

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 576 871**

51 Int. Cl.:

C07D 405/04 (2006.01)

C07D 239/88 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.03.2011** **E 11758744 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.03.2016** **EP 2550269**

54 Título: **Proceso e intermedios para preparar lapatinib**

30 Prioridad:

23.03.2010 US 316425 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
11.07.2016

73 Titular/es:

SCINOPHARM TAIWAN LTD. (100.0%)
No. 1 Nan-ke 8th Road Tainan Southern Taiwan
Science Park Shan-hua Town
Tainan Hsien 74144, TW

72 Inventor/es:

CHEN, YUNG-FA;
HENSCHKE, JULIAN PAUL;
LIU, YUANLIAN;
CHU, GUODONG y
ZHANG, XIAOHENG

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 576 871 T3

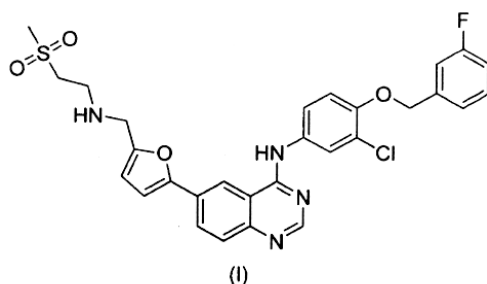
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

Proceso e intermedios para preparar lapatinib

Campo de la técnica

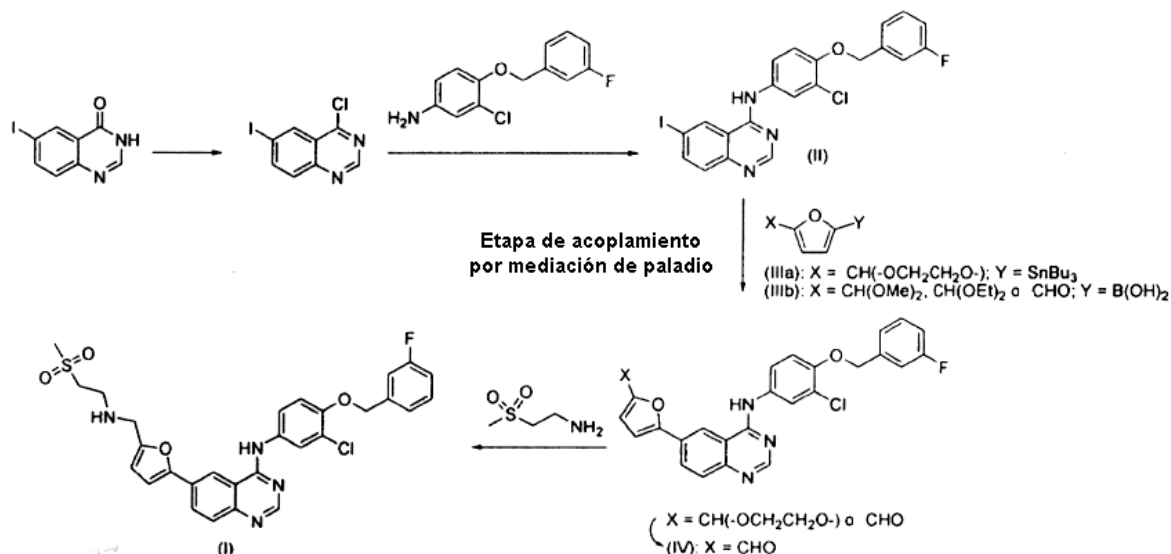
- 5 La presente invención se refiere a nuevos procesos de fabricación de lapatinib y tosilato de lapatinib, y sus intermedios nuevos. El lapatinib tiene la fórmula estructural (I) y el nombre químico *N*-[3-cloro-4-[(3-fluorofenil)metoxi]fenil]-6-[5-[(2-metilsulfonietilamino)metil]-2-furil]quinazolin-4-amina



Antecedentes de la técnica

- 10 Lapatinib es un inhibidor de tirosina quinasa que se emplea como fármaco administrado por vía oral así como su sal ditosilato para tratar ciertos tipos de cáncer de mama avanzados y metastásicos y otros tumores sólidos. El ditosilato de lapatinib ha sido aprobado por la FDA en 2007 y EMEA en 2008 y está comercializado por GlaxoSmithKline (GSK) bajo el nombre comercial de Tykerb® en EE.UU. y de Tyverb® en Europa.

- 15 La sustancia de lapatinib está reivindicada en los documentos US 6.713.485 B2 y US 6.727.256 B1, y el ditosilato de lapatinib y sus formas cristalinas se reivindican en el documento US 7-157.466 B2. Una síntesis de lapatinib que utiliza un acoplamiento que media con paladio de un 4-anilino-6-iodo-quinazolona (II) sustituido con un 2-(tributylestannil)furano (IIIa) está descrito en el documento US 6.727.256 B1 y también se presenta en el documento US 7.157.466 B2. En el documento US 7.157.466 B2 se ha descrito un enfoque de segunda generación que utiliza un acoplamiento catalizado con paladio de una 4-anilino-6-iodo-quinazolona (II) sustituida con ácidos furan-2-il-borónicos (IIIb). Siguiendo las reacciones de acoplamiento catalizadas con paladio que se utilizan en los métodos de síntesis de US 6.727.256 B1 y US 7.157466 B2 solamente una (el documento US 7.157.466 B2) o dos (los documentos US 6.727.256 B1 y US 7.157.466 B2) modificaciones de síntesis de la estructura se utilizan antes de que se proporcione la sustancia de lapatinib (Esquema 1). El Comité de Productos Medicinales de Uso Humano de EMEA (CHMP) ha publicado pautas tituladas Pauta en los Límites de Especificación de Restos de Catalizadores Metálicos o Reactivos Metálicos y se han presentado recomendaciones para la exposición oral a metales, con inclusión de paladio. Para un fármaco que se consume en cantidades que no exceden de 10 g de dosis diaria, se recomienda un límite de concentración de 10 ppm (partes por millón) de paladio en la sustancia medicamentosa recomendada. Dado esto, existe todavía una necesidad inapropiada de un método de síntesis alternativo que pueda emplearse para la preparación de lapatinib en el que la etapa de acoplamiento que media con paladio se lleve a cabo prontamente en la vía de síntesis, siendo capaz con ello de proporcionar tosilato de lapatinib u otras sales con niveles de paladio sustancialmente bajos
- 20
- 25
- 30



Esquema 1

Documentos de antecedentes de la técnica adicionales:

5 La solicitud de patente internacional WO 2007/121279 A2 se refiere a un método de tratamiento de cáncer en un mamífero y de combinaciones farmacéuticas útiles en tal tratamiento. En particular, el método se refiere a un método de tratamiento de cáncer que incluye la administración de un inhibidor de la familia erb y de un inhibidor IGF-1R a un mamífero aquejado de un cáncer.

10 El documento WO 98/02434 A1 describe compuestos heteroaromáticos sustituidos, y en particular quinolinas y quinazolininas sustituidas, que son inhibidores de tirosina quinasa proteína. Los compuestos se describen como que son métodos para su preparación, composiciones farmacéuticas que incluyen tales compuestos y su empleo en medicina, por ejemplo en el tratamiento de cáncer y las psoriasis.

15 El documento WO 2006/066267 A2 describe un método de tratamiento de cáncer de mama que se ha metastasizado al cerebro de un mamífero por administración de 4-quinazolinaminas y composiciones farmacéuticas que contienen el mismo. En particular, el método se refiere a métodos de tratamiento de metástasis cerebrales de cáncer de mama que sobreexpresan ErbB-2 por administración de N-{3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}-6-[5-((2-(metanosulfonil)etil]-amino)metil)-2-furil]-4-quinazolinamina y sus sales y solvatos.

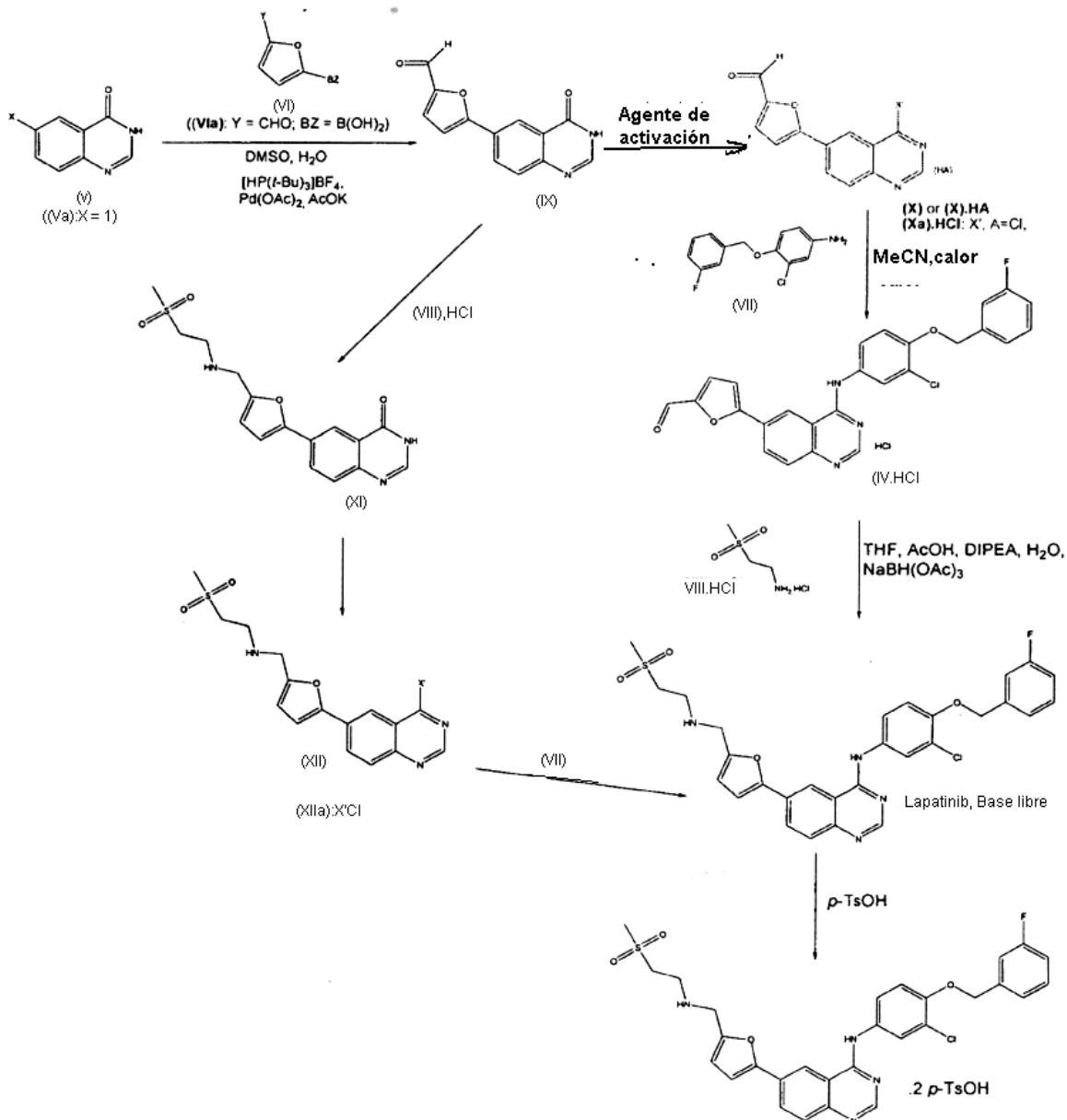
20 El documento WO 2009/042613 A1 describe composiciones y métodos de utilización de esas composiciones para el tratamiento de cáncer, tumores y enfermedades relacionadas con tumores en un paciente. A saber, describe una terapia de combinación para el tratamiento de cáncer que utiliza inhibidores de cox-2 e inhibidores dobles de EGFR [ErbB-1] y HER-2 [ErbB-2].

