

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 563 211**

51 Int. Cl.:

**C07D 405/12** (2006.01)

**A61K 31/505** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.10.2004** **E 12155662 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.12.2015** **EP 2508521**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de compuestos de aminocrotonilo**

30 Prioridad:

**17.10.2003 DE 10349113**

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

**11.03.2016**

73 Titular/es:

**BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL  
GMBH (100.0%)  
Binger Strasse 173  
55216 Ingelheim am Rhein, DE**

72 Inventor/es:

**RALL, WERNER;  
KULINNA, CHRISTIAN;  
SCHNAUBELT, JUERGEN;  
SIEGER, PETER y  
SOYKA, RAINER**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**Observaciones :**

**Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

**ES 2 563 211 T3**

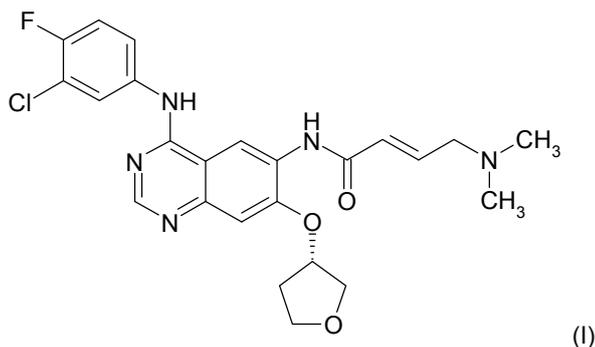
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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 para la preparación de compuestos de aminocrotonilo

La invención se refiere a un procedimiento mejorado para la preparación de dimaleato de 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-quinazolina, así como a dimaleato de 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-quinazolina y a su uso para la preparación de medicamentos.

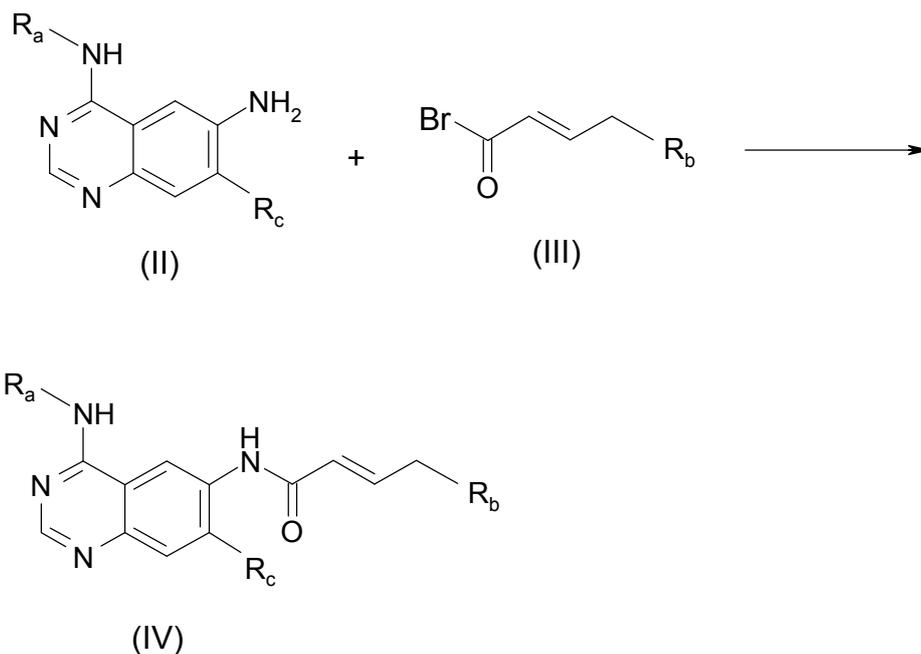
4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-quinazolina posee la siguiente estructura:



10 y es ya conocida por el documento WO 02/50043 en el que se describen compuestos con valiosas propiedades farmacológicas a las que pertenece, en particular, un efecto inhibitor sobre la transducción de señales inducida por tirosina-quinasas y un efecto inhibitor sobre la transducción de señales inducida por el receptor del factor de crecimiento epidermal (EGF-R). Por lo tanto, compuestos de este tipo son adecuados para el tratamiento de enfermedades, en particular para el tratamiento de enfermedades tumorales, de enfermedades de los pulmones y de las vías respiratorias y de enfermedades del tracto gastrointestinal y de los conductos biliares y de la vesícula biliar.

