(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 573 931**

(51) Int. CI.:

***C07D 239/94*** (2006.01)
***A61K 31/517*** (2006.01)
***A61P 35/00*** (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.09.2007 E 07827567 (4)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.05.2016 EP 2170844**

(54) Título: **Nuevos polimorfismos de clorhidrato de erlotinib y método de preparación**

(30) Prioridad:

**21.02.2007 IN CH03492007**

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
**13.06.2016**

(73) Titular/es:

**NATCO PHARMA LIMITED (100.0%)**
**NATCO HOUSE, ROAD NO. 2, BANJARA HILLS**
**HYDERABAD 500 033, ANDHRA PRAD, IN**

(72) Inventor/es:

**JYOTHI PRASAD, RAMANADHAM;**
**ADIBHATLA KALI SATYA, BHUJANGA, RAO y**
**VENKAIAH CHOWDARY, NANNAPANENI**

(74) Agente/Representante:

**PONS ARIÑO, Ángel**

**Observaciones :**

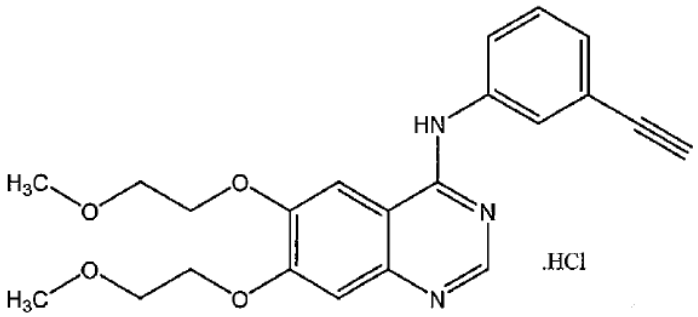
**Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

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

Nuevos polimorfismos de clorhidrato de Erlotinib y método de preparación

La presente invención hace referencia a una nueva forma polimórfica Forma-P de clorhidrato de Erlotinib de la fórmula (I). El Erlotinib es N-(3-etinilfenil)-6,7-bis(2-metoxi etoxi)-4-quinazolinamina y es un inhibidor de la familia erbB de proteínas tirosina quinasas oncogénicas y protooncogénicas, tales como el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR). Es por lo tanto de utilidad en el tratamiento de trastornos proliferativos, tales como cáncer, en humanos y a menudo utilizado en forma de su sal clorhidrato (I).




(I)

Antecedentes de la presente invención

El Erlotinib, que tiene el nombre químico N-(3-etinilfenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)-4-quinazolinamina, se describe en la patente PCT con Nº de publicación WO. 96/30347 y su patente estadounidense equivalente US. 5,747,498 (1998). Aunque la preparación de su sal clorhidrato se menciona en esta patente, sus formas polimórficas y sus propiedades no se discuten. Ninguna de sus propiedades en estado sólido, exceptuando el punto de fusión, se revelan en esta patente.

Posteriormente, la patente PCT con Nº de publicación WO. 01/34574 y su patente estadounidense equivalente US 6,900,221 (2005) describía las Formas polimórficas A y B de Erlotinib HCl, y mencionaba que la forma polimórfica 'B' es termodinámicamente más estable. Esta patente, además identificó que el producto de la patente estadounidense US 5,747,498 era una mezcla de las formas polimórficas A y B. Un método para la preparación de la forma polimórfica B pura de Erlotinib HCl (I) libre de la forma polimórfica A, también se reivindica en la patente estadounidense US 6,900,221. Los datos la difracción de rayos X de polvo (DRX) de ambas formas cristalinas de A y B se revelan en esta patente.

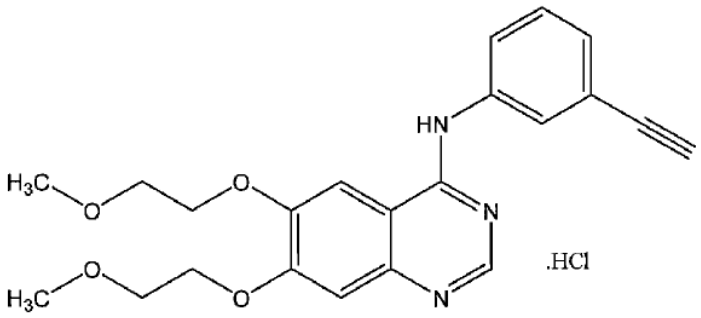
La patente WO 2004/072049 correspondiente a la Solicitud Internacional con Nº PCT/EP 2004/001244 revela un polimorfo E nuevo con sus características de DSC (calorimetría diferencial de barrido) y XRD, y reivindica una estabilidad mejorada sobre el polimorfo A. Sin embargo, esta forma polimórfica E se prepara en (α,α,α)-trifluorotolueno, que es sumamente inflamable y peligroso para el medio ambiente. También es un disolvente costoso y no es conveniente para su manipulación a escala industrial.