25 El artículo científico "Optimization and SAR for dual ErbB-1/ErbB-2 tyrosine kinase inhibition in the 6-furanylquinazoline series" de Petrov, K. G. et al. (Bioorganic and Medical Chemistry Letters, vol. 16, 13 Junio de 2006, p. 4686-4691), describe modificaciones sintéticas en un andamiaje de 6-furanylquinazolinina para optimizar la doble inhibición de tirosina quinasa de ErbB-1/ErbB-2 proporcionada por SAR consistente con lo que un 4-(3-fluorobenciloxi)-3-haloanilino proporcionó la mejor potencia enzimática y selectividad celular.

Compendio de la Invención

30 Existen muchos caminos en que los niveles de un metal tal como paladio, puede ser regulado en una sustancia medicamentosa mediante purga del metal por tratamiento de la sustancia medicamentosa o de sus intermedios de síntesis o ambos, que incluyen cristalización, extracción acuosa, filtración a través de ayudas filtrantes que absorben metales (Organic Process Research and Development, 2005, 9, 198-205), precipitación del metal a partir de una disolución, cromatografía, y tratamiento con reactivos de captación de metales (Organic Process Research and Development 2003, 7, 733-742). Colocando la etapa de acoplamiento que media por paladio aguas abajo de la vía de síntesis, sin embargo, que obtiene ventaja de convergencia sintética, se reduce la oportunidad de reducir el nivel de paladio en la sustancia medicamentosa. Por el contrario, no obstante, rediseñando la vía de síntesis para realizar la etapa de acoplamiento que media por paladio aguas arriba, de nuevo fuera de la sustancia medicamentosa, se aumenta la oportunidad de regular el nivel de paladio en la sustancia medicamentosa. Además, por diseño operacional cuidadoso (tal como en una etapa de precipitación y cristalización) el nivel de paladio existente en los intermedios puede regularse consistentemente. Dado que existe una necesidad, la presente

invención ha sido dirigida a estos dos puntos más recientes y utilizados en un proceso nuevo y eficaz para la fabricación de lapatinib y de ditosilato de lapatinib.



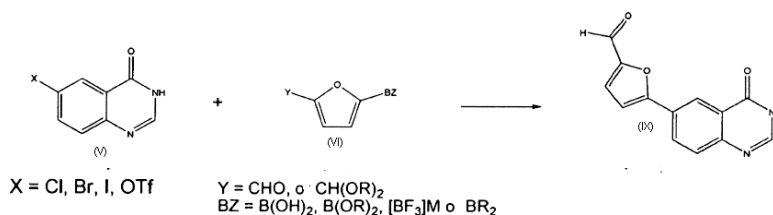
Esquema 2 - Síntesis de lapatinib y ditosilato de lapatinib.

- 5 En contraste con los métodos de la técnica anterior descritos en los documentos US 6.727.256 B1 y US 7.157.466 B2, la presente invención ha llevado a cabo una reacción de acoplamiento catalizada por un metal de transición en el mayor punto aguas arriba de la vía de síntesis basado en la utilización de materiales de partida de que se dispone en el comercio, de fórmulas (Xa) (6-iodoquinazolin-4(3H)-ona) y (VIa) (ácido 5-formilfuran-2-ilborónico), o de sus análogos de fórmulas (V) y (VI), para proporcionar un compuesto de fórmula (IX). Por tanto, en un aspecto de la
- 10 presente invención, se prepara lapatinib a partir de un compuesto nuevo de fórmula (IX) (Esquema 2)

En otro aspecto de la presente invención se prepara un monohidrato de ditosilato de lapatinib cristalizando ditosilato de lapatinib en una mezcla de agua, DMSO y MeCN.

En otro aspecto de la presente invención se sintetiza el compuesto nuevo de fórmula (IX) mediante el acoplamiento cruzado de compuestos de que se dispone en el comercio de fórmulas (Va) y (VIa), o sus análogos de fórmulas (V) y

(VI), en disolventes adecuados que comprenden un disolvente orgánico y agua en presencia de una base y un catalizador formado a partir de un metal de transición y un ligando (esquema 3).



Esquema 3

- 5 La presente invención proporciona un modo muy conveniente para preparar el compuesto de fórmula (IX). Por elección de un ligando de fosfina apropiado y de una fuente de metal paladio solamente una pequeña cantidad de catalizador se necesita en la reacción de acoplamiento cruzado de los compuestos de fórmula (Va) y (VIa) y esto es aplicable en gran escala a la fabricación del compuesto de fórmula (IX). Después de la reacción de acoplamiento cruzado, la sal o sales inorgánicas y el catalizador pueden separarse del compuesto de fórmula (IX) por filtración o
- 10 centrifugación. El compuesto de fórmula (IX) se deja luego cristalizar desde la mezcla de producto crudo proporcionando el compuesto de fórmula (IX) de alta pureza. Utilizando este enfoque el compuesto de fórmula (IX) posee un nivel aceptable de metal de paladio residual que puede ser reducido además en concentración después de operaciones mas adelantadas aguas abajo que proporcionan la sustancia medicamentosa con muy baja concentración de metal de paladio. Preferiblemente, la concentración de paladio residual en el compuesto de
- 15 fórmula (IX) es menor de 300 ppm, preferiblemente menor de 250 ppm, y lo más preferiblemente, menor de 150 ppm. La concentración de metal de paladio residual en el ditosilato de lapatinib que se prepara a partir del compuesto de fórmula (IX) preparado empleando el proceso de la invención es preferiblemente menor de 10 ppm, y es más preferiblemente menor de 5 ppm, y es lo más preferiblemente menor que 3 ppm.

20 En otro aspecto de la presente invención, se evita el empleo de disolventes de alcohol durante el procesamiento de intermediarios que comprenden sales con ácido *para*-toluenosulfónico. Las autoridades reguladoras globales recomiendan/requieren que las sustancias medicamentosas se fabriquen con concentraciones muy bajas de impurezas genotóxicas (GTI) y de impurezas potencialmente genotóxicas (PGI) para asegurar la seguridad de los pacientes. De las impurezas genotóxicas y de las impurezas potencialmente genotóxicas que pueden estar presentes en sustancias medicamentosas que proceden de compuestos químicos utilizados en el proceso de

25 fabricación, los ésteres sulfonato (Organic Process Research and Development, 2009, 13, 429-433) que pueden formarse a partir de ácidos sulfónicos y de alcoholes de peso molecular bajo que incluyen MeOH, EtOH, e *i*-PrOH tienen interés. En el documento WO 2010/017387 A2, la sal tosilato del compuesto de fórmula (IV) se trata con MeOH, o EtOH o *i*-PrOH a temperatura aumentada durante un período de tiempo, antes de filtrar y secar. Esta operación proporciona el potencial de formación del éster sulfonato metílico, etílico e isopropílico. Además, durante

30 la formación de compuesto de fórmula (IV) y su subsiguiente conversión en ditosilato de lapatinib por aminación reductora, se evita completamente el uso de alcoholes tales como *i*-PrOH (que estaba indicado en la aminación reductora de sal tosilato de compuesto de fórmula (IV) en el documento US 7-157.466 B2) y en su lugar se lleva a cabo la aminación reductora en presencia de agua. Un modo indicado (Organic Process Research Development 2009 13 429-433) para evitar la formación de éster sulfonato es mediante la inclusión de agua en el proceso y,

35 naturalmente, por la ausencia de alcoholes que se ponen en contacto con el ácido sulfónico. Aun cuando cualesquiera ésteres sulfonato formados en casos tales como en WO 2010/017387 A2 y US 7.157.466 B2 pudieran destruirse en el tratamiento aguas abajo, la carga podría colocarse sobre el fabricante por las autoridades reguladoras para probar que este sea el caso. En el proceso presente se evita el contacto de compuesto fórmula (IV) con ácido *para*-toluenosulfónico y con alcoholes, y en su lugar se utiliza la sal del ácido clorhídrico del compuesto de

40 fórmula (IV).

Descripción breve de los dibujos

Figura 1: Muestra el espectro IR del compuesto de fórmula (IX)..

Figura 2: Muestra la gráfica de DSC/TGA del compuesto de fórmula (IX).

Figura 3: Muestra el tipo de difracción de polvo de rayos X (XRPD) del compuesto de fórmula (IX).

45 Figura 4: Muestra el espectro NMR de ^1H del compuesto de fórmula (IX).

Figura 5: Muestra el espectro NMR de ^{13}C del compuesto de fórmula (IX)-

Figura 6: muestra el espectro NMR de ^1H de (Xa).HCl.

Figura 7: Muestra el espectro NMR de ^{13}C de (Xa).HCl.

Figura 8: Muestra el tipo de XRPD de la Forma 1 de ditosilato de lapatinib (la Forma 1 está descrita en el documento US 7.157.466 B2).

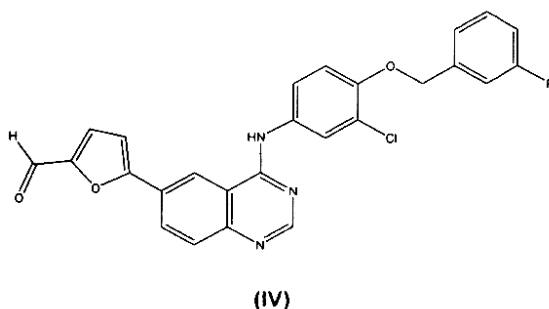
Figura 8: Muestra el tipo de XRPD de la Forma 2 de ditosilato de lapatinib (la Forma 2 está descrita en el documento WO 2009/079541 A1).

