produce un sólido, el procedimiento de preparación puede comprender una etapa de concentración de la capa orgánica y de producción de un cristal a partir del concentrado usando uno o más disolventes seleccionados del grupo que consiste en agua, tetrahidrofurano, alcohol, hidrocarburo halogenado, alcoxi C₁-C₄-carbonilo, alcano C₁-C₄, cicloalcano C₃-C₆ y mezclas de los mismos.

Además, puede obtenerse imatinib de alta pureza a partir del compuesto de fórmula (1) o su sal mediante un procedimiento de purificación que comprende las etapas de:

- (i) filtrar el producto de reacción para obtener un producto sólido purificado;
- 10 (ii) disolver el producto sólido con ácido clorhídrico, eliminar impurezas de la solución usando un material orgánico, producir un producto sólido a partir de la solución de la que se han eliminado las impurezas usando una solución de hidróxido de sodio y, después, separar el producto sólido usando un material orgánico, obteniendo de este modo imatinib que tiene una pureza del 99,5 %;
- (iii) tratar el imatinib con ácido metanosulfónico para obtener una sal de imatinib; y
- 15 (iv) neutralizar la sal mesilato de imatinib y purificar la sal de imatinib neutralizada con un hidroácido e hidróxido de sodio, obteniendo de este modo imatinib de alta pureza que tiene una pureza del 99,5 % o superior.

Efectos ventajosos

20 La presente invención se refiere a un procedimiento de preparación de una base de imatinib novedoso, que puede llevarse a cabo en condiciones muy suaves con el fin de producir cantidades grandes de imatinib y sus diversas sales, particularmente una sal mesilato de imatinib que se usa como fármaco medicinal. Además, el procedimiento de la presente invención puede llevarse a cabo con un rendimiento alto mediante un procedimiento de purificación sencillo después de cada etapa.

25 Además, en el procedimiento de preparación de la base de imatinib de la invención, el compuesto de tioéster que se usa como intermedio es muy estable, a diferencia del intermedio que se usa en la tecnología de preparación convencional. En consecuencia, la producción de subproductos puede inhibirse mediante un procedimiento de purificación sencillo y, de este modo, se pueden obtener imatinib de alta pureza con una pureza alta del 99,5 % o superior y sus diversas sales.

30 Además, el agente de amidación que se usa en el presente documento es comercialmente muy estable y la selectividad del compuesto ácido 4-[(4-metil-1-piperazinil)metil]benzoico con respecto al ácido carboxílico es muy alta. Por lo tanto, el subproducto de agente de amidación que se produce después de completar la reacción puede eliminarse mediante un sencillo procedimiento de filtración

Breve descripción de las figuras

La FIG. 1 muestra los resultados del análisis por HPLC de ácido 4-[(4-metil-1-piperazinil)metil]benzoico (fórmula 2) preparado en el Ejemplo 1.

35 La FIG. 2 muestra los resultados del análisis por HPLC de benzoato de S-benzotrizol-2-il-4-[(4-metilpiperazin-1-il)metilo] (fórmula 4) preparado en el Ejemplo 2.

La FIG. 3 muestra los resultados del análisis por HPLC de (3-{4-[4-metil-piperazin-1-ilmetil]benzoil]-piperazin-1-ilmetil}- N-[4-metil-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-benzamida) (fórmula 1) preparada en el Ejemplo 3.

40 La FIG. 4 muestra los resultados del análisis por HPLC de (3-{4-[4-metil-piperazin-1-ilmetil]benzoil]-piperazin-1-ilmetil}- N-[4-metil-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-benzamida) (fórmula 1) preparada en el Ejemplo 4.

Descripción detallada de las realizaciones preferentes

A continuación, se describirá la presente invención. No obstante, los ejemplos y ejemplos de referencia siguientes se proporciona para un mejor entendimiento de la presente invención y el alcance de la presente invención no está limitado por estos ejemplos.

45 Ejemplo de Referencia 1: Condiciones de análisis por HPLC

Ejemplo de referencia 1-1: Procedimiento para analizar un compuesto de fórmula (2) preparado en el Ejemplo 1

El análisis del procedimiento de la presente invención se llevó a cabo en condiciones de análisis por HPLC que se muestran en la Tabla 1 siguiente.