En el documento WO 02/50043 se da a conocer un procedimiento de preparación, en el que se preparan compuestos de aminocrotonilo (IV) tal como, por ejemplo, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-quinazolina en una reacción en un solo recipiente a partir del correspondiente eslabón de anilina (II), ácido bromocrotónico (III), cloruro de oxalilo y una amina secundaria (véase el Esquema 1).

Esquema 1:



En el caso de este procedimiento, el rendimiento ascendió a como máximo 50%. Además, la purificación se realizó, por norma general, mediante cromatografía en columna. Por lo tanto, el procedimiento no era adecuado para la preparación a escala técnica de 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-quinazolina. Además, el método tenía el inconveniente de que el ácido bromocrotónico no era comercialmente adquirible en grandes cantidades, y también el correspondiente éster metílico de ácido bromocrotónico sólo podía estar disponible en una pureza de aproximadamente el 80%. Estas circunstancias se oponen asimismo a la idoneidad de este procedimiento para la preparación técnica de 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-quinazolina.

A la vista de los inconvenientes antes descritos del procedimiento de preparación conocido, es misión de la presente invención poner a disposición un procedimiento que permita la preparación de dimaleato de 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-quinazolina, con empleo de materiales de partida fácilmente accesibles en una elevada pureza y sin una gran complejidad técnica. Este nuevo procedimiento debe ser adecuado también para la síntesis a escala técnica y, por consiguiente, para la aplicación comercial.

Este problema se resuelve mediante el procedimiento de acuerdo con la invención. Junto a la capacidad de realización técnica con elevados rendimientos, otras ventajas de la vía de síntesis de acuerdo con la invención son muy buenas purezas químicas y un bajo contenido en *cis*, inferior a 0,1%.

Conforme al procedimiento de acuerdo con la invención, el correspondiente compuesto de aminoarilo (V) se hace reaccionar con un ácido di-(alquil C<sub>1-4</sub>)-fosfonoacético, preferiblemente con ácido dietilfosfonoacético, en disolventes adecuados, después de la correspondiente activación, preferiblemente con 1,1-carbonildiimidazol, 1,1-carbonilditriazol o anhídrido de ácido propanofosónico, de acuerdo con el Esquema 2. Como disolventes pueden utilizarse, por ejemplo, tetrahidrofurano (THF), dimetilformamida (DMF) o acetato de etilo.

La activación puede realizarse según todas las posibilidades habituales para el enlace amida es decir, por ejemplo, con 1,1-carbonildiimidazol, 1,1-carbonilditriazol, DCC (N,N-diciclohexilcarbodiimida), EDC (N'-(dimetilaminopropil)-N-etilcarbodiimida), TBTU (tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio, tiazolidin-2-tionas, o por transformación en el correspondiente cloruro de ácido, por ejemplo con ayuda de cloruro de tionilo. Eventualmente, la activación se lleva a cabo con empleo de bases orgánicas tales como trietilamina o piridina, pudiéndose añadir adicionalmente DMAP (dimetilaminopiridina). Como disolventes entran en consideración DMF, THF, acetato de etilo, tolueno, hidrocarburos clorados o sus mezclas.

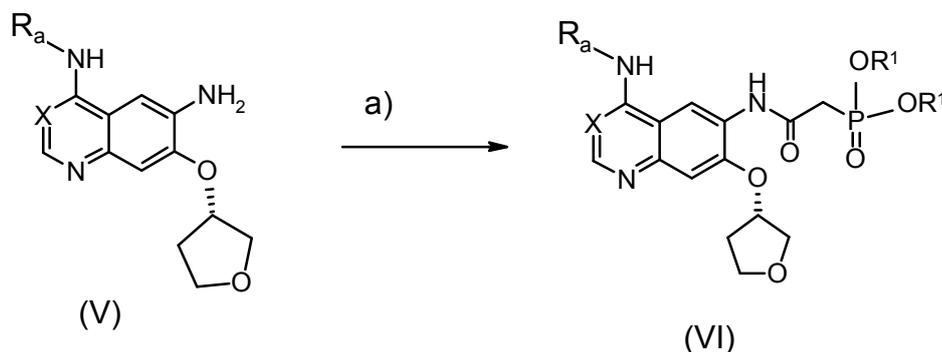
En las siguientes fórmulas, significan:

X un átomo de nitrógeno,

R<sub>a</sub> un grupo 3-cloro-4-fluorofenilo y

R<sup>1</sup> un grupo etilo.