- 5 Figura 10: Muestra el tipo de XRPD de monohidrato de ditosilato de lapatinib preparado por un proceso nuevo de cristalización.

Descripción detallada de las realizaciones

En una realización (método A) se produce lapatinib:

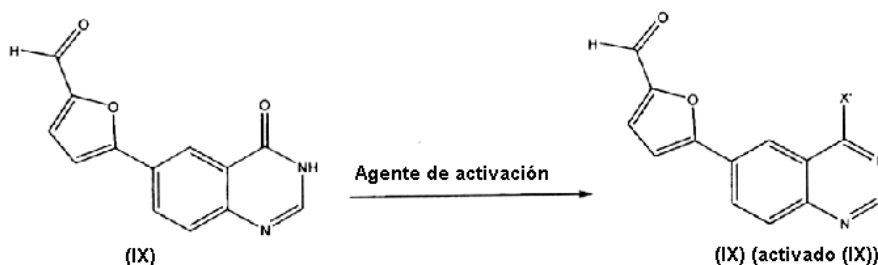
- i) activando el compuesto de fórmula (IX),
- 10 ii) reactivando el compuesto activado de fórmula (IX) con 3-cloro-4-(3-fluorobenciloxi)anilina (VII) en el seno de un disolvente con o sin una base para producir el compuesto de fórmula (IV) o su sal, y



iii) aminación reductora del compuesto de fórmula (IV) o su sal con 2-(metilsulfonyl)etanamina (VIII) o su sal (p.ej. (VIII).HCl) para proporcionar lapatinib.

- 15 El lapatinib preparado de este modo puede ser aislado o más preferiblemente, puede convertirse directamente en la sal ditosilato de lapatinib de alta pureza sin aislamiento del lapatinib, partiendo de la mezcla del producto de reacción iii) mediante tratamiento acuoso y cristalización en presencia de ácido *p*-toluenosulfónico. El ditosilato de lapatinib de esta invención puede cristalizarse como un número de formas cristalinas anteriormente descritas que incluyen una forma monohidrato y Forma 1 (según se describe en el documento US 7.157.466 B2) y Forma 2 (según se describe
- 20 en el documento WO 2009/079541 A1).

En la Etapa i) preferiblemente, el compuesto de fórmula (IX) se activa para permitir su reacción fácil con el compuesto de fórmula (VII). De este modo el compuesto de fórmula (IX) se convierte en el compuesto de fórmula (X) (Esquema 4) donde X' es un grupo saliente que puede desplazarse por reacción con el compuesto de fórmula (VII). Por ejemplo, X' = Cl, Br, I, OSO₂R, OPOCl₂, 6-benzotriazol-1-iloxi, [OP(NR₂)₃]BF₄ o PF₆, con un reactivo que forma una unión de halogenación sulfonación, fosfonilación o amida; en donde R es alquilo, arilo, heteroarilo ; y en donde NR₂ es una dialquilamina o un anillo heterocíclico que incluye el N dentro del anillo. Cuando R es alquilo, puede ser acíclico o puede ser cíclico tal como R₂ que forma junto un anillo (tal como un anillo de 5 ó 6 miembros).



X' = Cl, Br, I, OSO₂R, OPOCl₂, 6-benzotriazol-1-iloxi

30 $\hat{O}P(NR_2)_3]BF_4$ o PF₆

Esquema 4

Preferiblemente, el reactivo de halogenación es un agente de cloración. tal que X' = Cl.

Preferiblemente, el agente de cloración es SOCl_2 , POCl_3 , $(\text{COCl})_2$, PCl_3 , PCl_5 , COCl_2 o similares, y lo más preferiblemente SOCl_2 o POCl_3 . Cuando se emplean estos agentes de cloración, se prefiere que una amida tal como DMF o DMAC, preferiblemente DMF, se añada en cantidades catalíticas. Cuando se emplean estos agentes de cloración, se prefiere que la sal hidrocioruro del compuesto de fórmula (Xa) ((Xa).HCl),

- 5 Preferiblemente, el reactivo de sulfonación es MsCl , $p\text{-TsCl}$, Tf_2O o similares.

Preferiblemente, el reactivo de bromación es POBr_3 , PBr_3 o similares-

- Debido a que el compuesto de fórmula (X) o su sal tal como (Xa).HCl, donde $X' = \text{Cl}$, es sensible a la humedad y otros nucleófilos (con inclusión de alcoholes), se prefiere que se procese (tal como su aislamiento desde la mezcla del producto de reacción) en condiciones en que no se exponga a humedad. Siguiendo a la preparación del compuesto de fórmula (IX) o (X).HCl se aísla directamente de la mezcla del producto de reacción por filtración o centrifugación y se lava con un disolvente orgánico anhidro, preferiblemente MeCN seco (el valor de la titulación de Karl Fischer (KF) es preferiblemente no más de 100 ppm). El compuesto aislado de fórmula (X) o (X).HCl puede secarse en vacío con o sin calentamiento, pero preferiblemente el compuesto aislado de fórmula (X) o (X).HCl se emplea directamente en la etapa de reacción que sigue, y puede utilizarse como una pasta que todavía está húmeda procedente del disolvente de lavado (p.ej. MeCN).
- 10
- 15

El disolvente de la etapa ii) puede ser THF, MeCN, DMF, DMAC, 1,3-dimetil-2-imidazolidinona (DMI), *N*-metilpirrolidona (NMP), tetrametilurea (TMU), THF o MeCN y se selecciona preferiblemente de THF, DMF, MeCN secos (el valor KF es preferiblemente no mayor que 100 ppm), y lo más preferiblemente MeCN (el valor KF es preferiblemente no más que 100 ppm).

- 20 La adición de una base en la etapa ii) es facultativa y menos preferida. La base puede seleccionarse entre imidazol, DIPEA, Et_3N y similares.

- En una realización, (Xa).HCl reacciona con el compuesto de fórmula (VII) en el seno de un disolvente que no disuelve sustancialmente la sal hidrocioruro del compuesto de fórmula (IV) ((IV).HCl), preferiblemente MeCN, sin una base para dar (IV).HCj. Una vez completada la reacción el (IV).HCl se aísla directamente por filtración. El (IV).HCl aislado se emplea en la etapa iii) con purificación o sin purificación. Preferiblemente, el compuesto (IV).HCl aislado se purifica convirtiéndolo en su forma de base libre, es decir, el compuesto de fórmula (IV), mediante la acción de una base, preferiblemente solución acuosa de NaOH, en el seno de un disolvente orgánico, preferiblemente THF, y la base libre del compuesto de fórmula (IV) contenida en la fase orgánica separada se convierte en una sal por reacción con un ácido. El ácido puede ser soluciones acuosas de HCl, HBr, $p\text{-TsOH}$, preferiblemente HCl o $p\text{-TsOH}$.
- 25
- 30 La nueva sal del compuesto de fórmula (IV) puede aislarse por filtración con muy alta pureza y análisis de alta potencia.

En otra realización, el compuesto (Xa).HCl se hace reaccionar con el compuesto de fórmula VII en el seno de un disolvente polar tal como DMF, DMAC, DMI, NMP o TMU obteniendo una solución de reacción homogénea. Una vez completada la reacción, se añade agua para precipitar el (IV).HCl. El (IV).HCl se aísla después por filtración.

- 35 En la etapa iii), la sal del compuesto de fórmula (IV) se amina reductoramente con la sal hidrocioruro de que se dispone en el comercio del compuesto de fórmula (VIII) ((VIII).HCl), una base, un ácido carboxílico, un compuesto hidroxilado y un agente reductor para proporcionar lapatinib. Preferiblemente los primeros reactivos son mezcla durante un período de tiempo, antes de añadir el agente reductor. Preferiblemente se emplea un disolvente miscible con agua, lo más preferiblemente THF. Puede utilizarse una base orgánica, preferiblemente DIPEA. Un ácido carboxílico, preferiblemente ácido acético, puede añadirse para favorecer la reacción. Los inventores descubrieron que cuando se emplea (VIII).HCl en lugar de la base libre (VIII), un compuesto que contiene grupos hidroxilo, lo más preferiblemente agua, en preferiblemente 4,0 equivalentes molares a 10,0 equivalentes molares, puede añadirse para ayudar a la disolución de (VIII).HCl. Por el contrario, los inventores han descubierto que cuando se emplea un disolvente inmiscible con agua, tal como un disolvente seco inmiscible con agua, o cuando no está presente agua en la reacción de aminación, tal como cuando se emplea un disolvente previamente secado, la reacción procede más lentamente y el compuesto de fórmula (IV) no se consumió eficazmente. Por tanto, si el compuesto de fórmula (IV) no se consumió eficazmente durante el tiempo en que se añadió el agente reductor, el lapatinib formado nuevamente era capaz entonces de reaccionar con el compuesto de fórmula (IV) sin reaccionar lo que conducía a la formación de una impureza no deseada. Añadiendo agua, sin embargo, se observó que la formación de la impureza se suprimía. Este fue un descubrimiento importante de los inventores debido a que el lapatinib crudo podría prepararse de una forma más pura. Cuando se añadió agua, se emplearon preferiblemente 4,0 equivalentes molares respecto a 10,0 equivalentes molares de agua y se empleó y preferiblemente un exceso de 1,3 equivalentes molares respecto a un equivalente a 2,0 molares, lo más preferiblemente 1,3 equivalentes molares respecto a un equivalente 1,6 molar de (VIII).HCl. De este modo la impureza podría reducirse a por debajo de 5% de pureza por HPLC. El agente reductor era preferiblemente $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$.
- 40
- 45
- 50
- 55

El lapatinib preparado utilizando el método de esta realización puede aislarse, o más preferiblemente, puede convertirse directamente en la sal ditosilato de lapatinib de alta pureza sin aislamiento del lapatinib procedente de la mezcla del producto de reacción de la etapa iii). El ditosilato de lapatinib aislado tiene una pureza por HPLC de

97,0-99,9%, preferiblemente >99,0%, lo más preferiblemente >99,8%. La mezcla del producto de reacción procedente de la etapa iii) se enfría con una solución acuosa básica tal como NaOH aq., se separa y la fase orgánica se lava con una solución acuosa ácida tal como una solución acuosa de NH₄Cl. La fase orgánica se filtra luego y se obtiene ditosilato de lapatinib como Forma I cristalina por cristalización a partir de la fase orgánica en presencia de ácido *p*-toluenosulfónico. El ditosilato de lapatinib se aísla por filtración o centrifugación, u otros métodos de aislamiento de sólidos.