[Tabla 1]

Condiciones de análisis por HPLC	
Columna	Columna Sunfire C18 5 µm 250 mm x 4,6 mm
Fase móvil A	Sal de sodio de ácido 1-butanosulfónico 20 mM + KH ₂ PO ₄ 10 mM, pH 2,5
Fase móvil B	Acetonitrilo
Gradiente	0 min -> 5 min fase móvil B 10 %, 5 min -> 20 min fase móvil B 35 %, 20 min -> 25 min fase móvil B 50 %, 25 min -> 40 min fase móvil B 50 %
Caudal	1,0 ml/min, detección UV a 230 nm
Temperatura de columna	60 °C

Ejemplo de referencia 1-2: Procedimiento para analizar compuestos diferentes al compuesto del Ejemplo 1

5 El análisis del procedimiento de la presente invención se llevó a cabo en condiciones de análisis por HPLC mostradas en la Tabla 2 siguiente.

[Tabla 2]

Condiciones de análisis por HPLC	
Columna	Symmetry C 18, 5 µm 3,9 x 150 mm
Fase móvil	Fase móvil A: una solución de 2,3 g de sal de sodio del ácido 1-octanosulfónico en 700 ml de agua + 300 ml de acetonitrilo + 1,0 ml de ácido fosfórico Fase móvil B: una solución de 2,3 g de sal de sodio del ácido 1-octanosulfónico en 100 ml de agua + 900 ml de acetonitrilo + 1,0 ml de ácido fosfórico
Gradiente	0 min -> 16 fase móvil A 98 %, 16->30 fase móvil A 50 %, 30->42 fase móvil A 98 %
Caudal	1,0 ml/min, detección UV a 267 nm
Temperatura de columna	35 °C

Ejemplo 1: Preparación de ácido 4-[(4-metil-1-piperazinil)metil]benzoico (fórmula (2))

10 Se añadieron 350 ml de etanol a 155 g (1,547 mol) de N-metilpiperazina. A temperatura ambiente (25 ± 3 °C), se añadieron 60 g (0,351 mol) de ácido 4-clorometilbenzoico y se agitó durante 6-7 horas. La reacción se analizó mediante HPLC, y después la solución de reacción se destiló a presión reducida para eliminar el etanol, y se añadieron 60 ml de 1-butanol. La mezcla se destiló azeotrópicamente a 70 ± 2 °C y se concentró para producir un sólido. Se añadieron 600 ml de 2-propanol y la mezcla se agitó a temperatura ambiente (25 ± 3 °C) durante 30 minutos, se agitó a reflujo durante 15 minutos y después se agitó a temperatura ambiente (25 ± 3 °C) durante 12 horas con enfriamiento lento. El producto precipitado se enfrió a 19 ± 3 °C, se agitó durante 1 hora y después se filtró. El filtrado se lavó con 50 ml de 2-propanol enfriado y se secó en un horno a 60 °C, obteniendo de este modo un compuesto blanco de fórmula (2) (60 g, rendimiento: 72 %, pureza: 95 % o superior).

Pureza HPLC: 99,123 % (impureza de desmetilo: 0,042 %, material de partida 0,42 %).

Cromatografía en capa fina: metanol-diclorometano (7:5), Fr: 0,2.

Ejemplo 2: Preparación de benzoato de S-benzotrizol-2-il-4-[(4-metilpiperazin-1-il)metilo] (fórmula (4))

20 En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se disolvió trifenilfosfina (2,39 g, 9,113 mmol) en tolueno (32 ml). A temperatura ambiente (25 ± 3 °C), se añadió disulfuro de 2,2'-dibenzotiazolilo (2,92 g, 8,792 mmol) y se agitó a temperatura ambiente (25 ± 3 °C) durante 20 minutos. A la solución de reacción, se añadió lentamente ácido 4-[(4-metil-1-piperazinil)metil]benzoico (2,0 g, 8,536 mmol) (generación de calor de aproximadamente 3 °C). Después, la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente (25 ± 3 °C) durante 3 horas y se analizó mediante HPLC. Después de completar la reacción, la temperatura de reacción se enfrió a 0 °C, y el precipitado producido se filtró y

después se lavó con 2 ml de tolueno enfriado, obteniendo de este modo 2,66 g de un compuesto cristalino blanco de fórmula (6) (2,66 g, rendimiento: 85 %).

