

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 492 645**

51 Int. Cl.:

C07D 239/94 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.07.2007 E 07827518 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.06.2014 EP 2162444**

54 Título: **Un procedimiento mejorado para la preparación de hidrocloruro de erlotinib**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
10.09.2014

73 Titular/es:

**HETERO DRUGS LIMITED (100.0%)
Hetero House 8-3-166/7/1 Erragadda
Hyderabad 500 018 Andhrapradesh, IN**

72 Inventor/es:

**PARTHASARADHI REDDY, BANDI;
RATHNAKAR REDDY, KURA;
RAJI REDDY, RAPOLU;
MURALIDHARA REDDY, DASARI y
SRINIVASA RAO, THUNGATHURTHY**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 492 645 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

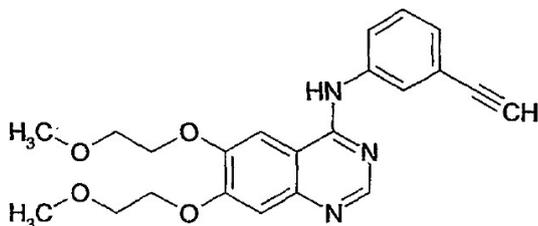
Un procedimiento mejorado para la preparación de hidrocloreto de erlotinib

Campo de la invención

5 La presente invención proporciona un procedimiento mejorado y comercialmente viable para la preparación de erlotinib sustancialmente libre de impureza N-metoxietílica, a saber N-[(3-etinilfenil)-(2-metoxietil)]-6,7-bis(2-metoxietoxi)-4-quinazolinamina, y sus sales por adición de ácido farmacéuticamente aceptables con alta pureza y con alto rendimiento.

Antecedentes de la invención

10 La Patente de EE. UU. N° 5.747.498 divulga derivados de 4-(fenilamino sustituido)quinazolina, procedimientos para su preparación, composiciones farmacéuticas en las que están presentes y un método de uso de los mismos. Estos compuestos son inhibidores de tirosina cinasa que son útiles en el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas, tales como cánceres, en mamíferos. Entre ellos, el hidrocloreto de erlotinib, químicamente hidrocloreto de N-(3-etinilfenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)-4-quinazolinamina, es un inhibidor selectivo de la familia erbB de proteína tirosina cinasas oncogénicas y protooncogénicas, tales como receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR, por sus siglas en inglés), y es útil para el tratamiento de trastornos proliferativos, tales como cánceres, particularmente cáncer pulmonar no microcítico, cáncer pancreático, cáncer ovárico, cáncer de mama, glioma, cáncer de cabeza o cáncer de cuello. El erlotinib se representa mediante la siguiente estructura:



20 Diversos procedimientos para la preparación de erlotinib y compuestos relacionados se divulgaron en la Patente de EE. UU. N° 5.747.498, la Solicitud de Patente Europea N° 1044969 A2, la Publicación PCT N° WO 01/34574 A1 y la Publicación de Patente PCT N° WO 2007/060691 A2.

25 Como para el procedimiento descrito en la Patente de EE. UU. N° 5.747.498 (en lo sucesivo mencionada en la presente memoria como patente '498), el hidrocloreto de erlotinib se puede preparar mediante la reacción de 4-cloro-6,7-bis(2-metoxietoxi)-quinazolina, obtenida mediante la reacción de 6,7-bis(2-metoxietoxi)-quinazolina con cloruro de oxalilo en un sistema disolvente que contiene cloroformo y dimetilformamida, con 3-etinilanilina o su sal de hidrocloreto en un disolvente tal como un alcohol (C₁-C₆), dimetilformamida, N-metilpirrolidin-2-ona, cloroformo, acetonitrilo, tetrahydrofurano, 1,4-dioxano, piridina u otro disolvente aprótico, preferiblemente alcohol isopropílico, en presencia o ausencia de una base, preferiblemente un carbonato o hidróxido de metal alcalino o alcalinotérreo o una base de amina terciaria, tal como piridina, 2,6-lutidina, colidina, N-metilmorfolina, trietilamina, 4-dimetilaminopiridina o N,N-dimetilanilina; a una temperatura de aproximadamente ambiente a aproximadamente la temperatura de reflujo del disolvente, preferiblemente de aproximadamente 35°C a aproximadamente reflujo; bajo una atmósfera inerte tal como nitrógeno seco. El hidrocloreto de erlotinib bruto (residuo) obtenido se basifica a continuación con NaHCO₃ acuoso saturado en presencia de metanol y cloroformo seguido por cromatografía de desarrollo rápido sobre sílice usando acetona al 30% en hexano para proporcionar la base libre de erlotinib, que se trata adicionalmente con ácido clorhídrico en presencia de éter dietílico y cloroformo para dar hidrocloreto de erlotinib.