El ditosilato de lapatinib preparado por la realización de esta invención puede recrystalizarse para formar la Forma I cristalina (documento US 7.157.466 B2) y la Forma 2 (según se describe en el documento WO 2009/079541 A1).

En otro aspecto de la presente invención, se prepara monohidrato de ditosilato de lapatinib (según se describe en el documento US 7.157.466 B2) mediante un método nuevo de cristalización de Forma I cristalina amorfa o Forma II cristalina de ditosilato de lapatinib procedente de una solución compuesta por una mezcla de DMSO, MeCN y agua. El análisis XRPD de este material cristalino proporciona un tipo de XRPD como se expone en la figura 10. El método de la técnica anterior para preparar monohidrato de ditosilato de lapatinib incluye cristalización a partir de THF y agua. Este método puede presentar algunas particularidades de operación. Debido a que la Forma I de ditosilato de lapatinib tiene una solubilidad baja en THF y en agua, que son los disolventes de cristalización de la técnica anterior, el THF y el agua deben mezclarse previamente y calentarse antes de la disolución del sólido. Debido a que el monohidrato de ditosilato de lapatinib tiene menor solubilidad en una mezcla de THF y agua que la Forma I del ditosilato de lapatinib, después de la disolución de la Forma I del ditosilato de lapatinib crudo, algo del monohidrato de ditosilato de lapatinib, que debido a su menor solubilidad con relación a la de la Forma I, puede empezar a cristalizar antes. Esto proporciona problemas de operación cuando tiene lugar esta cristalización durante la etapa de filtración de la masa pastosa y conduce a pérdidas de rendimiento de producto, y puede ocasionar bloqueo del filtro. La invención proporciona aquí un proceso nuevo para la cristalización de Forma I amorfa, cristalina, o Forma II cristalina de ditosilato de lapatinib que alivia el potencial de este problema. En este proceso nuevo el ditosilato de lapatinib se disuelve primeramente totalmente en DMSO para proporcionar una solución que puede filtrarse en estado pastoso sin una cristalización prematura indeseada de la forma de monohidrato que ocurre. Después de seguir la filtración de la masa pastosa, se añade solución acuosa de MeCN, y la disolución se enfría lentamente dejando luego que el monohidrato de ditosilato de lapatinib cristalice de un modo controlado. Este nuevo proceso de cristalización es ventajoso a escalas de producción industrial debido a que permite un control excelente de cuando tiene lugar la cristalización.

En otra realización (método B), se produce lapatinib.

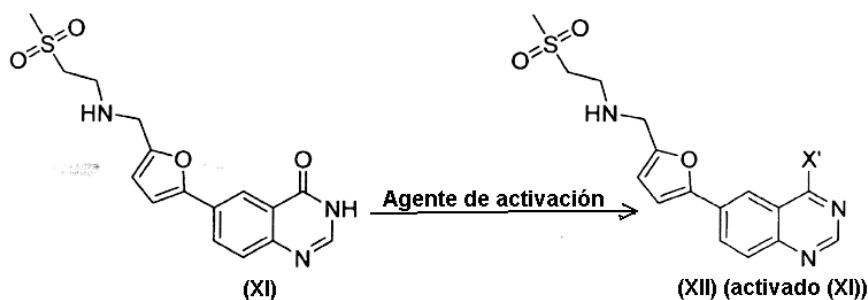
i') Reaccionando el compuesto de fórmula (IX) con 2-(metilsulfonil)etanamina (VIII) o su sal, es decir, (VIII).HCl para producir el compuesto de fórmula (XI);

ii') Activando el compuesto de fórmula (XI) con un agente de activación para producir el compuesto de fórmula (XII); y

iii') Convirtiendo el compuesto de fórmula (XII) en lapatinib por reacción del compuesto de fórmula (XII) con el compuesto de fórmula (VII).

En la etapa i'), el compuesto de fórmula (IX) puede ser aminado reductoramente con (VIII).HCl y un agente reductor en el seno de un disolvente, en presencia de una base, tal como DIPEA, y en la presencia de AcOH. El agente reductor es preferiblemente NaBH(OAc)₃.

En la etapa ii') se activa el compuesto de fórmula (XI) para permitir su reacción fácil con el compuesto de fórmula (VII) en la etapa iii'). De este modo el compuesto de fórmula (XI) se convierte en el compuesto de fórmula (XII) (Esquema 5) donde X' es un grupo saliente que puede desplazarse por reacción con el compuesto de fórmula (VII). Por ejemplo, X' = Cl, Br, I, OSO₂R, OPOCl₂, 6-benzotriazol-1-iloxi, [OP(NR₂)₃]BF₄ ó PF₆ con un reactivo de halogenación, sulfonación, fosfonilación o que forma uniones amida, en donde R es alquilo, arilo, heteroarilo y en donde NR₂ es una dialquilamina o un anillo heterocíclico que incluye el N dentro del anillo. Cuando R es alquilo, puede ser acíclico o puede ser cíclico de modo que R₂ conjuntamente forma un anillo (tal como un anillo de 5 ó 6 miembros). Preferiblemente, el agente de activación es un reactivo de halogenación. Preferiblemente la halogenación tiene un agente de cloración, tal como X' = Cl. Preferiblemente, el agente de cloración es SOCl₂, POCl₃, (COCl)₂, PCl₃, PCl₅, COCl₂ o similares, y lo más preferiblemente SOCl₂ o POCl₃. Cuando se emplean esos agentes de cloración, se prefiere que se añada en cantidades catalíticas una amida tal como DMF o DMAC, preferiblemente DMF.

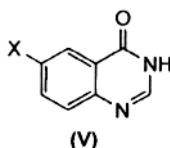


Esquema 5

En la etapa iii'), el compuesto de fórmula (XII) se convierte en lapatinib por reacción con el compuesto de fórmula (VII) en el seno de un disolvente orgánico, facultativamente en la presencia de una base. El disolvente de la etapa iii) puede seleccionarse de THF, MeCN, *i*-PrOH, MEK, DMF, DMAC, 1,3-dimetil-2-imidazolidinona DMI), *N*-metilpirrolidona (NMP) y tetrametilurea (TMU). La adición de una base en la etapa iii') es opcional, y la base puede seleccionarse de imidazol, DIPEA, Et₃N o similar.

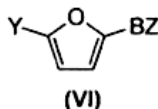
El lapatinib preparado de este modo puede aislarse por cristalización, según se ha descrito anteriormente, o por cromatografía (tal como cromatografía súbita o HPLC preparativa), o puede convertirse en ditosilato de lapatinib.

10 En otra realización el compuesto nuevo de fórmula (IX) se prepara por reacción de un compuesto de fórmula (V):



en donde X es un halógeno, preferiblemente yodo;

con un compuesto de fórmula (VI)



15 en donde BZ es B(OH)₂, B(OR)₂, [BF₃]M, BR₂ o similares;

Y es CH=O, CH(OR)₂ o similares:

CH(OR)₂ y B(OR)₂ son cíclico o acíclico;

B(OR)₂ es opcionalmente un anhídrido borónico (es decir, conocido también como una boroxina o anhídrido ciclotrimérico de un ácido borónico).

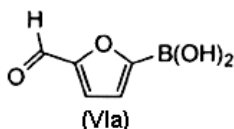
20 R es alquilo, arilo, heteroarilo, alilo o similares;

M es un ion metálico tal como de un metal alcalino, con inclusión de potasio;

en presencia de una cantidad eficaz de catalizador, una base y un disolvente.

Preferiblemente el disolvente está compuesto de un disolvente orgánico y agua.

Preferiblemente, el compuesto de fórmula (VI) tiene la fórmula (VIa)



25

Preferiblemente, el catalizador está compuesto de un ligando y un metal de transición o sal de metal de transición. El catalizador puede prepararse por separado, antes de la reacción de acoplamiento, a partir de un ligando y un metal de transición, o puede prepararse *in situ* en la mezcla de reacción de acoplamiento mediante la adición del ligando y un metal de transición por separado. Preferiblemente el catalizador se prepara *in situ* en la mezcla de reacción de acoplamiento.

Preferiblemente, el metal de transición o sal de metal de transición es paladio o una sal de paladio. Lo más preferiblemente la sal de metal de transición es una sal de paladio. Cuando el metal de transición es paladio pueden emplearse Pd(OAc)₂, Pd₂(dba)₃, Pd(PPh₃)₄, Pd[P(*t*-Bu)₃]₂ y similares. Preferiblemente se emplea Pd(OAc)₂ con el origen de metal de paladio para el catalizador.

Preferiblemente, cuando el metal de transición es paladio, el ligando es una fosfina seleccionada entre las descritas en la bibliografía de empleo en la reacción de acoplamiento de Suzuki-Miyaura, que incluyen P(*n*-Bu)₃, PCy₃, P(*o*-Tol)₃, dppe, dppp, dppb, dppf, Ph₃P, BINAP, BippyPhos y TrippyPhos. Preferiblemente, el ligando de fosfina es P(*t*-Bu)₃ o uno de sus derivados salinos. Más preferiblemente, el ligando de fosfina se proporciona como la sal estable [HP(*t*-Bu)₃]BF₄. Aunque pueden emplearse un intervalo de ligandos de fosfina en esta reacción de acoplamiento, los inventores han observado que dppb, dppf, Ph₃P, BINAP, BippyPhos y TrippyPhos todos proporcionaban acoplamientos ineficaces cuando se combinaban dando lugar a catalizadores con metal de paladio o sales de metal paladio. Dado este hecho, los inventores quedaron sorprendidos cuando descubrieron que P(*t*-Bu)₃ cuando se combinaba con Pd(OAc)₂ proporcionaba un catalizador que favorecía un acoplamiento relativamente eficaz del compuesto de fórmula (Va) y (VIa), caracterizado por una buena conversión determinada por HPLC (típicamente >=90%) del compuesto de fórmula (Va) al compuesto de fórmula (IX) cuando se empleaban las bases Na₂CO₃ o KOAc en un intervalo de disolventes tales como dioxano acuoso, DMAC acuosa, DMF acuosa, NMP acuosa, MeCN acuoso, DMSO acuoso (véase la Tabla 1). Los inventores han encontrado que se prefería emplear P(*t*-Bu)₃ como su sal tetrafluoroborato, [HP(*t*-Bu)₃]BF₄, debido a que este compuesto es un sólido estable al aire y no inflamable.