Pureza HPLC: 99,93 %

Cromatografía en capa fina: metanol-diclorometano (7:5), Fr: 0,3.

5 **Ejemplo 3: Preparación de de (3-{4-[4-metil-piperazin-1-ilmetil]benzoil}-piperazin-1-ilmetil)-N-[4-metil-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-benzamida) (fórmula (1)).**

El compuesto de fórmula 4 obtenido en el Ejemplo 2 se disolvió en 30 ml de tolueno para formar una suspensión y se añadió gota a gota a temperatura ambiente (25 ± 3 °C) N-(5-amino-2-metilfenil)-4-(3-piridil)-2-piridina-amina (1,79 g, 6,487 mmol). La mezcla se agitó a 50 ± 5 °C durante 3-4 horas. La reacción se analizó mediante HPLC y después la solución de reacción se enfrió a 10~15 °C y se agitó durante 30 minutos. El sólido producido se filtró y se lavó dos veces con 3 ml de tolueno enfriado. Se añadieron 28 ml de agua al sólido filtrado y se añadieron lentamente gota a gota aproximadamente 9 ml de solución 3N de ácido clorhídrico con agitación a 25 °C para ajustar la solución sólida a un pH de 3-4. Después, el sólido se lavó tres veces con 36 ml de cloroformo. La capa acuosa se ajustó a un pH de 9-12 con aproximadamente 24 ml de solución acuosa 1N de hidróxido de sodio y se separó en capas mediante la adición de 36 ml de cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El concentrado se disolvió en 10 ml de acetato de etilo, se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos y se filtró. El sólido obtenido se secó a 60 °C, obteniéndose de este modo 2,89 g de imatinib (2,89 g, rendimiento: 80,15 %, pureza: 99,56 %).

Pureza HPLC: 99.75%.

20 Cromatografía en capa fina: metanol/diclorometano (1:9).

Fr: 0,2.

Ejemplo 4: Preparación de de (3-{4-[4-metil-piperazin-1-ilmetil]benzoil}-piperazin-1-ilmetil)-N-[4-metil-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-benzamida) (fórmula (1)).

25 En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se disolvió trifetilfosfina (4,98 g) de fórmula (6) en tolueno (74,0 ml). A temperatura ambiente (25 ± 5 °C), se añadió disulfuro de 2,2'-dibenzotiazolilo (6,08 g) de fórmula 5 y se agitó durante 20 minutos. A la solución de reacción, se añadió lentamente ácido 4-[(4-metil-1-piperazinil)metil]benzoico (4,16 g) de fórmula (2). A la misma temperatura, la mezcla se agitó durante 2-3 horas. Después de completar la reacción, se añadió lentamente un compuesto (3,74 g) de fórmula (3) a la solución de reacción y después la mezcla se calentó a 50 ± 5 °C, se agitó a esa temperatura durante 3-5 horas y después se agitó hasta que se enfrió a 25 °C. Después, la solución agitada se enfrió a $12,5 \pm 2,5$ °C y el sólido producido se filtró y se lavó con tolueno (7,2 g), obteniéndose de este modo un sólido amarillo claro.

35 Al sólido filtrado, se añadió un disolvente mixto de agua (83,2 g)/diclorometano (110,3 g) para formar una suspensión. La suspensión se ajustó a un pH de 3,5 usando ácido clorhídrico 3 N, se agitó durante 10 minutos y después se dejó en reposo. La capa orgánica separada se eliminó y el material insoluble de la capa intermedia se filtró a través de un papel junto con la capa acuosa. El capa acuosa se lavó con 2-butanol (67,1 g). La capa acuosa se preparó, se añadió diclorometano (110,3 g) y la mezcla se ajustó a un pH de 12 con solución 1 N de NaOH. Después, la solución se separó en capas y la capa orgánica se secó con Na_2SO_4 (4,16 g). El residuo se filtró y se concentró, obteniéndose de este modo un sólido amarillo claro.

40 El sólido obtenido se añadió a acetona (65,7 g) y se sometió a reflujo durante 30 minutos. El material sometido a reflujo se enfrió a 25 ± 5 °C, se filtró, se lavó con acetona (6,57 g) y se secó con aire caliente a 40 °C durante 3 horas, obteniéndose de este modo un sólido amarillo claro.