35 El hidrocloreto de erlotinib obtenido mediante el procedimiento descrito en la patente '498 no es satisfactorio desde el punto de vista de la pureza. El rendimiento de hidrocloreto de erlotinib obtenido según el procedimiento descrito en la patente '498 es muy pobre y el procedimiento implica purificaciones cromatográficas en columna. Los métodos que implican purificaciones cromatográficas en columna no se pueden usar para operaciones a gran escala, haciendo de ese modo el procedimiento comercialmente inviable.

45 Según la Patente Europea N° 1044969, se prepara hidrocloreto de erlotinib, bien (i) haciendo reaccionar monohidrocloreto de 6,7-bis(2-metoxietoxi)-N-[3-[(trimetilsilil)etil]fenil]-4-quinazolinamina, obtenido mediante la reacción de 4-cloro-6,7-bis(2-metoxietoxi)quinazolina con una solución de 3-[(trimetilsilil)etil]anilina en 2-propanol a reflujo, con fluoruro de tetra-n-butilamonio en un disolvente aprótico tal como tetrahydrofurano, éter dietílico, dimetoxietano, tolueno, diclorometano y cloroformo, y a continuación tratando la masa de reacción con ácido clorhídrico concentrado en 2-propanol; o bien (ii) haciendo reaccionar 4-[3-[[6,7-bis(2-metoxietoxi)-4-quinazolinil]amino]fenil]-2-metil-3-butin-2-ol o su sal de monohidrocloreto, obtenidos mediante la reacción de 4-cloro-6,7-bis(2-metoxietoxi)quinazolina con 4-(3-aminofenil)-2-metil-3-butin-2-ol en acetonitrilo a reflujo, con un hidróxido de metal alcalino o metal alcalinotérreo tal como hidróxido sódico, hidróxido de litio, hidróxido de cesio,

hidróxido cálcico, hidróxido magnésico e hidróxido potásico, en un disolvente alcohólico tal como 1-butanol, 2-butanol y 2-propanol, y a continuación tratando la masa de reacción con ácido clorhídrico concentrado en un disolvente alcohólico.

5 Las rutas sintéticas de hidrocloreto de erlotinib que se describen en la Patente Europea N° 1044969 implican procedimientos prolongados y materias primas costosas, y los rendimientos obtenidos en estas rutas no son satisfactorios, haciendo así los procedimientos comercialmente inviables.

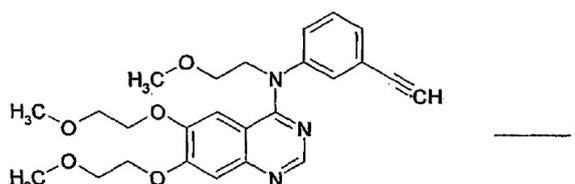
La Publicación de Patente PCT N° WO 99/55683 divulga formas polimórficas de anhídrido e hidrato de mesilato de erlotinib, su método de preparación y composiciones farmacéuticas que contienen las mismas.