Aun cuando la razón molar entre el metal de paladio y el ligando de fosfina puede variar, los inventores han descubierto que una razón molar de aproximadamente 1:1 se prefería para un catalizador preparado a partir de P(*t*-Bu)₃ y Pd(OAc)₂. Utilizando un exceso molar de P(*t*-Bu)₃ con respecto a Pd(OAc)₂ se proporcionó un beneficio en términos de eficacia de acoplamiento de los compuestos de fórmulas (Va) y (VIa).

Los inventores descubrieron que cuando se prepara el catalizador *in situ* a partir de [HP(*t*-Bu)₃]BF₄ y Pd(OAc)₂ que podría emplearse en cargas bajas. Preferiblemente el catalizador se emplea entre 0,5% en moles y 5% en moles, preferiblemente entre 0,5% en moles y 2% en moles con respecto a los moles del compuesto de fórmula (Va).

Pueden emplearse diferentes bases que incluyen bases inorgánicas u orgánicas, tales como las indicadas en la bibliografía para uso en la reacción de acoplamiento de Suzuki-Miyaura. Preferiblemente, la base es un hidróxido tal como un hidróxido de un metal alcalino, un hidróxido de un metal alcalinotérreo (tal como Ba(OH)₂) o un hidróxido de amonio (tal como Et₄NOH), un alcóxido tal como un alcóxido de un metal alcalino (tal como NaOMe o NaOEt) o un alcóxido de amonio, o un carbonato metálico tal como un carbonato de un metal alcalino (tal como Na₂CO₃, K₂CO₃ y Cs₂CO₃) o un carbonato de un metal alcalinotérreo, bicarbonato metálico tal como un bicarbonato de un metal alcalino (tal como NaHCO₃ o KHCO₃ o un bicarbonato de un metal alcalinotérreo, una amina (tal como metilamina o DIPEA), o un carboxilato metálico tal como un carboxilato de un metal alcalino (tal como acetato de potasio), o un fosfato metálico tal como un fosfato de un metal alcalino (tal como K₃PO₄). Lo más preferiblemente la base es acetato de potasio (AcOK). Los inventores han descubierto que la cantidad de base puede variarse con respecto a los otros reactivos, pero se prefiere que cuando la base es Na₂CO₃ que se empleen entre 0,8 a 2,5 equivalentes molares con respecto al compuesto de fórmula (VI), y más preferiblemente 1,0 a 1,5 equivalentes molares con respecto al compuesto de fórmula (VI). Cuando la base es AcOK, se prefiere que se emplee no menos que 1,0 equivalente molar con respecto al compuesto de fórmula (VI), y más preferiblemente 1,0 equivalente molar con respecto al compuesto de fórmula (VI).

Se ha descubierto que eran preferibles mezclas disolventes orgánicos miscibles con agua y agua como el disolvente de reacción. Podrían emplearse mezclas de agua con *N,N*-dimetilformamida (DMF), *N,N*-dimetilacetamida (DMAC), sulfóxido de dimetilo (DMSO), *N*-metilpirrolidona (NMP), acetonitrilo (MeCN), dioxano o 2-metil furano. También serían útiles otros disolventes que incluyen disolventes aromáticos o disolventes alcohólicos, con agua, y también los indicados en la bibliografía de uso en la reacción de acoplamiento de Suzuki-Miyaura.

Preferiblemente, el disolvente es una mezcla de agua y DMSO. Así como proporcionando una mezcla buena de disolvente para la conversión eficaz del compuesto de fórmulas (V) y (VI) con respecto al compuesto de fórmula (IX), el DMSO posee una toxicidad relativamente baja en comparación con la de algunos otros disolventes que pueden utilizarse tales como MeCN, DMF y dioxano. Además, empleando nuestras condiciones y operaciones del proceso preferido, el compuesto de fórmula (IX) pudiera cristalizarse a partir de la mezcla del producto de reacción cuando se emplean como el disolvente DMSO y agua.

Se ha descubierto que cuando se emplea en la reacción un disolvente orgánico miscible con agua tal como DMSO, y agua, que la razón volumétrica de los dos disolventes componentes era importante. Se descubrió por los inventores

que era lo más preferible cuando la reacción de los componentes de fórmulas (Va) y (Via) se llevaba a cabo en una disolución homogénea. Esto permitía una reacción eficaz con buena conversión de los materiales de partida con respecto al producto, y permitía que el producto de fórmula (IX) se aislara con un nivel de paladio residual relativamente bajo. Cuando la reacción se llevó a cabo en condiciones homogéneas la concentración de paladio residual del compuesto de fórmula (IX) era <300 ppm, pero cuando la reacción se llevaba a cabo en condiciones homogéneas la concentración de paladio residual en el compuesto de fórmula (IX) era >500 ppm. Por ejemplo, cuando se usó una mezcla 2:1 (30 volúmenes) de DMSO y H₂O, la reacción era heterogénea, y el compuesto de fórmula (IX) producido contenía una concentración de paladio residual de 536 ppm. En este caso, debido a que la reacción era heterogénea, el compuesto de fórmula (IX) se aisló sin filtración en caliente y sin cristalización. Por tanto, por contraste, es ventajoso utilizar un sistema disolvente que proporcione una solución de reacción homogénea durante la reacción de acoplamiento. Puede utilizarse un intervalo de razones volumétricas de los dos componentes de los disolventes para obtener una solución homogénea a la temperatura de reacción preferida, pero esto depende de los disolventes. Cuando se emplea DMSO como el disolvente con el compuesto de fórmulas (Va) y (Via) dentro del intervalo de temperaturas de reacción preferido, las razones volumétricas de DMSO respecto al agua son, preferiblemente, entre 5 : 1 a 2 : 1, y lo más preferiblemente aproximadamente 5:2.

La reacción puede realizarse en aproximadamente 70°C a 100°C, pero se prefiere a temperatura interna de aproximadamente 75°C a 85°C cuando el disolvente es DMSO y agua, con una razón volumétrica de aproximadamente 5:2 cuando se emplea el compuesto de fórmulas (Va) y (Via).

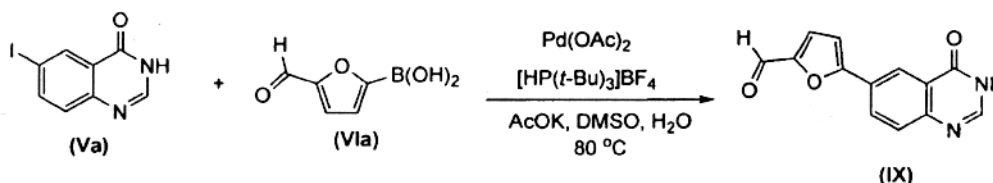
Cuando la reacción de acoplamiento se ha completado, como puede determinarse mediante análisis por HPLC de la solución de reacción, la mezcla del producto de reacción es facultativamente, pero preferiblemente, filtrada mientras está todavía caliente y mientras el compuesto de fórmula (IX) está todavía disuelto en la mezcla de disolventes tal como en aproximadamente 70°C a 100°C cuando el disolvente está compuesto de aproximadamente 5:2 de DMSO al agua. Sin quedar unido a teoría alguna, se opina que la filtración en caliente actúa separando algo del paladio que precipita de la mezcla de producto de reacción durante la reacción, reduciéndose con ello el nivel de paladio residual del producto de fórmula (IX). Por consiguiente, es ventajosa una filtración en caliente. Opcionalmente, más agua caliente puede añadirse a la solución homogénea del compuesto de fórmula (IX), después de la etapa de filtración en caliente, y la solución se deja enfriar dando como resultado la precipitación del compuesto de fórmula (IX). El compuesto de fórmula (IX) se aísla después por filtración o centrifugación u otros métodos de aislamiento de sólidos.

El compuesto de fórmula (IX) preparado de este modo es de alta calidad como se juzga por análisis por HPLC, y espectroscopía de NMR de ¹H y ¹³C (véanse la figura 4 y la figura 5). El análisis por HPLC del compuesto de fórmula (IX) preparado empleando el método de esta invención, era de una pureza por HPLC de >98%, basado en el % del campo, y era típicamente de una pureza por HPLC de >=99,0 %. La reacción era eficaz y se conseguía típicamente un rendimiento de >90%, y frecuentemente los rendimientos estaban entre 92-95%. Cuando se precipitó el compuesto de fórmula (IX) de la mezcla de producto con adición de agua añadida, con enfriamiento, se encontró que el compuesto de fórmula (IX) era cristalino. Una forma cristalina del compuesto de fórmula (IX) como una realización de la invención, se caracteriza por su tipo de XRPD (figura 3), traza de DSC (figura 2) y espectro IR (figura 1). Aun cuando esta forma cristalina del compuesto de fórmula (IX) es útil en la síntesis del compuesto de fórmula (Xa), la invención no se restringe a este uso de la forma cristalina y amorfa u otras formas cristalinas, tales como polimorfos o solvatos, pudieran aplicarse en la síntesis del compuesto de fórmula (Xa) a partir del compuesto de fórmula (IX).