45 El sólido obtenido se disolvió en un disolvente mixto de diclorometano (27,6 g)/metanol (32,9 g) y después se filtró para eliminar impurezas. El filtrado se concentró y se volvió a concentrar con acetona (6,57 g). El concentrado se sometió a reflujo en acetona (65,7 g) durante 2 horas. El material sometido a reflujo se enfrió a 25 ± 5 °C, se filtró con acetona (6,57 g) y se secó con aire caliente a 40 °C durante 12 horas, obteniéndose de este modo una base de imatinib (4,01 g, 62,5 % rendimiento, pureza HPLC: 99,91 %) como un sólido amarillo sólido.

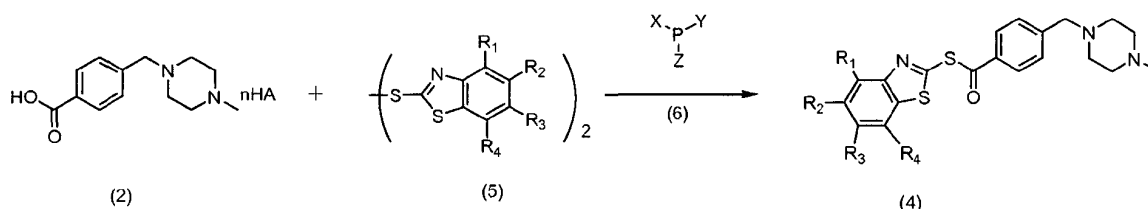
Cromatografía en capa fina: metanol/diclorometano (1:9). Fr: 0,2.

Como puede observarse en la FIG. 4, el compuesto de fórmula (1) tiene una alta pureza HPLC del 99,91 % (véase la FIG. 4).

50 Las realizaciones descritas anteriormente se consideran ilustrativas en todos los aspectos y no restrictivas.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento de preparación de un compuesto de tioéster que comprende una etapa de hacer reaccionar un compuesto de ácido 4-[(4-metil-1-piperazinil)metil]benzoico representado por la fórmula (2) siguiente con un derivado de disulfuro de 2,2'-dibenzotiazolilo representado por la fórmula (5) siguiente en un disolvente de reacción seleccionado del grupo que consiste en tetrahidrofurano, hidrocarburo halogenado, hidrocarburo aromático y mezclas de los mismos, en presencia de un derivado de fosfina representado por la fórmula (6) siguiente para preparar de este modo un compuesto de tioéster representado por la fórmula (4) siguiente:



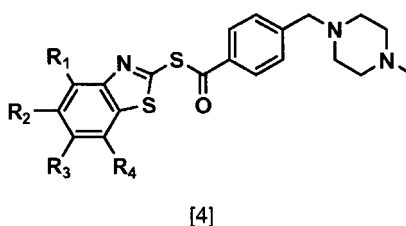
en la que HA representa un ácido;

10 n es 0, 1 o 2;

R₁, R₂, R₃ y R₄ representa hidrógeno; y

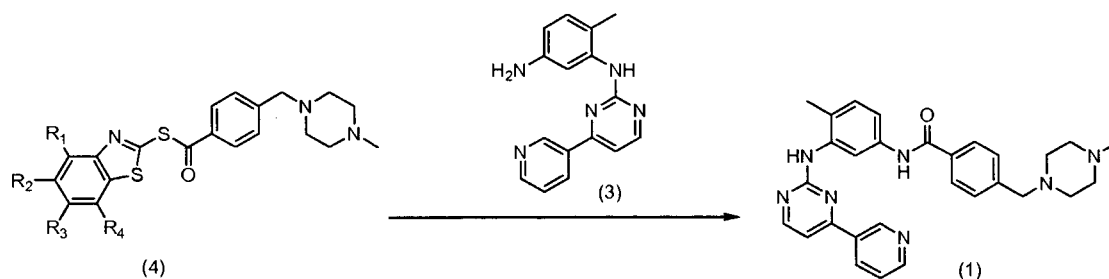
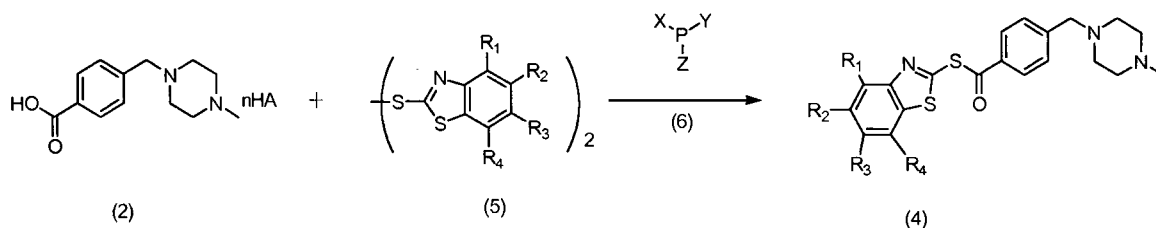
X, Y y Z representan un grupo fenilo.

2. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el disolvente de reacción se selecciona del grupo que consiste en tolueno, xileno, benceno, diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono y mezclas de los mismos.
- 15 3. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que la reacción de la etapa se lleva a cabo durante 2-4 horas, preferentemente durante 3 horas.
4. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el derivado de disulfuro de 2,2'-dibenzotiazolilo representado por la fórmula (5) se usa en una cantidad de 0,1-4,0 equivalentes.
5. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que la reacción de la etapa se lleva a cabo a una temperatura de entre 10 °C y 60 °C.
- 20 6. Un compuesto de tioéster representado por la fórmula (4) siguiente preparado mediante el procedimiento según la reivindicación 1:



en la que R₁, R₂, R₃ y R₄ representan hidrógeno.

- 25 7. Un procedimiento de preparación de una base de imatinib que comprende las etapas de:
- (a) hacer reaccionar un compuesto de ácido 4-[(4-metil-1-piperazinil)metil]benzoico representado por la fórmula (2) siguiente con un derivado de disulfuro de 2,2'-dibenzotiazolilo representado por la fórmula (5) siguiente en un disolvente de reacción seleccionado del grupo que consiste en tetrahidrofurano, hidrocarburo halogenado, hidrocarburo aromático y mezclas de los mismos, en presencia de un derivado de fosfina representado por la fórmula (6) siguiente para preparar de este modo un compuesto de tioéster representado por la fórmula (4) siguiente; y
- 30 (b) hacer reaccionar el compuesto de tioéster representado por la fórmula (4) siguiente preparado en la etapa (a) con N-(5-amino-2-metilfenil)-4-(3-piridil)-2-piridina-amina representada por la fórmula (3) siguiente en un disolvente de reacción seleccionado del grupo que consiste en tetrahidrofurano, hidrocarburo halogenado, hidrocarburo aromático y mezclas de los mismos, preparándose de este modo una base de imatinib representada por la fórmula (1) siguiente:
- 35



en la que HA representa un ácido;

n es 0, 1 o 2;

R₁, R₂, R₃ y R₄ representan hidrógeno; y

5 X, Y y Z representan un grupo fenilo.

8. El procedimiento de la reivindicación 7, en el que el disolvente de reacción se selecciona del grupo que consiste en tolueno, xileno, benceno, diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono y mezclas de los mismos.

9. El procedimiento de la reivindicación 7, en el que la reacción de la etapa (a) se lleva a cabo durante 2-4 horas.

10. El procedimiento de la reivindicación 9, en el que la reacción de la etapa (a) se lleva a cabo durante 3 horas.

10 11. El procedimiento de la reivindicación 7, en el que el derivado de disulfuro de 2,2'-dibenzotiazolilo representado por la fórmula (5) en la etapa (a) se usa en una cantidad de 0,1-4,0 equivalentes.

12. El procedimiento de la reivindicación 7, en el que la reacción de la etapa (a) se lleva a cabo a una temperatura de entre 10 °C y 60 °C.

15 13. El procedimiento de la reivindicación 7, en el que el N-(5-amino-2-metilfenil)-4-(3-piridil)-2-piridina-amina representada por la fórmula (3) se usa en la etapa (b) en una cantidad de 0,1-3,0 equivalentes.

14. El procedimiento de la reivindicación 7, en el que la reacción de la etapa (b) se lleva a cabo a una temperatura de entre 20 °C y 60 °C.