Resumen de la invención

Nuestros continuos esfuerzos en la investigación de formas polimórficas de Erlotinib HCl dieron como resultado la invención de una nueva forma cristalina estable denominada como Forma-P. la nueva forma polimórfica Forma-P es, sorprendente e inesperadamente, muy estable en estado sólido a temperatura ambiente (30°-35 °C) y también a una temperatura más elevada del orden de 60 °-120 °C. La nueva forma polimórfica mencionada puede prepararse fácilmente empleando disolventes no costosos y comercialmente disponibles como isopropanol y cloruro de metileno que son adecuados para la fabricación a gran escala. La Forma-P se prepara tratando una base de Erlotinib en cloruro de metileno con HCl isopropanólico. La nueva forma-P de Erlotinib está caracterizada por un patrón de XRD de polvo y es muy estable en estado sólido.

Por lo tanto, el principal objeto de la presente invención es proporcionar una forma cristalina nueva estable de Erlotinib HCl designada como Forma-P.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar un proceso para la preparación de la nueva forma cristalina estable de Erlotinib HCl designada como Forma-P.




(I)

La invención proporciona un proceso para la preparación de la nueva forma cristalina Forma-P de clorhidrato de Erlotinib de la fórmula (I), con las características mencionadas anteriormente, que comprende:

Disolver una base de Erlotinib (preparada de acuerdo con el proceso proporcionado en la publicación internacional con Nº: WO. 2007/060691) en cloruro de metileno y añadir una solución de gas de HCl seco en isopropanol. Los cristales de Erlotinib HCl se filtran y se secan y se designan como Forma-P.

La invención también proporciona un polimorfo cristalino Forma-P de clorhidrato de Erlotinib que puede obtenerse mediante el proceso de la invención.

Los siguientes ejemplos se proporcionan para el propósito de ilustrar el proceso de la presente invención.

**Ejemplo 1**

**Preparación de la Forma-P polimórfica de Erlotinib HCl:**

En un matraz de fondo redondo de cuatro bocas de 3 l provisto con un agitador mecánico, adaptador para termómetro, condensador de reflujo, etc., se cargan 2400 mL de cloruro de metileno, seguido de 120 g de una base de Erlotinib (Preparada de acuerdo al proceso proporcionado en el Ejemplo (1) de la patente internacional PCT con Nº de publicación WO2007/060691) bajo agitación. La masa de reacción se calienta ligeramente hasta 37±1°C, de manera que la base de Erlotinib se disuelva completamente en el disolvente. A continuación, se aplica un tratamiento con carbono y el filtrado se transfiere a un matraz de fondo redondo de tres bocas de 5 l, provisto con un agitador mecánico y otros accesorios. A este filtrado, se añade HCl isopronólico (el 100% del contenido de HCl es 13,90 g) en un lote a 30-35°C y a continuación la masa de reacción se somete a reflujo durante aproximadamente 3 horas. Después de ello, la masa de reacción se enfría a temperatura ambiente y se filtra. El producto se lava con cloruro de metileno y la torta húmeda se seca para obtener 119 g de clorhidrato de Erlotinib en forma de un polvo cristalino de color blanco.

XRPD: Forma-P (Fig-1)

**Ejemplo 2**

**Preparación de clorhidrato de Erlotinib, Forma-P polimórfica**

(i) Preparación de N-(3-etinilfenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)-4-quinazolinamina (base de Erlotinib).

Para la preparación de la base de Erlotinib, se obtiene el intermedio de partida N-(3-etinil fenil)-6,7-dihidroxi-4-quinazolinamina, a partir del proceso descrito en los pasos (i) a (v) del Ejemplo (1) de la patente PCT internacional con Nº de publicación WO 2007/060691.

En un reactor de acero inoxidable limpio y seco, se cargan 250 l de dimetil formamida, seguido de 30 Kgs de carbonato de potasio (anhidro) y 10 kg de N-(3-etinil fenil)-6,7-dihidroxi-4-quinazolinamina bajo atmósfera de nitrógeno. A esta mezcla de reacción, se añaden 14,0 kg de 2-yodo-etil-metil-éter a 45-50°C durante aproximadamente 12 horas, y se observa que la reacción se ha completado mediante una prueba con HPLC. A continuación, la masa de reacción se enfría a temperatura ambiente y la masa se centrifuga para eliminar la sal inorgánica.