El compuesto de fórmula (IX) preparado empleando esta realización de la invención, puede utilizarse para preparar lapatinib y ditosilato de lapatinib de alta calidad con una concentración aceptable de paladio residual-

Ejemplos

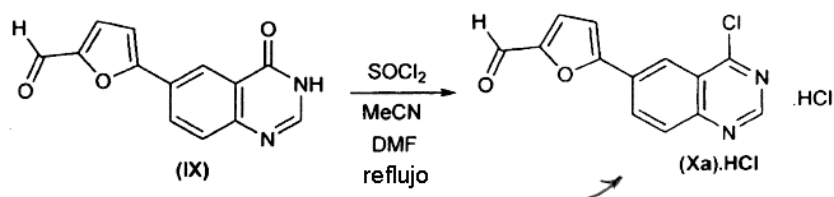
Ejemplo 1: Síntesis de 5-(4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)furan-2-carbaldehído (IX)



Una mezcla 5:2 v/v de DMSO y H₂O (1.400 ml) se desgasificó durante 30 minutos a temperatura ambiente utilizando nitrógeno. Se añadió ácido 5-formilfuran-2-ilborónico ((Via)); 26,8 g, 193 mmol) disuelto en esta mezcla [HP(*t*-Bu)₃]⁺BF₄⁻ (840 mg, 2,94 mmol) y Pd(OAc)₂ (680 mg, 2,94 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno durante 20 minutos. Se añadió al reactor AcOK (18,8 g, 192 mmol) y se agitó durante 20 minutos a temperatura ambiente. Se añadió 6-iodoquinazolin-4(3H)-ona ((Va); 40 g, 147 mmol) y se calentó a 80±5°C (temperatura interna) en un baño de aceite, bajo nitrógeno. Una vez completada la reacción (HPLC), la mezcla de reacción se filtró en caliente, y luego se añadió al filtrado agua caliente (400 ml, 80±5°C). Se enfrió

lentamente a 0-15°C (el sólido empezó a precipitar a 70°C (temperatura interna) y se filtró luego. La pasta del filtro se lavó con H₂O (80 ml), después con MeCN (60 ml) y se secó en vacío a 60±5°C durante 6 horas proporcionando 5-(4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)-furan-2-carbaldehído ((IX); 34,6 g, 144 mmol) con pureza por HPLC de 99,7% en rendimiento de HPLC de 97,6%. NMR de ¹H (300 MHz, d₆-DMSO) : δ 7,47 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,27 (dd, J = 8,6 2,1 Hz, 1H), 8,52 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 9,66 (s, 1H); NMR de ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 110,5, 122,6, 123,9, 126,0, 127,5, 129,0, 131,4, 147,1, 150,1, 152,7, 157,6, 161,2, 178,8; ESI-MS, Pos [M+H]⁺ m/z 241; IR (cm⁻¹): 1713, 1671, 1604, 1462; p.f.: 267°C, Véase la Figura 2 para DSC/TGA del compuesto de fórmula (IX). Véase la Figura 3 para el tipo de difracción del polvo de rayos X del compuesto de fórmula (IX). Concentración residual de paladio: 230 ppm.

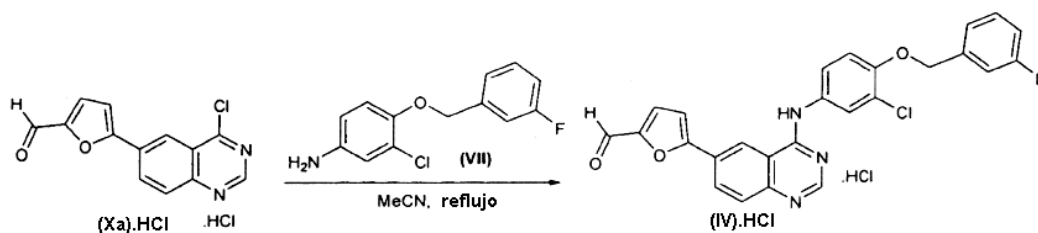
10 Ejemplo 2: Síntesis de hidrocloreto de 5-(4-cloroquinazolin-6-il)furan-2-carbaldehído ((Xa).HCl)



A lo largo de un período de 1,5 horas bajo atmósfera de N₂, se añadieron gota a gota a una mezcla SOCl₂ (86,2 g) en el seno de MeCN (145 ml), que había sido calentada previamente a reflujo durante 0,5 horas, del compuesto de fórmula (IX) (29 g, 0,121 mol), MeCN (435 ml) y DMF (0,88 g) a reflujo. La reacción se terminó cuando quedaba menos de 2% (HPLC) del compuesto de fórmula (IX). Si la reacción no conseguía reacción completa, se añadió SOCl₂ extra. La mezcla se enfrió a aproximadamente 25±5°C (temperatura interna), y después se filtró y se lavó con MeCN (58 ml) obteniendo unos 55 g de (Xa).HCl (húmedo con MeCN) con pureza de 82A % por HPLC. (Xa).HCl: NMR de ¹H (300 MHz, d₆-DMSO): δ 9,68 (s, 1 H), 9,17 (s, 1H), 8,57 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,46 (dd, J = 8,6, 2,1 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 3,8 Hz, 1H). Véase la Figura 5 para el espectro NMR de ¹H de (Xa).HCl; NMR de ¹³C (75 MHz, d₆-DMSO) δ 179,0, 159,6, 156,4, 152,9, 149,5, 141,0, 132,6, 129,2, 125,9, 123,2, 122,9, 122,7, 111,5;

(Xa).HCl se purificó por cromatografía en columna (eluyendo con EtOAc/DCM, 1:8) obteniendo compuesto puro de fórmula (Xa). El compuesto de fórmula (Xa): NMR de ¹H (300 MHz, d₆-DMSO): δ 7,53 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,42 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,54 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,90 (s, 1H), 9,64 (s, 1H); NMR de ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 111,5, 122,8, 122,9, 123,7, 125,9, 129,1, 132,5, 142,1, 149,3, 152,9, 156,6, 159,7, 179,1.

Ejemplo 3: Síntesis de hidrocloreto de 5-(4-(3-cloro-4-(3-fluorobenciloxi)fenilamino)-quinazolin-6-il)furan-2-carbaldehído ((IV).HCl)

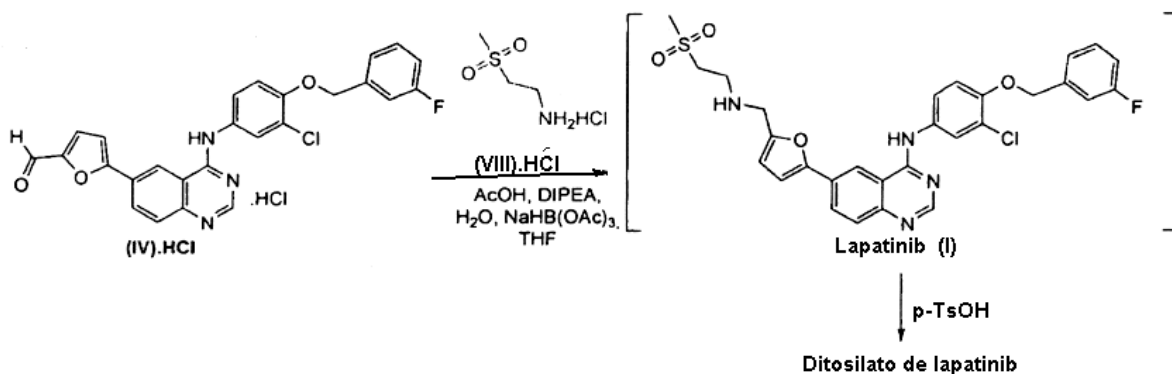


Una mezcla de (Xa).HCl (húmedo con disolvente MeCN, preparado a partir de 29 g del compuesto de fórmula (IX), 0,120 mol) y 3-cloro-4-(3-fluorobenciloxi)anilina (VII); 27,3 g, 0,108 mol en el seno de MeCN (580 ml) se agitó a reflujo, hasta que el análisis por HPLC mostró que la reacción se había completado (aproximadamente 2 horas). La mezcla se enfrió a temperatura ambiente (25±5°C), se filtró y se lavó con MeCN (58 ml). Una mezcla del sólido crudo húmedo de los compuestos de fórmula (IV) y THF (870 ml) se trató con una solución acuosa 2,0 N de NaOH (348 ml) y se agitó durante 3 - 4 horas hasta que la mayor parte del sólido se había disuelto. La mezcla se filtró a través de diatomita y se lavó con una solución acuosa saturada de NaCl (87 ml). La capa orgánica se trató con solución acuosa al 10% de HCl (174 ml) y se agitó durante 0,5 horas. Se filtró el sólido resultante, se lavó con THF (87 ml) y se secó en vacío a 60±5°C durante 16 horas obteniendo el (IV).HCl crudo (34 g, 0,067 mol, pureza por HPLC: 99%).

(IV).HCl: NMR de ¹H (300 MHz, d₆-DMSO) : δ 9,69 (s, 1H), 9,52 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,50 (dd, J = 8,8, 1,7 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 7,73 (dd, J = 9,0, 2,5 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 7,49 (td, J = 8,0, 6,1 Hz, 1H), 7,41-7,28 (m, 3H), 7,20 (td, J = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 5,31 (s, 2H).

Se obtuvo la base libre del compuesto de fórmula (IV) por cromatografía en columna (eluyendo con EtOAc/DCM, 1:4 v/v). El compuesto de fórmula (IV), NMR de ^1H (300 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): δ 5,28 (s, 2H), 7,19 (td, $J = 8,7$ Hz, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,34 (m, 4H), 7,43 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,73 (dd, $J = 8,7$ Hz, $J = 2,7$ Hz, 1H), 7,76 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 7,88 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 8,07 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 8,32 (dd, $J = 4,43$ Hz, $J = 1,95$ Hz, 1H), 8,95 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 9,68 (s, 1H).

Ejemplo 4: Síntesis de ditosilato de *N*-(3-cloro-4-(3-fluorobenciloxi)fenil)-6-(5-((2-(metilsulfonil)etilamino)metil)furan-2-il)quinazolin-4-amina (ditosilato de lapatinib)



10 A una suspensión de hidrocloreto de 2-(metilsulfonil)etanamina (VIII).HCl; 12,2 g, 76,7 mmol) en el seno de THF (600 ml), se añadió ácido acético (14,1 g, 235 mmol) seguido de DIPEA (30,3 g, 235 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 0,5 horas, se añadieron H₂O (4,2 g, 233 mmol) y (IV).HCl (30,0 g, análisis por HPLC >99%, 58,7 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente (20°C) durante 4 horas se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (37,4 g, 176 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente (20°C±5°C):

15 temperatura externa) hasta que HPLC mostró que la reacción había sido completa. Se añadió una solución acuosa al 10% de hidróxido de sodio (90 ml) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Se lavó la fase orgánica con solución acuosa al 25% de NH₄Cl (60 ml), se filtró, se trató con *p*-TsOH (40,4 g, 135 mmol) y se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. Se filtró la mezcla y la masa pastosa del filtro se lavó dos veces con THF (120 ml cada vez) y después se secó en vacío a

20 70±5°C durante 6 horas obteniendo 43 g (46,5 mmol) de ditosilato de lapatinib con 99,4% de pureza por HPLC.

NMR de ^1H de ditosilato de lapatinib (300 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): δ 11,41 (s, 2H), 9,33 (s, 3H), 9,04. (d, $J = 1,3$ Hz, 2H), 8,93 (s, 2H), 8,41 (dd, $J = 8,9$, 1,6 Hz, 2H), 7,81 (d, $J = 2,6$ Hz, 2H), 7,54-7,41 (m, 9H), 7,37 - 7,27 (m, 6H), 7,25 (d, $J = 3,4$ Hz, 2H), 7,22-7,13 (m, 2H), 7,08 (dd, $J = 8,4$, 0,6 Hz, 8H), 6,87 ($J = 3,5$ Hz, 2H), 5,29 (s, 4H), 4,46 /s, 4H), 3,65-3,51 (m, 4H), 3,51-3,38 (m, 4H), 2,26 /s, 12H).