15. El procedimiento de la reivindicación 7, que comprende adicionalmente las etapas de:

20 (i) después de completar la reacción de la etapa (b), eliminar el disolvente de reacción para formar un concentrado;

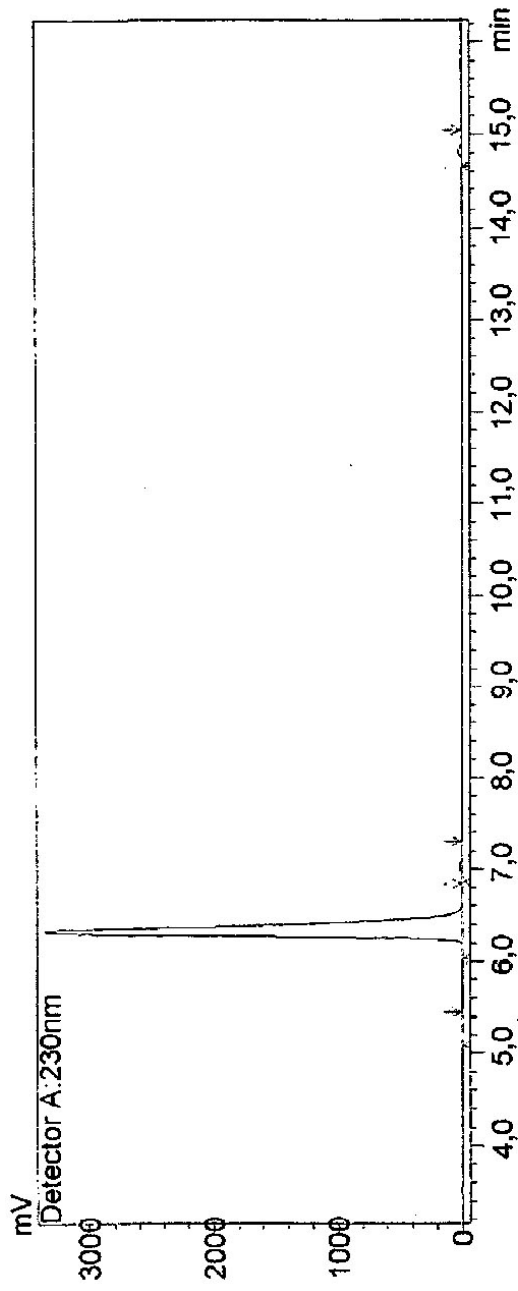
(ii) disolver el concentrado en agua y ajustar el pH de la solución a 1-6;

(iii) después del ajuste del pH de la etapa (ii), eliminar impurezas de la capa orgánica usando un disolvente orgánico;

(iv) después de la eliminación de las impurezas de la etapa (iii), ajustar el pH de la solución a 8-14; y

25 (v) después del ajuste del pH de la etapa (iv), producir un sólido o eliminar la capa acuosa usando un disolvente orgánico.

<romatograma>



Detector A Ch1 230nm

Pico N°	Tiempo de ret.	Area	Altura	Area %	Altura %
1	5,233	10496	1782	0,040	0,052
2	6,321	25708128	3365897	99,123	98,901
3	7,019	106283	14366	0,410	0,422
4	14,818	110559	21252	0,426	0,624
Total		25935465	3403296	100,000	100,000