Esquema 2:

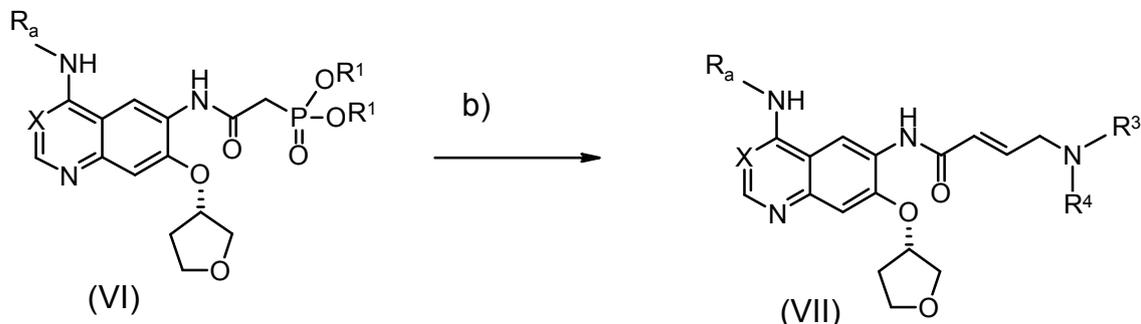


a) Ácido di-(alquil C<sub>1-4</sub>)-fosfonoacético, agente de activación

La arilamida (VI), obtenida de esta forma con un elevado rendimiento y elevada pureza, se hace reaccionar con el correspondiente 2-aminoacetaldehído con el empleo de bases orgánicas o inorgánicas adecuadas en el sentido de una reacción de Wittig-Horner-Emmons (Esquema 3). Esta reacción puede efectuarse directamente o después del aislamiento del compuesto (VI), por ejemplo por precipitación mediante la adición de, por ejemplo, *tert*-butilmetil-éter. A las bases adecuadas pertenecen, por ejemplo, DBU (1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno), hidróxido de sodio e hidróxido de potasio, siendo preferidos hidróxido de sodio e hidróxido de potasio, siendo particularmente preferido hidróxido de

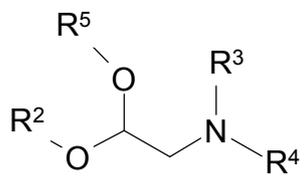
potasio. En lugar del aldehído también se puede utilizar un correspondiente equivalente, p. ej., un hidrato o acetal, del que se libera el aldehído (de antemano o *in situ*).

Esquema 3:



5 b) Aldehído, base, THF/agua

Como acetales se pueden emplear, por ejemplo, compuestos del siguiente tipo general:



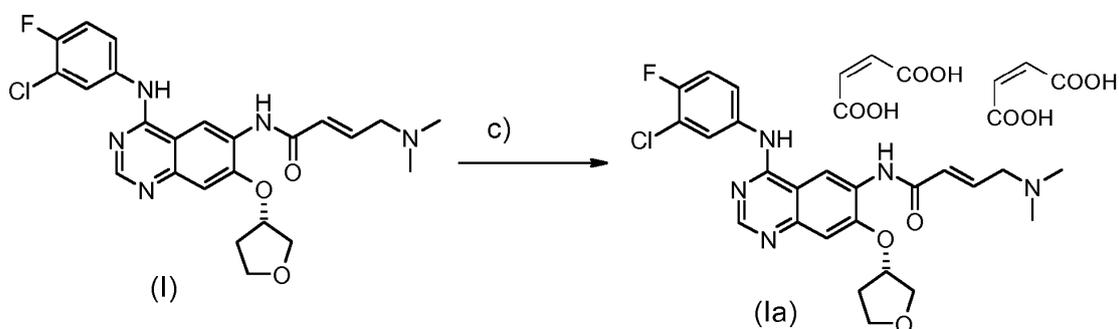
en los que

R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> significan en cada caso un grupo metilo y

10 R<sup>2</sup> y R<sup>5</sup> significan en cada caso un grupo etilo.

La 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-quinazolina de la fórmula (I) se puede transformar a continuación, según el Esquema 4, en su sal dimaleato de la fórmula estructural (Ia). Para ello, el compuesto (I) se disuelve en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, metanol, isopropanol, n-butanol o etanol, eventualmente bajo la adición de agua, preferiblemente etanol y, bajo calentamiento, se mezcla con ácido maleico cristalino o una disolución de ácido maleico. En el caso de utilizar etanol como disolvente se trabaja preferiblemente a una temperatura entre 60 y 75 °C utilizando disolución etanólica de anhídrido maleico. Las condiciones de reacción se eligen preferiblemente de manera que la sal deseada se separa por cristalización lo más rápidamente posible. Preferiblemente, se utilizan aprox. 2 equivalentes de ácido maleico. Después de iniciada la cristalización, se enfría hasta la temperatura ambiente, se continúa agitando y se separa el cristalizado consistente en el compuesto (Ia).