10 La Publicación de Patente PCT N° WO 01/34574 A1 describe un procedimiento para la preparación de hidrocloreto de erlotinib en la forma polimórfica cristalina B, que comprende: a) hacer reaccionar 4-cloro-6,7-bis(2-metoxietoxi)quinazolina, obtenida mediante la reacción de 4-hidroxi-6,7-bis(2-metoxietoxi)quinazolina con cloruro de tionilo en una mezcla de disolventes de cloruro de metileno y dimetilformamida, con 3-etinilanilina, preparada mediante la reacción de 4-(3-aminofenil)-2-metil-3-butin-2-ol con una suspensión de hidróxido sódico (o hidróxido potásico, o una combinación) en tolueno con calentamiento, para dar hidrocloreto de N-(3-etinilfenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)-4-quinazolinamina; b) recrystalizando el hidrocloreto de N-(3-etinilfenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)-4-quinazolinamina, en un disolvente que comprende alcohol y agua, en la forma polimórfica B.

20 La Publicación de Patente PCT N° WO 2007/060691 A2 describe un procedimiento mejorado para la preparación de hidrocloreto de erlotinib, que comprende: i) hacer reaccionar 6,7-dimetoxi-4-(3H)-quinazolinona con ácido bromhídrico acuoso o hidrocloreto de piridina a temperatura elevada para obtener una sal de hidrobromuro o hidrocloreto de 6,7-dihidroxi-4-(3H)-quinazolinona que con la neutralización con una base da 6,7-dihidroxi-4-(3H)-quinazolinona; ii) acilar el compuesto dihidroxilado usando un agente acilante a una temperatura en el intervalo de 20-150°C y en presencia de un catalizador para dar 6,7-diacetoxi-4-(3H)-quinazolinona; iii) hacer reaccionar el compuesto diacetoxilado con cloruro de oxalilo a una temperatura de 10-100°C para dar 4-cloro-6,7-diacetoxi-quinazolinona; iv) condensar la masa de reacción que contiene el compuesto clorado con 3-etinilanilina en un disolvente orgánico seleccionado de cloroformo, cloruro de metileno, acetonitrilo, alcohol isopropílico, tolueno, tetrahidrofurano, dioxano, ciclohexano y dimetilformamida, a una temperatura de 10-100°C para dar hidrocloreto de N-(3-etinilfenil)-6,7-diacetoxi-4-quinazolinamina que con tratamiento adicional con una base tal como hidróxido sódico o potásico acuoso o solución acuosa de amoníaco en alcoholes a una temperatura de 20-60°C da N-(3-etinilfenil)-6,7-dihidroxi-4-quinazolinamina; v) hacer reaccionar la N-(3-etinilfenil)-6,7-dihidroxi-4-quinazolinamina con 2-halo-etilmetil-éter en presencia de una base a una temperatura de 25-100°C para dar base de erlotinib bruta; vi) recrystalizar la base de erlotinib bruta en diferentes disolventes como acetato de etilo, acetonitrilo, alcohol isopropílico, metanol, etanol, acetona, metil-etil-cetona, agua o una mezcla de los mismos para dar base de erlotinib pura; vii) hacer reaccionar la base de erlotinib pura disolviendo o suspendiendo en un disolvente orgánico o agua o una mezcla de los mismos con ácido clorhídrico acuoso o cloruro de hidrógeno gaseoso disuelto en un disolvente orgánico seleccionado de cloroformo, tolueno, etanol, metanol, alcohol isopropílico, acetona, metil-etil-cetona, acetonitrilo, acetato de etilo, dimetilformamida, éter dimetilico, éter dietílico y tetrahidrofurano para dar hidrocloreto de erlotinib.

La ruta sintética del hidrocloreto de erlotinib descrita en la Publicación de Patente PCT N° WO 2007/060691 A2 implica un procedimiento prolongado, y los rendimientos obtenidos en esta ruta son muy bajos.

40 El erlotinib obtenido mediante los procedimientos descritos en la técnica no es satisfactorio desde el punto de vista de la pureza. Los presentes inventores han repetido los procedimientos sintéticos del erlotinib que se describen en la técnica anterior mencionada previamente y encontraron que se obtenían cantidades relativamente grandes de impurezas junto con el erlotinib. Entre estas impurezas, se identificó y se aisló la impureza N-metoxietilica, a saber N-[(3-etinilfenil)-(2-metoxietil))-6,7-bis(2-metoxietoxi)-4-quinazolinamina, de fórmula I:



45 En un experimento específico, se ha encontrado que el erlotinib preparado mediante los procedimientos anteriores contenía aproximadamente por encima de 0,15% de la impureza N-metoxietilica con un tiempo de retención relativo (TRR) de aproximadamente 1,1 medido mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC, por sus siglas en inglés), que podría no ser eliminada por recrystalización, de ahí que el único modo de purificar el erlotinib fuera mediante cromatografía en columna.