Al filtrado recogido, se añade lentamente agua desmineralizada bajo agitación por debajo de 35°C, de manera que el producto se cristalice. A continuación, el producto se centrifuga y se lava con agua y la torta húmeda se seca para obtener 9,8 kg (69% de porcentaje teórico) de la base de Erlotinib en forma de un sólido cristalino de color amarillo amarronado.

Pureza: 99,17% (mediante HPLC)

Rango de fusión: 151-153°C

(ii) Purificación de la base de Erlotinib

Se obtiene una base de Erlotinib de elevada pureza adoptando el siguiente método de purificación. En un reactor de All Glass Reactor limpio y seco, se cargan 90 l de metiletilcetona, seguido de 9 kg de una base de Erlotinib obtenida mediante el proceso descrito en el paso (i) anterior. La temperatura se eleva a 60-65°C para disolver el sólido completamente. Se aplica un tratamiento con carbono y el filtrado se enfría a 10°C y se centrifuga el producto cristalizado y se lava la torta con metiletilcetona, y la torta se seca para obtener 5,9 kg de una base de Erlotinib de elevada pureza, en forma de un sólido cristalino de color amarillo pálido.

Pureza: 99,74% (mediante HPLC)

Rango de fusión: 154-155°C

(iii) Preparación de clorhidrato de Erlotinib, Forma-P polimórfica.

En un reactor All Glass Reactor limpio y seco, se cargan 110 l de cloruro de metileno, seguido de 5,5 Kgs de una base de Erlotinib según se obtiene en el paso (ii) anterior. La temperatura se eleva a 37+1°C de manera que el sólido se disuelva completamente. A esto se aplica un tratamiento con carbono y el filtrado se transfiere al reactor madre All Glass Reactor limpio y seco. A esta masa de reacción se añade HCl isoproponólico (100% del contenido de HCl es 0,6371 kg) en un lote a 25-35°C y a continuación la reacción se mantiene en condiciones de reflujo durante 3 horas. La masa de reacción se enfría a temperatura ambiente y se centrifuga. La torta del producto se lava con cloruro de metileno y se seca para obtener 5,5 kg de clorhidrato de Erlotinib en forma de un polvo cristalino de color blanco.

Pureza: 99,82% (mediante HPLC)

XRPD: Forma-P (idéntica a la Fig-1)

Ventajas de la presente invención

1) La nueva forma polimórfica Forma-P de clorhidrato de Erlotinib se prepara fácilmente y es muy estable a temperatura ambiente (30-35°C) y además a temperaturas elevadas como 60-120°C.

2) La nueva forma polimórfica Forma-P se prepara en disolventes no costosos como el isopropanol y el cloruro de metileno y puede ser aumentada en escala fácilmente a nivel de fabricación.

3) El procedimiento de preparación de la nueva forma polimórfica de clorhidrato de Erlotinib (Forma-P) se pueden reproducir sistemáticamente.

4) El nuevo polimorfo Forma-P de clorhidrato de Erlotinib puede prepararse a partir de una base de Erlotinib purificada mediante una técnica de cristalización y sin utilizar métodos cromatográficos engorrosos.

**REIVINDICACIONES**

1. Proceso para la elaboración de un polimorfo cristalino Forma P de sal clorhidrato de N-(3-etinilfenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)-4-quinazolinamina, proceso que comprende:

disolver N-(3-etinilfenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)-4-quinazolinamina en cloruro de metileno seco; y

hacerlo reaccionar con una solución de gas de cloruro de hidrógeno en isopropanol.

2. Polimorfo cristalino Forma-P de sal clorhidrato de N-(3-etinilfenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)-4-quinazolinamina, que es obtenible mediante un proceso según se define en la reivindicación 1.