Esquema 4:



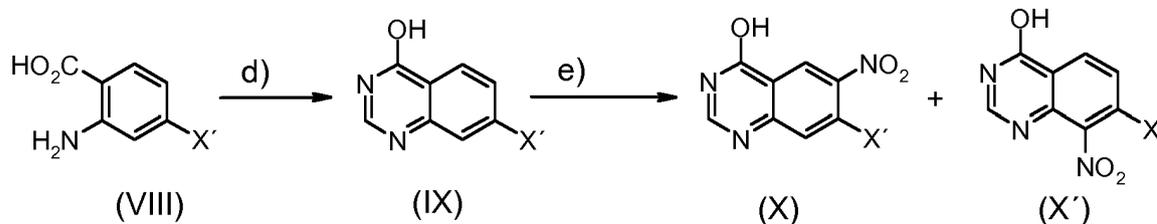
c) Ácido maleico, etanol

25 El compuesto de partida de la fórmula (V) puede prepararse, por ejemplo, como sigue, según procedimientos en sí conocidos por la bibliografía:

Para la preparación del compuesto (V) con X = N se procede como sigue:

Partiendo de ácido 4-cloro-antranílico (VII; X' = Cl) adquirible en el comercio se obtiene, por reacción con acetato de formamidina, la quinazolinona (IX) que, a continuación, se nitra utilizando ácido sulfúrico y ácido nítrico concentrado (Esquema 5b). Alternativamente, también se puede partir de ácido 4-fluoro-antranílico.

5 Esquema 5b:



a: X' = Cl

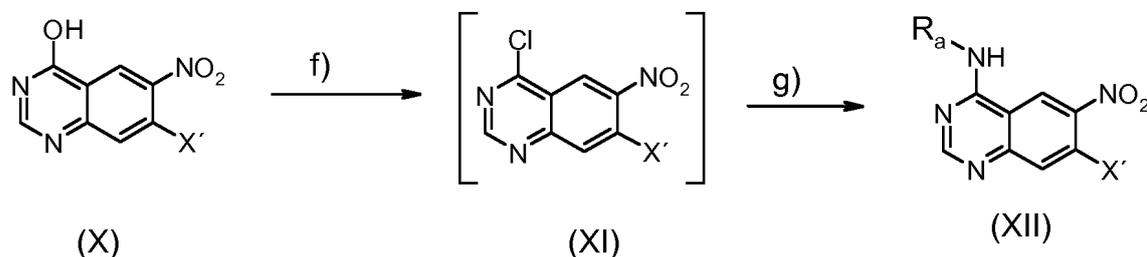
b: X' = F

d) acetato de formamididina

10 e) H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, HNO<sub>3</sub> conc.

El regioisómero (X) deseado de los productos de nitración, así obtenidos, se clora luego y el producto de cloración (XI) se hace reaccionar *in situ* con la correspondiente amina (Esquema 6).

Esquema 6:

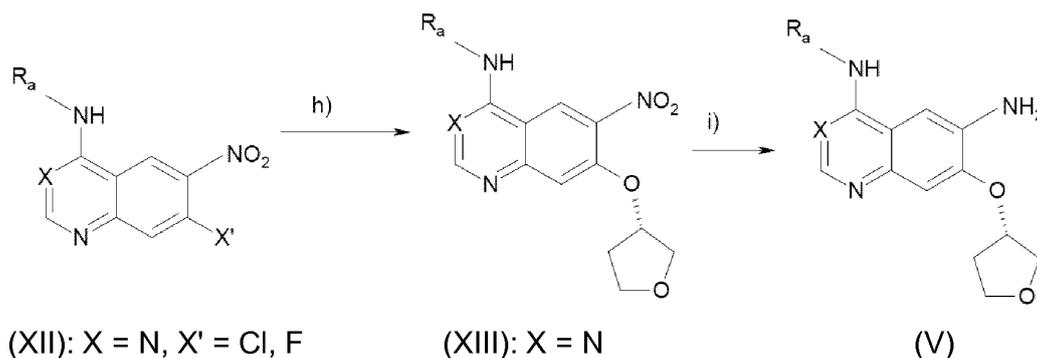


15 f) SOCl<sub>2</sub>, acetonitrilo

g) R<sub>a</sub>NH<sub>2</sub>

El compuesto de la fórmula (XII), así obtenido, se hace reaccionar con (S)-(+)-3-hidroxitetrahydrofurano para dar el compuesto (XIII). La hidrogenación del compuesto (XIII) o bien del compuesto (XVIII) del Esquema 5a proporciona entonces el compuesto de partida (V) (Esquema 7).