50 Sin embargo, todavía sigue existiendo una necesidad de un procedimiento mejorado y comercialmente viable para preparar hidrocloreto de erlotinib puro que resuelva los susodichos problemas asociados con los procedimientos

descritos en la técnica anterior, que sea adecuado para la preparación a gran escala, por lo que se refiere a la simplicidad, el rendimiento químico y la pureza del producto.

5 Se lleva a cabo una experimentación intensiva por los presentes inventores para encontrar el modo de eliminar esta impureza N-metoxietílica. Como resultado, se ha encontrado que la impureza N-metoxietílica formada en la preparación de hidrocloreto de erlotinib se puede reducir o evitar aislando hidrocloreto de erlotinib de un medio disolvente que comprende dimetilsulfóxido y un disolvente alcohólico con alta pureza y alto rendimiento.

10 El objetivo de la presente invención es proporcionar un procedimiento mejorado y comercialmente viable para la preparación de erlotinib sustancialmente libre de impureza N-metoxietílica, a saber N-[(3-etinilfenil)-(2-metoxietil)]-6,7-bis(2-metoxietoxi)-4-quinazolinamina, y sus sales por adición de ácido farmacéuticamente aceptables con alta pureza y con alto rendimiento.

Descripción detallada de la invención

15 Según un aspecto de la presente invención, se proporciona un procedimiento para la preparación de erlotinib sustancialmente libre de impureza N-metoxietílica, a saber N-[(3-etinilfenil)-(2-metoxietil)]-6,7-bis(2-metoxietoxi)-4-quinazolinamina, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, que comprende aislar erlotinib o una sal farmacéuticamente aceptable de erlotinib de un medio disolvente que comprende dimetilsulfóxido y un disolvente alcohólico.

Un disolvente alcohólico preferible es metanol, etanol, isopropanol, terc-butanol, alcohol amílico, alcohol isoamílico, alcohol terc-amílico, o una mezcla de los mismos, un disolvente alcohólico más preferible es metanol o etanol, y el disolvente alcohólico más preferible es el metanol.

20 El procedimiento de la invención se puede llevar a cabo a) haciendo reaccionar 4-cloro-6,7-bis-(2-metoxietoxi)-quinazolina con 3-etinilanilina o su sal de hidrocloreto en un medio disolvente que comprende dimetilsulfóxido y un disolvente alcohólico en presencia o ausencia de una base; y b) aislando erlotinib como base libre o una sal por adición de ácido farmacéuticamente aceptable sustancialmente libre de impureza N-metoxietílica.

25 La etapa de reacción (a) se puede llevar a cabo a entre 60°C y la temperatura de reflujo del medio disolvente usado, preferiblemente se lleva a cabo entre 65°C y la temperatura de reflujo del medio disolvente usado, y más preferiblemente se lleva a cabo entre 70°C y la temperatura de reflujo del medio disolvente usado.

Según se usa en la presente memoria, "temperatura de reflujo" significa la temperatura a la que el disolvente o el sistema disolvente refluye o hierbe a presión atmosférica.

30 La base libre de erlotinib sustancialmente libre de impureza N-metoxietílica se obtiene como un producto cuando la reacción se lleva a cabo en presencia de una base en la etapa (a) seguido por el aislamiento del compuesto obtenido en la etapa (b).

Preferiblemente, la base usada en la etapa (a) es un carbonato o hidróxido de metal alcalino o alcalinotérreo o una base de amina terciaria, tal como piridina, 2,6-lutidina, colidina, N-metil morfolina, trietilamina, 4-dimetilaminopiridina o N,N-dimetilanilina.