25 Una solución de ditosilato de lapatinib se convirtió en su forma de base libre, lapatinib, lavando una solución con NaOH acuosa seguido de concentración. Lapatinib: NMR de ^1H (300 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): δ 2,98 (t, $J = 6,75$ Hz, 1H), 3,04 (s, 1H), 3,29 (t, $J = 6,6$ Hz, 1H), 3,83 (s, 1H), 5,28 (s, 1H), 6,50 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 7,08 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,33 (m, 4H), 7,48 (m, 1H), 7,76 (m, 1H), 7,80 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 8,04 (d, $J = 2,75$ Hz, 1H), 8,17 (dd, $J = 8,7$ Hz, $J = 1,8$ Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,75 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H).

30 Ejemplo 5a: Purificación de ditosilato de lapatinib

Ditosilato de lapatinib (5,0 g, 5,4 mmol, pureza por HPLC 96,5% con la máxima pureza individual a 0,8%) se disolvió en DMSO (10 ml) a 70°C (temperatura interna). Se añadió MeCN (10 ml) gota a gota a la mezcla a 70-90°C (temperatura interna) y se agitó a esta temperatura durante 1 hora. A lo largo de un período de 4 horas la mezcla se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió gota a gota MeCN (30 ml), y la mezcla se agitó durante 1 hora, luego se filtró y se lavó con MeCN (10 ml). La masa pastosa del filtro se secó en vacío a 60°C durante 16 horas obteniendo

35 4.0 g de ditosilato de lapatinib como Forma 1 cristalina (según se describe en el documento US 7.157.466 B2) con pureza de HPLC de 99,6% con rendimiento de HPLC de 78%.

Ejemplo 5b. Purificación de ditosilato de lapatinib

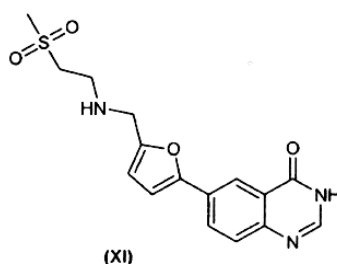
Ditosilato de lapatinib (3 g, 3,25 mmol, pureza por HPLC 99,3%), se disolvió en DMF (18 ml) a 80°C y se agitó durante 1 hora. La mezcla se filtró en caliente. Se añadió MeCN (18 ml) al filtrado a 80°C. La temperatura se enfrió a 70°C y precipitó cristal. La mezcla se mantuvo en 70°C durante 1 hora y luego 60°C durante 1 hora. La mezcla se enfrió seguidamente a 0°C y se agitó durante 2 horas. Los cristales de ditosilato de lapatinib se aislaron por filtración y se secaron a 40°C en vacío durante la noche. Se obtuvo ditosilato de lapatinib (2,5 g, 2,70 mmol, rendimiento 83%)

con pureza por HPLC de 99,9%. El análisis de XRPD (figura 9) indicó que ésta era la Forma 2 como se describe en el documento WO 2009/079541 A1.

Ejemplo 6: Preparación de monohidrato de ditosilato de lapatinib

5 Ditosilato de lapatinib (2,0 g, pureza por HPLC 96,7%, 2,1 mmol) se disolvió en DMSO (5 ml) a 80°C (temperatura interna) y la solución se filtró mientras el ditosilato de lapatinib estaba todavía disuelto. Una mezcla de MeCN (5 ml, 2,5 P) y agua (0,3 ml) se añadió luego gota a gota en la solución filtrada a 70-80°C (temperatura interna). La mezcla se enfrió a una velocidad de 10°C/hora y se mantuvo en 60°C durante 2 horas y después se enfrió lentamente a 50°C. Después de mantener a 50°C durante 1 hora, se añadió MeCN (15 ml), y luego se enfrió la mezcla a 20-30°C y se agitó a 20-30°C durante 2 horas. La suspensión se filtró, se lavó con MeCN (6 ml) y la masa pastosa del filtro se
10 secó en vacío a 60°C durante 4 horas obteniendo monohidrato de ditosilato de lapatinib (1,7 g, pureza 99,4%, 1,8 mmol). El análisis de XRPD (figura 10) indicó que este compuesto era la forma cristalina del monohidrato según se ha descrito en el documento US 7.157.466 B2.

Ejemplo 7: Síntesis de 6-(5-((2-(metilsulfonil)etilamino)metil)furan-2-il)quinazolin-4(3H)-ona ((XI))



15 A una suspensión del compuesto de fórmula (IX) (5g, 21 mmol) e hidrocloreto de 2-(metilsulfonil)etanamina (4,1 g, 33 mmol) en el seno de THF (150 ml), se añadió ácido acético (5 g, 83 mmol) seguido por DIPEA (10,5 g, 83 mmol). La mezcla se agitó a 35°C (temperatura interna) durante 2,5 horas y luego se enfrió a 20°C (temperatura interna). Se añadió *tri*-acetoxiborohidruro (8,8 g, 42 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que la reacción fue completa (análisis de TLC) Se añadieron solución acuosa de hidróxido de sodio al 25% (10 ml) y agua (50 ml) y la
20 mezcla se agitó durante 30 minutos. Se separaron las fases líquidas y la capa acuosa se extrajo con THF (50 ml). El extracto se combinó con la primera capa orgánica y la mezcla se lavó con solución acuosa saturada de NH₄Cl (50 ml). La capa orgánica se concentró en vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con MeOH al 5% en DCM proporcionando el compuesto de fórmula (XI) (3,1 g) después de evaporación de las funciones que contenían producto El compuesto de fórmula (XI): NMR de ¹H (300 MHz, d₆-DMSO) : δ 2,94 (dt, *J* = 13,8 Hz, *J* = 7,05 Hz, 1H), 3,00 (s, 1H), 3,24 (t, *J* = 6,75 Hz, 1H), 3,77 (s, 1H), 6,42 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 7,03 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,09 (dd, *J* = 8,55 Hz, *J* = 2,25 Hz, 1H), 8,31 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H).

Ejemplo 8 : Síntesis de lapatinib a partir de *N*-((5-(4-cloroquinazolin-6-il)furan-2-il)metil)-2-(metilsulfonil)etanamina ((XIa)).

30 A una suspensión del compuesto de fórmula (XI) (0,4 g, 1,15 mmol) en el seno de tolueno (10 ml) se añadió POCl₃ (0,21 g, 1,38 mmol) seguido de Et₃N (0,14 g, 1,38 mmol). Después de agitar a 90°C durante 2 horas se enfrió la mezcla a temperatura ambiente y se añadió el compuesto de fórmula (VII) (0,6 g, 2,39 mmol) en MEK (20 ml). La mezcla se agitó a 90°C durante 2 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se añadieron solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (20 ml) y THF. La fase acuosa se separó y se extrajo dos veces con THF (20 ml cada vez). Las
35 fases de THF combinadas se concentraron obteniendo 0,8 g de producto crudo, que se purificó por cromatografía en columna (eluyendo con MeOH al 3% en DCM), proporcionando lapatinib con pureza por HPLC de 59% (10 mg, 0,01 mmol).

Ejemplo 9: Síntesis de hidrocloreto de 5-(4-cloroquinazolin-6-il)furan-2-carbaldehído ((Xa).HCl).

Una mezcla del compuesto de fórmula (IX) (0,6 g, 2,5 mmol), SOCl₂ (15 ml) y una gota de DMF, se calentó a reflujo hasta que la reacción fue completa (análisis de TLC). Los componentes volátiles se evaporaron (incluyendo el
40 SOCl₂) obteniendo (Xa).HCl crudo (0,9 g) que podría emplearse directamente en la etapa siguiente.

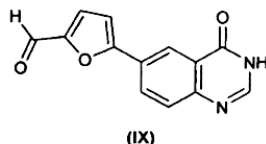
Ejemplo 10: Síntesis de (IV).HCl

Una mezcla de (Xa).HCl (1,0 g, 2,7 mmol) y 3-cloro-4-(3-fluorobenciloxi)anilina ((VII)); 0,85 g, 3,4 mmol) en THF (20 ml), se calentó a 60°C hasta que el análisis por HPLC indicó que la reacción había sido completa. La mezcla se enfrió a aproximadamente 25°C y se añadió una solución acuosa 2,8 N de NaOH (5 ml, 14 mmol) y se agitó. Se
45 separó la capa orgánica y se añadió una solución acuosa 2 N de HCl tal que su valor de pH fuera 1-2 haciendo que el producto precipitara. La mezcla se agitó durante 20 minutos y se filtró y la masa pastosa del filtro se secó en vacío a 40°C obteniendo el (IV).HCl crudo (1,15 g pureza por HPLC: 97,8%, 2,2 mmol, rendimiento de HPLC 78,0%).

Ejemplo 11: Síntesis de (IV), HCl

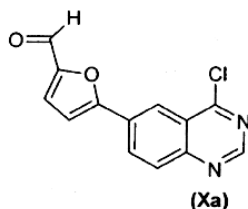
Una solución de imidazol (1,4 g, 20,6 mmol), (Xa).HCl (2 g, 6,8 mmol), y 3-cloro-4-(3-fluorobenciloxi)anilina ((VII); 1,8 g, 7,5 mmol) en el seno de DMF (20 ml, 10 P), se calentó a 80±5°C (temperatura interna) con agitación, hasta que el análisis por HPLC mostró que la reacción había sido completa. Se añadió una solución acuosa 0,5 N de HCl (20 ml) a 70-80°C, lentamente, haciendo que el producto precipitara. Después de enfriar a temperatura ambiente (25±5°C) se filtró la mezcla y se lavó con agua (20 ml) y la masa pastosa del filtro se secó en vacío a 60±5°C durante 16 horas obteniendo el (IV).HCl crudo (2,85 g, pureza por HPLC 89%, 5,0 mmol).

Ejemplo 12: Síntesis alternativa de 5-(4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)furan-2-carbaldehído ((IX)).