20 Esquema 7:



h) (S)-(+)-3-hidroxi-tetrahidrofurano

i) H<sub>2</sub>

5 Otro objeto de la invención es el dimaleato de 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-quinazolina. Esta sal es particularmente adecuada para uso farmacéutico, dado que existe una modificación cristalina que es anhidra y muy estable.

Para la aplicación farmacéutica, un principio activo no sólo tiene que mostrar el efecto deseado, sino que, además, debe satisfacer todavía otros requisitos con el fin de poder acceder a su empleo como medicamento. Estos parámetros están ligados, en una gran parte, con la naturaleza físico-química del principio activo.

10 Sin limitación a los mismos, ejemplos de estos parámetros son la estabilidad de acción de la sustancia de partida bajo diferentes condiciones del entorno, la estabilidad en el transcurso de la preparación de la formulación farmacéutica, así como la estabilidad en las composiciones finales del medicamento. El principio activo medicamentoso utilizado para la preparación de las composiciones medicamentosas debería, por lo tanto, presentar una elevada estabilidad que debe garantizarse también bajo diferentes condiciones del entorno. Esto es forzosamente necesario, con el fin de impedir que encuentren uso composiciones medicamentosas en las que, junto al principio activo real, estén contenidos, por ejemplo, productos de degradación del mismo. En uno de estos casos, un contenido en principio activo que se encuentra en formulaciones farmacéuticas podría ser más bajo que el especificado.

20 La absorción de humedad reduce el contenido en principio activo debido al aumento de peso provocado por la absorción de agua. Medicamentos que tienden a la absorción de la humedad deben ser protegidos frente a ésta durante el almacenamiento, por ejemplo mediante la adición de agentes de secado adecuados o mediante almacenamiento del medicamento en un entorno protegido frente a la humedad. Además, la absorción de la humedad puede reducir el contenido de principio activo medicamentoso durante la preparación, cuando el medicamento esté expuesto al entorno sin una protección de todo tipo frente a la humedad. Preferiblemente, un principio activo medicamentoso debería ser, por lo tanto, higroscópico sólo en pequeña medida.

25 Dado que es importante la modificación cristalina de un principio activo para el contenido reproducible en principio activo de una forma de administración, existe la necesidad de dilucidar de la mejor manera posible un polimorfismo eventualmente existente de un principio activo que se presenta de forma cristalina. En la medida en que se manifiesten diferentes modificaciones polimorfas de un principio activo, debería garantizarse que la modificación cristalina de la sustancia no varíe en la posterior preparación del medicamento. En caso contrario, esto podría afectar negativamente a la actividad reproducible del medicamento. Ante estos antecedentes, se prefieren principios activos que se caractericen sólo por un bajo polimorfismo.

35 Otro criterio que es de extraordinaria importancia bajo determinadas circunstancias en función de la elección de la formulación o en función de la elección del procedimiento de preparación, es la solubilidad del principio activo. Si se proporcionan, por ejemplo, disoluciones de medicamentos (por ejemplo para infusiones), entonces es irrenunciable una solubilidad suficiente del principio activo en disolventes fisiológicamente compatibles. También una solubilidad suficiente del principio activo es de gran importancia para medicamentos a aplicar por vía oral.

La presente invención tiene por misión proporcionar un principio activo medicamentoso, el cual no se caracterice sólo por una elevada actividad farmacológica, sino que, además, satisfaga de la mejor manera posible los requisitos físico-químicos precedentemente mencionados.