35 Preferiblemente, la reacción de la etapa (a) se lleva a cabo en ausencia de una base. El hidrocloreto de erlotinib sustancialmente libre de impureza N-metoxietílica se obtiene como un producto cuando la reacción se lleva a cabo en ausencia de una base en la etapa (a) seguido por aislamiento del compuesto obtenido en la etapa (b).

Si se requiere, la base libre de erlotinib o la sal de hidrocloreto obtenida en la etapa (a) se puede convertir en sales por adición de ácido farmacéuticamente aceptables mediante métodos convencionales.

40 El aislamiento de la base libre de erlotinib o una sal por adición de ácido farmacéuticamente aceptable de erlotinib sustancialmente libre de impureza N-metoxietílica en la etapa (b) se puede llevar a cabo mediante métodos habitualmente conocidos en la técnica tales como enfriamiento, retirada parcial del disolvente de la solución, adición de un disolvente de precipitación o una combinación de los mismos.

45 Las sales por adición de ácido farmacéuticamente aceptables de erlotinib se forman con ácidos orgánicos o inorgánicos apropiados mediante métodos conocidos en la técnica.

Sales por adición de ácido farmacéuticamente aceptables de erlotinib preferibles, pero sin limitación, se obtienen a partir de ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido metanosulfónico y ácido bencenosulfónico, y siendo una sal más preferible el hidrocloreto de erlotinib.

50 La 4-cloro-6,7-bis-(2-metoxietoxi)-quinazolina y la 3-etinilanilina usadas como materias primas se pueden obtener mediante procedimientos descritos en la técnica, por ejemplo mediante los procedimientos descritos en la Patente de EE. UU. N° 5.747.498.

El procedimiento de la invención también se puede llevar a cabo disolviendo base libre de erlotinib bruta en un

medio disolvente que comprende dimetilsulfóxido y un disolvente alcohólico para formar una solución transparente, añadiendo un ácido a la solución y recogiendo el sólido precipitado para obtener sal por adición de ácido de erlotinib farmacéuticamente aceptable sustancialmente libre de impureza N-metoxietílica.

5 La base libre de erlotinib bruta usada como materia prima se puede obtener mediante procedimientos descritos en la técnica, por ejemplo mediante los procedimientos descritos en la Patente de EE. UU. Nº 5.747.498.

La sal por adición de ácido farmacéuticamente aceptable de erlotinib precipitada sustancialmente libre de impureza N-metoxietílica se recoge mediante filtración o centrifugación.

10 El ácido usado en la reacción anterior es un ácido orgánico o inorgánico. Ácidos preferibles son ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido metanosulfónico y ácido bencenosulfónico, y un ácido más preferible es el ácido clorhídrico. El ácido clorhídrico usado puede estar en la forma de ácido clorhídrico acuoso o en la forma de cloruro de hidrógeno gaseoso o cloruro de hidrógeno disuelto en un disolvente orgánico. El disolvente orgánico usado para disolver cloruro de hidrógeno gaseoso o cloruro de hidrógeno se selecciona del grupo que consiste en etanol, metanol, alcohol isopropílico, acetato de etilo, éter dietílico, éter dimetílico y acetona.

15 El procedimiento de la invención también se puede llevar a cabo disolviendo o suspendiendo sal por adición de ácido farmacéuticamente aceptable de erlotinib bruta en un medio disolvente que comprende dimetilsulfóxido y un disolvente alcohólico y aislando la sal por adición de ácido farmacéuticamente aceptable de erlotinib sustancialmente libre de impureza N-metoxietílica.

20 La sal por adición de ácido farmacéuticamente aceptable de erlotinib bruta usada como materia prima se puede obtener mediante procedimientos descritos en la técnica, por ejemplo mediante los procedimientos descritos en la Patente de EE. UU. Nº 5.747.498.

El aislamiento de la sal por adición de ácido farmacéuticamente aceptable de erlotinib sustancialmente libre de impureza N-metoxietílica se puede llevar a cabo mediante métodos habitualmente conocidos en la técnica tales como enfriamiento, retirada parcial del disolvente de la solución, adición de disolvente de precipitación o una de sus combinaciones.