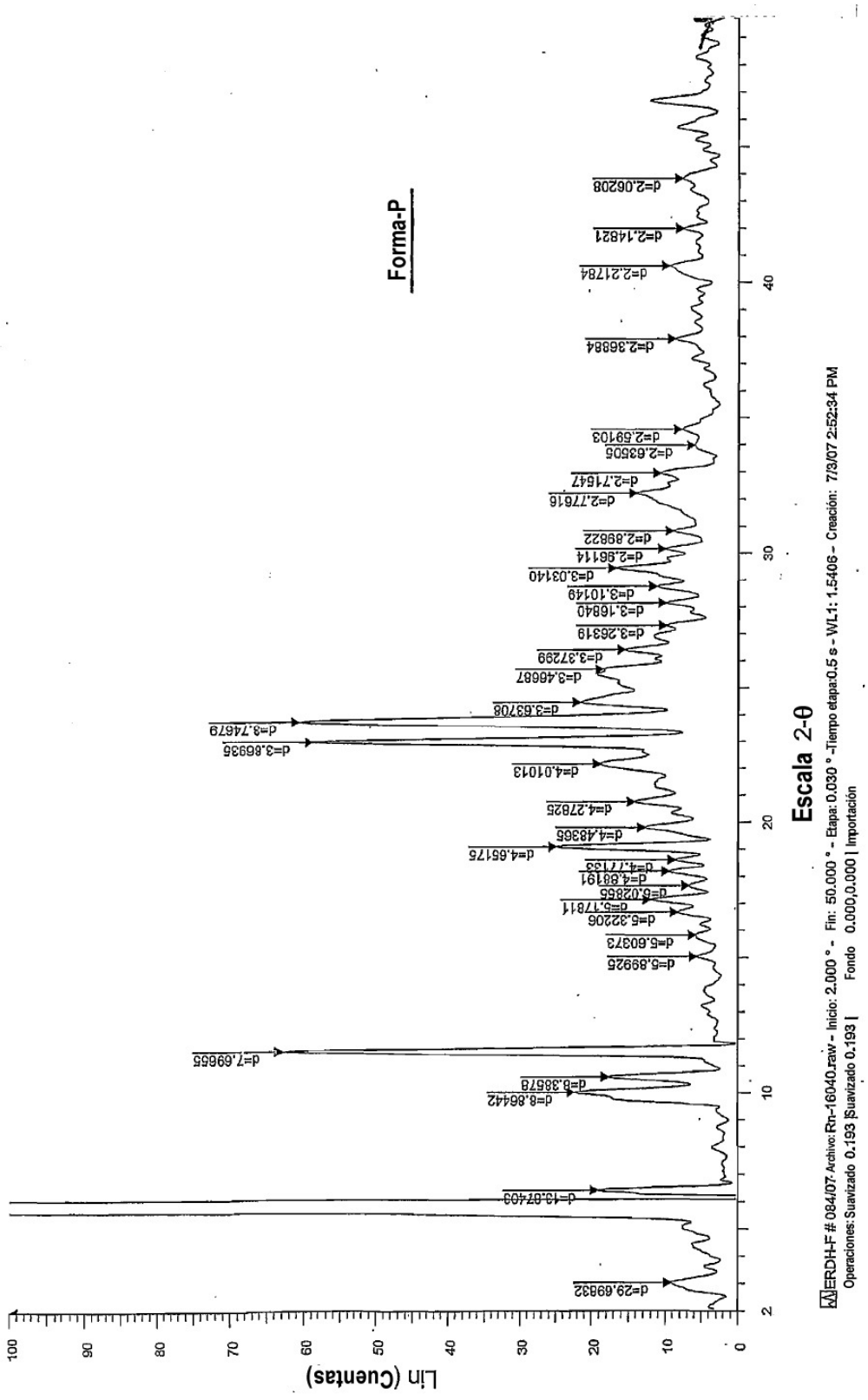

Forma-P
Lin (Cuentas)
Escala 2-θ
d=29.69832
d=13.07403
d=8.86442
d=8.38578
d=7.69655
d=6.89925
d=6.60373
d=5.32206
d=5.17811
d=5.02855
d=4.88191
d=4.77153
d=4.65176
d=4.48365
d=4.27825
d=4.01013
d=3.86936
d=3.74679
d=3.63708
d=3.46687
d=3.37299
d=3.26319
d=3.16840
d=3.10149
d=3.03140
d=2.96114
d=2.89822
d=2.77616
d=2.71647
d=2.63505
d=2.59103
d=2.36884
d=2.21784
d=2.14821
d=2.06208
ERDH-F # 084/07 Archivo: Rn-16040.raw - Inicio: 2.000 ° - Fin: 50.000 ° - Etapa: 0.030 ° -Tiempo etapa:0.5 s - WL1: 1.5406 - Creación: 7/3/07 2:52:34 PM
Operaciones: Suavizado 0.193 |Suavizado 0.193 | Fondo 0.000,0.000 | Importación

Figura 1