40 Este problema se resuelve mediante dimaleato de 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-quinazolina.

45 Dimaleato de 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-quinazolina posee un punto de fusión de 178°C (véase el termoanálisis reproducido en la Figura 2). El dimaleato de 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-quinazolina cristalino se examinó con mayor detalle mediante difracción de rayos X de polvo. El diagrama obtenido está representado en la Figura 1. La siguiente Tabla recoge los datos obtenidos en este análisis:

ES 2 563 211 T3

Tabla: Reflexiones de rayos X de polvo e intensidades (normalizadas del dimaleato de dimaleato de 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten 1-il]amino]-7-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-quinazolina

<b>2-<math>\theta</math></b> <b>[°]</b>	<b>Valor d</b> <b>[Å]</b>	<b>Intensidad</b> <b>I/I<sub>0</sub> [%]</b>
4,91	18,0	47
6,42	13,8	33
7,47	11,8	27
8,13	10,9	30
10,37	8,53	30
11,69	7,56	2
12,91	6,85	20
13,46	6,58	3
13,66	6,48	2
14,94	5,93	11
16,58	5,34	12
17,19	5,15	36
17,87	4,96	5
19,43	4,57	38
19,91	4,46	100
20,84	4,26	13
21,33	4,16	21
21,58	4,12	12
22,25	3,992	15
22,94	3,873	32
23,67	3,756	9
24,82	3,584	7
25,56	3,482	37
26,71	3,335	9
27,46	3,245	4
28,37	3,143	8
30,71	2,909	3
29,31	3,045	4
29,57	3,019	4
31,32	2,854	10
32,31	2,769	4

33,10	2,705	5
33,90	2,643	1
34,84	2,573	2
35,71	2,512	1
36,38	2,467	1
36,96	2,430	1
37,99	2,367	2
39,94	2,255	5

En la Tabla que antecede, el valor " $2\Theta$  [°]" representa el ángulo de difracción en grados y el valor " $d_{hkl}$  [Å]" representa las distancias determinadas en Å entre los planos reticulares.

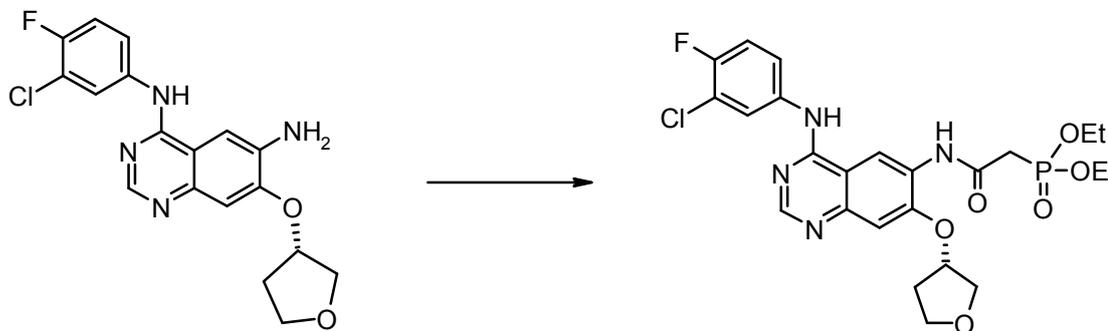
- 5 Los diagramas de rayos X de polvo se registraron en el marco de la presente invención mediante un difractorómetro Bruker Advanced D8 equipado con un detector PSD y un ánodo de Cu como fuente de rayos X (radiación  $\text{CuK}\alpha$ ,  $\lambda = 1,5418$  Å, 40 kV, 40 mA).

Los siguientes Ejemplos han de explicar más detalladamente la invención:

Ejemplos:

**Ejemplo 1:**

- 10 Éster dietílico del ácido {[4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-quinazolin-5-ilcarbamoi]-metil}-fosfónico



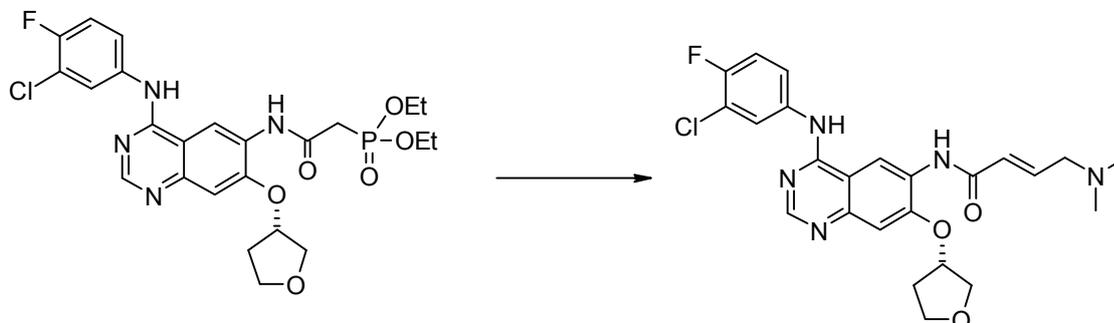
- 15 3,58 g de 1,1-carbonildiimidazol (22,16 mol) se disponen en 12,8 litros de tetrahidrofurano y, a 40°C, se mezclan con 4,52 kg (22,16 mol) de ácido dietilfosfonoacético, disueltos en 6,5 litros de tetrahidrofurano. Se continúa agitando durante 30 minutos a 40°C. La disolución, así obtenida, se designa disolución A.