25 Un disolvente alcohólico preferible es metanol, etanol, isopropanol, terc-butanol, alcohol amílico, alcohol isoamílico, alcohol terc-amílico, o una de sus mezclas, un disolvente alcohólico más preferible es metanol o etanol; y el disolvente alcohólico más preferible es el metanol.

30 Sales por adición de ácido farmacéuticamente aceptables de erlotinib preferibles se obtienen a partir de ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido metanosulfónico y ácido bencenosulfónico, y siendo una sal más preferible el hidrocloreuro de erlotinib.

La pureza (medida mediante HPLC) del producto obtenido según la presente invención está preferiblemente aproximadamente por encima de 99,5%, más preferiblemente aproximadamente por encima de 99,7% y aún más preferiblemente aproximadamente por encima de 99,9%.

35 El término "erlotinib o sales por adición de ácido farmacéuticamente aceptables de erlotinib sustancialmente libres de impureza N-metoxietílica" se refiere al erlotinib o las sales por adición de ácido farmacéuticamente aceptables de erlotinib que tienen el contenido de impureza N-metoxietílica en menos de aproximadamente 0,1% en peso, preferiblemente menos de aproximadamente 0,05% en peso y aún más preferiblemente que no tienen trazas de la impureza N-metoxietílica.

40 Los términos "erlotinib bruto" o "hidrocloreuro de erlotinib bruto" en la memoria descriptiva se refieren a erlotinib o hidrocloreuro de erlotinib que tiene el contenido de la impureza N-metoxietílica en más de aproximadamente 0,1% en peso.

El método de HPLC usado en la memoria descriptiva se proporciona posteriormente:

Columna:	HYPERSIL BDS-C18. 150 x 4,6 mm 5 µm
Caudal:	1,0 ml/min.
45 Temperatura:	Ambiente
Detector:	247 nm
Fase móvil:	Sol-A: -TAMPÓN Sol-B: -AGUA:CH ₃ CN (5:95)
50 Tampón:	Disuélvanse 0,77 g de acetato amónico en 1.000 ml de agua destilada y ajústese el pH = 4,0 con ácido acético.

Preparación de la muestra: Sol-A:Sol-B (1:1)
 Concentración final: 0,5 mg/ml
 Tiempo de prueba: 45 min.
 Volumen de inyección: 20 µl

- 5 Los siguientes ejemplos se dan con el propósito de ilustrar la presente invención y no se deben considerar como una limitación del alcance o el espíritu de la invención.

Ejemplos de referencia

Ejemplo de referencia 1

10 Se recogen 6,7-bis(2-metoxi-etoxi)-quinazolona (68 g), cloroformo (1.360 ml) y dimetilformamida (7,5 ml) en un matraz de reacción a 25-30°C y se comienza la agitación. Se añade al contenido cloruro de oxalilo (120 ml) a 25-30°C lentamente durante 30 minutos, se calienta hasta reflujo durante 1 hora 30 minutos. El disolvente se destila a 55-60°C bajo vacío, se añade éter diisopropílico (560 ml), se enfría hasta 25-30°C y a continuación se agita durante 30 minutos. El compuesto se filtra y se lava con éter diisopropílico (100 ml). El compuesto se añade a cloroformo (1.000 ml), el cloroformo se lava dos veces con solución de NaHCO₃ al 8% (cada vez 680 ml) y la capa orgánica resultante se lava con agua (500 ml), la capa orgánica se lava sobre sulfato sódico y el disolvente se destila bajo vacío a 55-60°C. Se añade n-heptano al residuo y se agita durante 1 hora a 25-30°C. El material se filtra, se lava con n-heptano (100 ml) y a continuación el material se seca a 50°C bajo agitación para obtener 65 g de 4-cloro-6,7-bis-(2-metoxietoxi)-quinazolona.