Fig.1

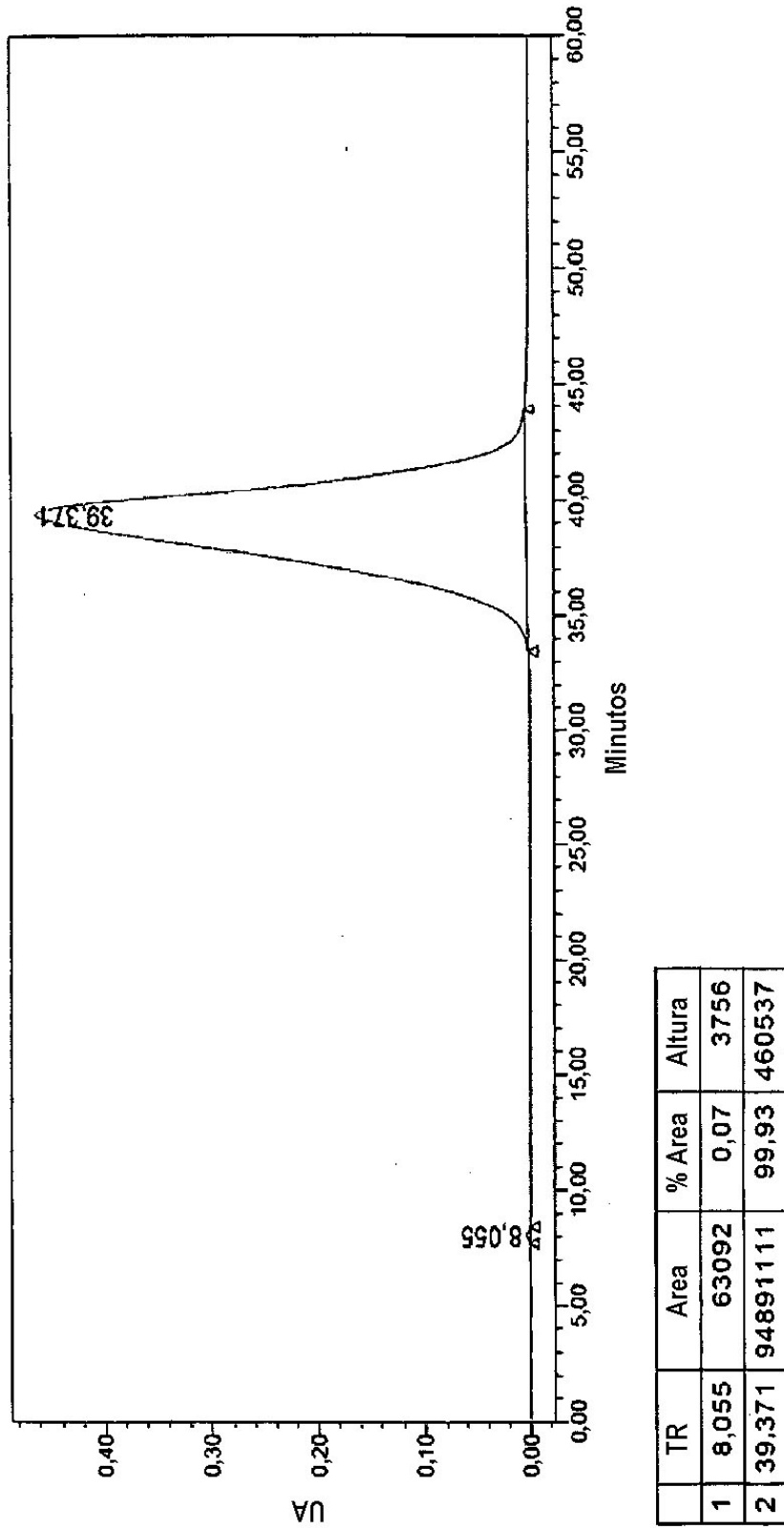
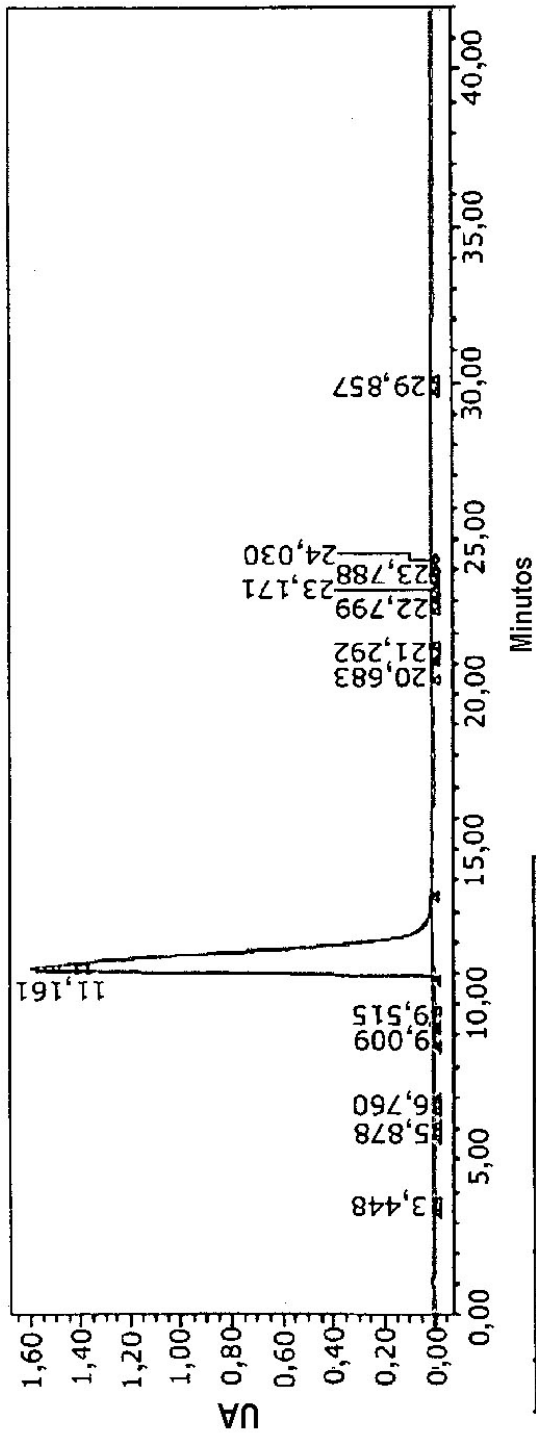
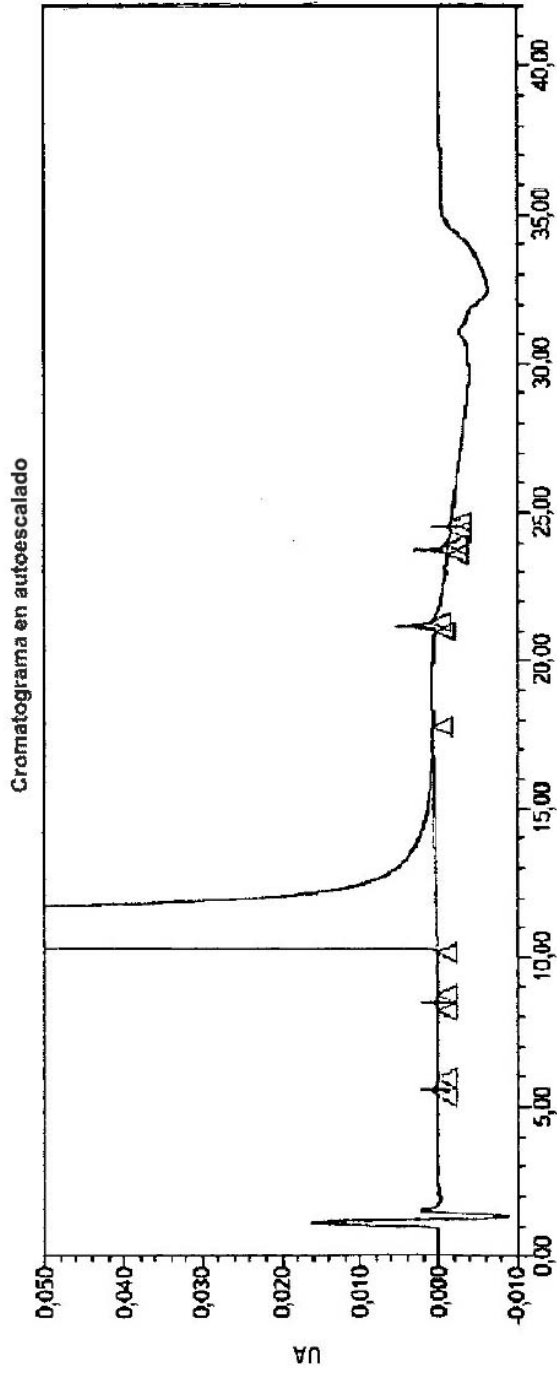


Fig.2



	TR	Area	% Area	Altura
1	3,448	31633	0,05	3958
2	5,878	4103	0,01	372
3	6,760	5044	0,01	434
4	9,009	4274	0,01	280
5	9,515	4742	0,01	272
6	11,161	67444461	99,75	1595613
7	20,683	5240	0,01	297
8	21,292	23285	0,03	2660
9	22,799	5544	0,01	732
10	23,171	6114	0,01	842
11	23,788	45768	0,07	5858
12	24,030	27360	0,04	3202
13	29,857	7200	0,01	812

Fig.3



Resultados de los picos

Nombre	TR	Area	% Area	Factor de simetría	Cola USP	Recuento de placa USP
1	5,530	7415	0,01			
2	8,453	3973	0,01			
3	10,552	63007027	99,91			
4	21,173	21877	0,03			
5	23,747	17600	0,03			
6	24,523	3533	0,01			

Fig.4