- 20 6,39 kg (17,05 mol) de  $\text{N}^4$ -(3-cloro-4-fluoro-fenil)-7-(tetrahidrofuran-3-iloxi)quinazolin-4,6-diamina se disponen en 26,5 litros de tetrahidrofurano y, a 40°C, se mezclan con la disolución A y se continúan agitando durante 2 horas a 30°C. A la suspensión se añaden 64 litros de terc.-butilmetiléter y, después del enfriamiento hasta 20°C, el precipitado se separa por centrifugación. Se lava con una mezcla a base de 16 litros de tetrahidrofurano y 16 litros de terc.-butilmetil-éter y, a continuación, con 32 litros de agua y se seca a 50°C.

Rendimiento: 6,58 kg (69,8%) de cristales blancos, contenido: HPLC 99,1 F1%

**Ejemplo 2**

[4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-quinazolin-6-il]-amida de ácido (E)-4-dimetilamino-but-2-enoico



5 A 4,4 litros de agua se añaden 5,6 litros de ácido clorhídrico al 30% (53,17 mol). A continuación, se añaden gota a gota 4,28 kg de (dimetilamino)-acetaldehído-dietilacetal al 95% (26,59 mol) a 30°C en el espacio de 20 minutos. La disolución de reacción se continúa agitando durante 8 horas a 35°C, se enfría hasta 5°C y se almacena bajo argón. Esta disolución se designa disolución B.

10 4,55 kg (68,06 mol) de hidróxido de potasio se disuelven en 23,5 litros de agua y se enfrían hasta -5°C. La disolución se designa disolución C.

15 5,88 kg (10,63 mol) de éster dietílico de ácido ((4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-(tetrahidrofuran-3-iloxi)-quinazolin-6-il)carbamoyl)-metil)-fosfónico y 0,45 kg de cloruro de litio (10,63 mol) se disponen en 23,5 litros de tetrahidrofurano y se enfrían hasta -7°C. La disolución C fría se añade en el espacio de 10 minutos. A continuación, la disolución B se añade a -7°C en el espacio de 1 hora. Después de continuar agitando durante una hora a -5°C, la mezcla de reacción se calienta hasta 20°C y se combina con 15 litros de agua. Después del enfriamiento hasta 3°C, la suspensión se filtra con succión, el precipitado se lava con agua y se seca. Rendimiento: 5,21 kg de 100% bruto. Contenido en agua: 6,7%.

La cristalización del producto bruto se efectúa con acetato de butilo/metilciclohexano. Rendimiento: 78%, pureza HPLC 99,4% FI, contenido en agua 5,4%.

**Ejemplo 3**

20 Dimaleato de (4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-quinazolin-6-il)-amida del ácido (E)-4-dimetilamino-but-2-enoico

25 6,0 kg (12,35 mol) de dimaleato de (4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-quinazolin-6-il)-amida del ácido (E)-4-dimetilamino-but-2-enoico se disponen en 84 litros de etanol y se calientan hasta 70°C y se mezclan con una disolución de 2,94 kg (25,31 mol) de ácido maleico en 36 litros de etanol. Después de iniciada la cristalización, se enfría primeramente hasta 20°C y se continúa agitando durante 2 horas, y luego durante 3 horas a 0°C. El precipitado se filtra con succión, se continúa lavando con 19 litros de etanol y se seca en vacío a 40°C.