Ejemplo de referencia 2

20 Etapa-I:

Se añaden 4-cloro-6,7-bis-(2-metoxietoxi)-quinazolona (63 g) y alcohol isopropílico (990 ml) a 3-etinilanilina (23,6 g) a 25-30°C bajo agitación, el contenido se calienta hasta reflujo y a continuación se somete a reflujo durante de 1 hora 30 minutos a 2 horas. La masa de reacción se enfría hasta 25-30°C y se agita durante 30 minutos. El material se filtra, se lava con alcohol isopropílico refrigerado (400 ml) seguido por n-hexano (300 ml) y a continuación el material se seca a 50-60°C bajo vacío durante 6 horas para dar 75 g de hidrocloreto de erlotinib bruto [pureza por HPLC: 97%; Contenido de impureza N-metoxietilílica: 0,24% (en un TRR de 1,14)].

Etapa-II:

30 Se recogen hidrocloreto de erlotinib bruto (37 g, obtenido en la etapa-I), agua (370 ml) y cloroformo (370 ml) en un matraz de reacción a 25-30°C y comienza la agitación. El contenido se calienta hasta 50-55°C, se añade solución de hidróxido sódico a 50-55°C y a continuación se agita durante 15 minutos a 50°C (no se observa una solución transparente). Se añaden cloroformo (200 ml) y metanol (60 ml) a la masa de reacción y se agita durante 15 minutos a 50°C (se observa una solución transparente). Las capas se separan a 50°C, la capa orgánica se lava con agua (200 ml) a 50°C y a continuación las capas orgánicas se combinan. Se añade metanol a la capa orgánica (60 ml), se seca sobre sulfato sódico y el disolvente total se destila bajo vacío a 50-55°C. Se añade n-heptano (300 ml) al residuo y se agita durante 30 minutos a 25-30°C. El material se filtra, se lava con n-heptano (70 ml) y a continuación el material se seca a 60-65°C bajo vacío durante 3 horas 30 minutos para dar 34 g de base libre de erlotinib [pureza por HPLC: 98,2%; Contenido de impureza N-metoxietilílica: 0,24% (en un TRR de 1,14)].

Etapa-III:

40 Se disuelve base libre de erlotinib (5 g, obtenida en la etapa-II) en cloroformo (200 ml) a 25-30°C para formar una solución transparente y a continuación se añade éter dietílico (50 ml). Se añade lentamente HCl de éter dietílico al 15% (5 ml) a la solución resultante a 25-30°C y se agita durante 30 minutos a 25-30°C. El material se filtra, se lava con una mezcla de éter dietílico (10 ml) y cloroformo (10 ml) y a continuación se seca a 60-65°C bajo vacío para dar 4,9 g de hidrocloreto de erlotinib [pureza por HPLC: 99,7%; Contenido de impureza N-metoxietilílica: 0,24% (en un TRR de 1,14)].

45 Ejemplos

Ejemplo 1

50 Se añaden 4-cloro-6,7-bis-(2-metoxietoxi)-quinazolona (50 g) y dimetilsulfóxido (250 ml) a metanol (500 ml) bajo agitación a 25-30°C, se añade 3-etinilanilina (20,5 g) a la mezcla de reacción a 25-30°C y a continuación el contenido se calienta hasta 85°C. La masa de reacción se agita durante 2 horas a 80-85°C, la masa se enfría hasta 25-30°C y a continuación se agita durante 1 hora. El material se filtra, se lava con una mezcla de dimetilsulfóxido (50 ml) y metanol (100 ml), y a continuación se seca a 60°C bajo vacío durante 4 horas para dar 60 g de hidrocloreto de erlotinib [pureza por HPLC: 99,65%; Contenido de impureza N-metoxietilílica: 0,09% (en un TRR de 1,14)].

Ejemplo 2

5 Se disuelve base libre de erlotinib bruta (10 g, pureza por HPLC: 98,2%; Contenido de impureza N-metoxietílica: 0,24%) en dimetilsulfóxido (50 ml) a 25-30°C, se añade a la solución HCl metanólico al 15% (100 ml) a 25-30°C mientras el pH de la masa se ajusta hasta 2 y a continuación se agita durante 30-40 minutos a 25-30°C. El material se filtra, se lava con una mezcla de dimetilsulfóxido (10 ml) y metanol (20 ml), y a continuación el material se seca a 60-65°C bajo vacío durante 5 horas para dar 8,9 g de hidrocloreto de erlotinib puro [pureza por HPLC: 99,92%; Contenido de impureza N-metoxietílica: 0,02% (en un TRR de 1,14)].

Ejemplo 3

10 Se suspende hidrocloreto de erlotinib bruto (20 g, pureza por HPLC: 99,7%; Contenido de impureza N-metoxietílica: 0,24%) en dimetilsulfóxido (225 ml) a 25-30°C y se calienta a 65-70°C (no se observa una solución transparente). Se añade metanol (475 ml) a la suspensión a 65-70°C, se agita durante 30 minutos a 70°C para formar una solución transparente, la solución se enfría gradualmente hasta 20°C y a continuación se agita durante 1 hora a 20-25°C. El material se filtra, se lava con una mezcla de dimetilsulfóxido (10 ml) y metanol (20 ml), y a continuación el material se seca a 60-65°C bajo vacío durante 5 horas para dar 16,8 g de hidrocloreto de erlotinib puro (pureza por HPLC: 99,95%; Contenido de impureza N-metoxietílica: No detectado).

15

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un procedimiento para la preparación de erlotinib sustancialmente libre de impureza N-metoxietílica, a saber N-[(3-etinilfenil)-(2-metoxietil)]-6,7-bis(2-metoxietoxi)-4-quinazolinamina, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, que comprende aislar erlotinib o una sal farmacéuticamente aceptable de erlotinib de un medio disolvente que comprende dimetilsulfóxido y un disolvente alcohólico.
2. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que el disolvente alcohólico es metanol, etanol, isopropanol, terc-butanol, alcohol amílico, alcohol isoamílico, alcohol terc-amílico, o una de sus mezclas.
3. El procedimiento según la reivindicación 2, en el que el disolvente alcohólico es metanol o etanol.
4. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que el procedimiento se lleva a cabo:
- 10 a) haciendo reaccionar 4-cloro-6,7-bis-(2-metoxietoxi)-quinazolina con 3-etinilanilina o su sal de hidrocioruro en un medio disolvente que comprende dimetilsulfóxido y un disolvente alcohólico en presencia o ausencia de una base; y
- b) aislando erlotinib como base libre o una sal por adición de ácido farmacéuticamente aceptable sustancialmente libre de impureza N-metoxietílica.
- 15 5. El procedimiento según la reivindicación 4, en el que la reacción en la etapa (a) se lleva a cabo entre 60°C y la temperatura de reflujo del medio disolvente usado.
6. El procedimiento según la reivindicación 4, en el que la reacción en la etapa (a) se lleva a cabo en ausencia de una base.
- 20 7. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que el procedimiento de la invención se lleva a cabo disolviendo base libre de erlotinib bruta en un medio disolvente que comprende dimetilsulfóxido y un disolvente alcohólico para formar una solución transparente, añadiendo un ácido a la solución y recogiendo el sólido precipitado para obtener sal por adición de ácido farmacéuticamente aceptable de erlotinib sustancialmente libre de impureza N-metoxietílica.
- 25 8. El procedimiento según la reivindicación 1, 4 o 7, en el que las sales por adición de ácido farmacéuticamente aceptables de erlotinib se obtienen a partir de ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido metanosulfónico y ácido bencenosulfónico.
9. El procedimiento según la reivindicación 8, en el que la sal por adición de ácido farmacéuticamente aceptable de erlotinib es hidrocioruro de erlotinib.
- 30 10. El procedimiento según la reivindicación 1, en donde el procedimiento se lleva a cabo disolviendo o suspendiendo sal por adición de ácido farmacéuticamente aceptable de erlotinib bruta en un medio disolvente que comprende dimetilsulfóxido y un disolvente alcohólico, y aislando sal por adición de ácido farmacéuticamente aceptable de erlotinib sustancialmente libre de impureza N-metoxietílica.
- 35 11. El procedimiento según la reivindicación 10, en el que el aislamiento de la sal por adición de ácido farmacéuticamente aceptable de erlotinib sustancialmente libre de impureza N-metoxietílica se lleva a cabo mediante enfriamiento, retirada parcial del disolvente de la solución, adición de disolvente de precipitación o una de sus combinaciones.