Rendimiento: 8,11 kg (91,5%)

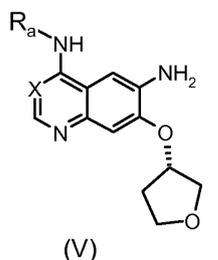
P. f.: 178°C

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

## REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento para la preparación del dimaleato de 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-quinazolina, que abarca las etapas a y b

a) reacción de un compuesto de la fórmula general (V)



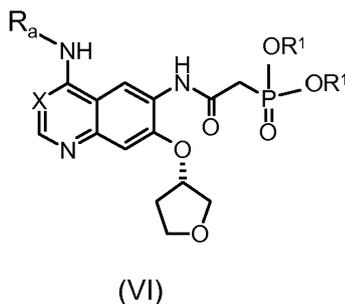
5

en la que X significa un átomo de nitrógeno y

R<sub>a</sub> significa el grupo 3-cloro-4-fluorofenilo,

en disolventes adecuados después de la correspondiente activación con ácido di-(alquil C<sub>1-4</sub>)-fosfonoacético y

b) reacción del compuesto de la fórmula general (VI) así obtenido



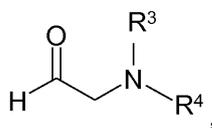
10

en la que X significa un átomo de nitrógeno,

R<sub>a</sub> significa el grupo 3-cloro-4-fluorofenilo y

R<sup>1</sup> significa un grupo alquilo C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado,

con el aldehído de la fórmula



15

en la que R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> significan en cada caso un grupo metilo,

o un correspondiente equivalente de aldehído con empleo de bases orgánicas o inorgánicas adecuadas,

así como la siguiente etapa c):

20

c) transformación de la 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-quinazolina en el dimaleato mediante reacción bajo calentamiento con ácido maleico en un disolvente adecuado.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por que se utilizan etanol o isopropanol como disolvente, eventualmente bajo la adición de agua.

3.- Procedimiento según la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque se utilizan al menos 2 equivalentes de ácido maleico.

4.- Dimaleato de 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-((S)-tetrahydrofuran-3-iloxi)-quinazolina.

5 5.- Medicamento que contiene dimaleato de 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-((S)-tetrahydrofuran-3-iloxi)-quinazolina, eventualmente junto a una o varias sustancias de soporte y/o agentes diluyentes inertes.

10 6.- Uso de dimaleato de 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-((S)-tetrahydrofuran-3-iloxi)-quinazolina para la preparación de un medicamento que es adecuado para el tratamiento de tumores benignos o malignos, para la prevención y el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias y de los pulmones, así como para el tratamiento de enfermedades del tracto gastrointestinal y de los conductos biliares y la vesícula biliar.

Figura 1: Difractograma de polvo de rayos X de dimaleato de 4-[(3-cloro-4-fluorofenil) amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-quinazolina

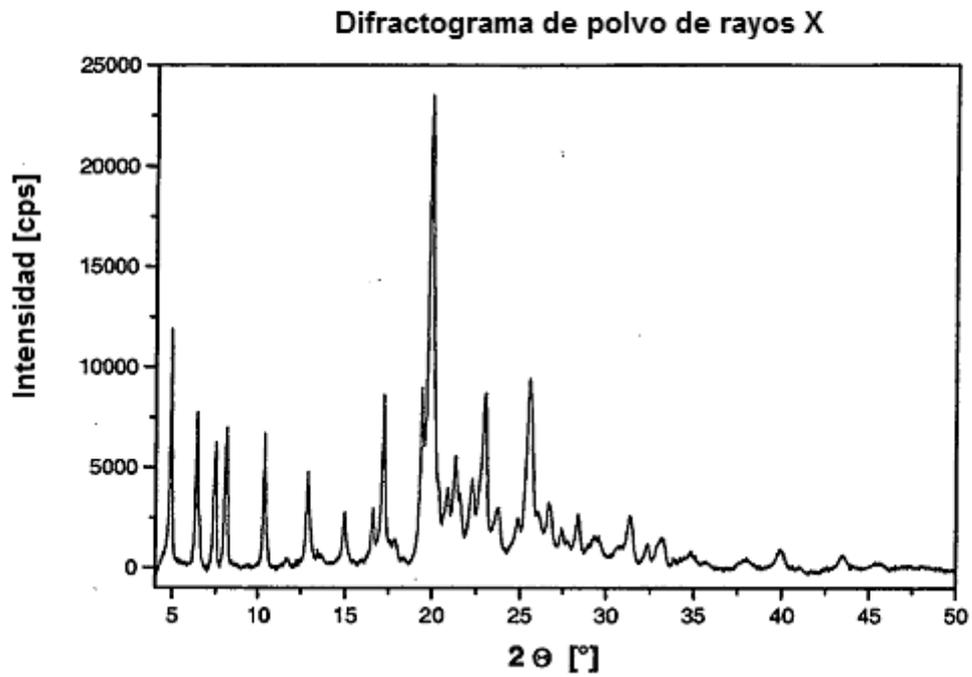


Figura 2: Termoanálisis de dimaleato de 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-quinazolina