10 A una solución a 40°C de Na₂CO₃ (3,9 g, 36 mmol) en el seno de un gas inerte (nitrógeno o argón), se añadió dioxano acuoso desgasificado (100 ml, dioxano:: H₂O 2 : 1), [HP(*t*-Bu)₄] (0,52 g, 1,8 mmol) y Pd(OAc)₂ (0,4 g, 0,18 mmol). La mezcla se agitó a 30°C (temperatura interna) bajo atmósfera de nitrógeno durante 30 minutos, y después se añadieron 6-iodoquinazolin-4(3H)-ona ((Va); 5 g, 18 mmol) y ácido 5-formilfuran-2-ilborónico ((VIa); 4,1 g, 29 mmol). La mezcla se calentó a 80°C (temperatura interna) y se agitó hasta que el análisis por TLC mostró que la reacción se había completado. La mezcla del producto de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de celita (1 g) y la masa pastosa del filtro se lavó con *n*-BuOH (200 ml). Los filtrados reunidos se separaron y la capa orgánica se lavó dos veces con solución acuosa saturada de NaCl (100 ml cada vez). La fase orgánica se concentró hasta aproximadamente 50 ml, en vacío, y el residuo se enfrió a temperatura ambiente con agitación, para precipitar el producto. La suspensión se filtró y la masa pastosa del filtro se lavó con *n*-BuOH (40 ml) y luego se secó a 60°C en vacío obteniendo compuesto crudo de fórmula (IX) (4,5 g, HPLC de 91%, 16,5 mmol). NMR de ¹H (300 MHz, d₆-DMSO, 1347-126-19): δ 7,47 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 7,77 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 8,14 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,28 (dd, *J* = 8,7 Hz, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,53 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 9,64 (s, 1H).

Ejemplo 13: Síntesis de 5-(4-cloroquinazolin-6-il)furan-2-carbaldehído ((Xa))



25 Una mezcla del compuesto de fórmula (IX) (3 g, 12,5 mmol), SOCl₂ (30 ml) y una gota de DMF, se calentó a 80°C hasta que la reacción fue completa (análisis por TLC). Los componentes volátiles se evaporaron (con inclusión de SOCl₂) obteniendo compuesto crudo de fórmula (Xa) que se purificó por cromatografía en columna (eluyendo con EtOAc/DCM, 1:8 v/v) obteniendo la base libre del compuesto de fórmula (Xa). El compuesto de fórmula (Xa): NMR de ¹H (300 MHz, d₆-DMSO): δ : 7,53(d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 8,02 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 8,42 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 9,64 (s, 1H).

Tabla 1: Acoplamiento cruzado

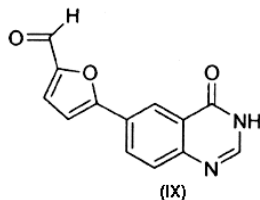
| Entrada | Metal y ligando | Base | Disolvente | Conversión |
|---------|--|---|--------------------------|------------|
| 1 | Pd(dba) (2,5% en moles) [HP(<i>t</i> -Bu) ₃]BF ₄ (5% en moles) | Na ₂ CO ₃ (2,0 eq) | Dioxano/H ₂ O | 100% |
| 2 | Pd(OAc) ₂ (5% en moles) [HP(<i>t</i> -Bu) ₃]BF ₄ (5% en moles) | Na ₂ CO ₃ (2,0 eq.) | Dioxano/H ₂ O | 100% |
| 3 | Pd(Ph ₃ P) ₄ (5% en moles) | Na ₂ CO ₃ (2,0 eq.) | Dioxano/H ₂ O | aprox. 39% |
| 4 | Pd ₂ (dba) ₃ (2,5% en moles) Pb ₃ P (5% en moles) | Na ₂ CO ₃ (2,0 eq.) | Dioxano/H ₂ O | aprox. 17% |
| 5 | Pd[P(<i>t</i> -Bu) ₃] ₂ (5% en moles) | Na ₂ CO ₃ (2,0 eq.) | Dioxano/H ₂ O | aprox 38% |

ES 2 576 871 T3

| Entrada | Metal y ligando | Base | Disolvente | Conversión |
|---------|---|---|---------------------------------|------------|
| 6 | Pd(OAc) ₂ (5% en moles) [HP(<i>t</i> -Bu) ₃]BF ₄ (10% en moles) | Na ₂ CO ₃ (2,0 eq.) | Dioxano/H ₂ O | aprox. 38% |
| 7 | Pd ₂ (dba) ₃ (2,5% en moles) TrippyPhos (20% en moles) | Na ₂ CO ₃ (2.0 eq.) | Dioxano/H ₂ O | aprox. 11% |
| 8 | Pd(dppb)Cl ₂ (5% en moles) | Na ₂ CO ₃ (2,0 eq.) | Dioxano/H ₂ O | aprox. 9% |
| 9 | Pd(OAc) ₂ (1,5% en moles) [HP(<i>t</i> -Bu) ₃]BF ₆ (1,5% en moles) | Et ₃ N (1,3 eq.) | DMAC | aprox. 44% |
| 10 | Pd(OAc) ₂ (0,5% en moles) [HP(<i>t</i> -Bu) ₃]BF ₄ (0,5% en moles) | AcOK (1,3 eq.) | Dioxano/H ₂ O | aprox. 90% |
| 11 | Pd(OAc) ₂ (0,5% en moles) [HP(<i>t</i> -Bu) ₃]BF ₄ (0,5% en moles) | AcOK (1,3 eq.) | DMF/H ₂ O | aprox. 90% |
| 12 | Pd(OAc) ₂ (0,5% en moles) [HP(<i>t</i> -Bu) ₃]BF ₄ (0,5% en moles) | AcOK (1,3 eq.) | DMSO/H ₂ O | aprox. 90% |
| 13 | Pd(OAc) ₂ (1,5% en moles) [HP(<i>t</i> -Bu) ₃]BF ₄ (1,5% en moles) | AcOK (1,3 eq.) | DMAC/H ₂ O | aprox. 90% |
| 14 | Pd(OAc) ₃ (1,0 % en moles) [HP(<i>t</i> -Bu) ₃]BF ₄ (1,0% en moles) | AcOK (1,3 eq.) | NMP/H ₂ O | aprox. 90% |
| 15 | Pd(OAc) ₂ (1,0% en moles) [HP(<i>t</i> -Bu) ₃]BF ₄ (1,0 %en moles) | AcOK (1,3 eq.) | 2-metil furano/H ₂ O | aprox. 79% |
| 16 | Pd(OAc) ₂ (1,0% en moles) [HP(<i>t</i> -Bu) ₃]BF ₄ (1,0% en moles) | AcOK (1,3 eq.) | MeCN/H ₂ O | aprox. 90% |

REIVINDICACIONES

1.- Un proceso para preparar lapatinib o su sal farmacéuticamente aceptable, que comprende convertir un compuesto de fórmula (IX)

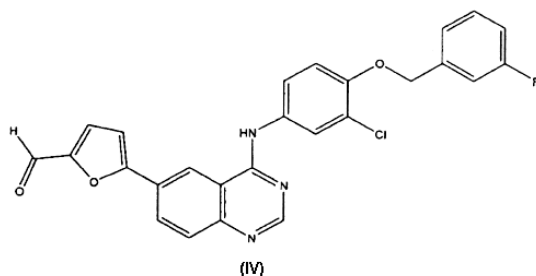


5 en lapatinib o su sal farmacéuticamente aceptable, en donde la etapa de conversión del compuesto de fórmula (IX) en lapatinib o su sal farmacéuticamente aceptable se realiza por el método A o el método B descritos a continuación:

método A que comprende:

i) activar el compuesto de fórmula (IX) con un reactivo de halogenación, sulfonación, fosfonilación o que forma uniones amida;

10 ii) hacer reaccionar el compuesto activado de fórmula (IX) con 3-cloro-4-(3-fluorobenciloxi)anilina (VII) para producir el compuesto de fórmula (IV)

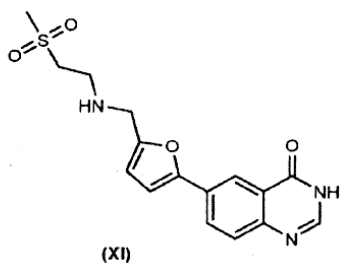


o su sal; y

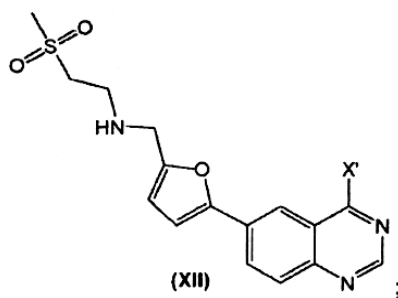
iii) convertir el compuesto de fórmula (IV) o su sal en lapatinib o su sal farmacéuticamente aceptable:

15 método B que comprende:

i') hacer reaccionar el compuesto de fórmula (IX) con 2-(metilsulfonil)etanamina (VIII) o su sal para producir el compuesto de fórmula (XI):



ii') activar el compuesto de fórmula (XI) con un agente de activación para producir el compuesto de fórmula (XII):



en donde X' es un grupo saliente; y

iii') convertir el compuesto de fórmula (XII) en lapatinib por reacción del compuesto de fórmula (XII) con el compuesto de fórmula (VII).

5 2.- El proceso según la reivindicación 1, en donde el reactivo de halogenación es un agente de cloración, que se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en SOCl_2 , POCl_3 , $(\text{COCl})_2$, PCl_3 , PCl_5 , y COCl_2 .

3.- El proceso según la reivindicación 1, en donde la sal farmacéuticamente aceptable es monohidrato de ditosilato de lapatinib que comprende además las etapas de:

i) disolver ditosilato de lapatinib en sulfóxido de dimetilo (DMSO) a 65-80°C,

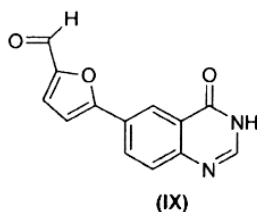
10 ii) opcionalmente llevar a cabo una operación de filtración sobre la solución de ditosilato de lapatinib sustancialmente disuelto;

iii) añadir una mezcla de acetonitrilo (MeCN) y agua a la solución en sulfóxido de dimetilo (DMSO) de ditosilato de lapatinib a 65-80°C;

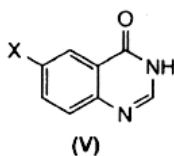
iv) enfriar la solución de modo que cristalice el monohidrato de ditosilato de lapatinib, y

15 v) aislar los cristales de monohidrato de ditosilato de lapatinib.

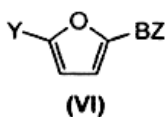
4.- Un proceso de preparación de un compuesto de fórmula (IX)



que comprende una etapa de reacción de un compuesto de fórmula (V)



20 en donde X es halógeno, preferiblemente yodo, con un compuesto de fórmula (VI):



en donde:

Bz es $\text{B}(\text{OH})_2$, $\text{B}(\text{OR})_3$, $[\text{BF}_3]\text{M}$, o BR_2 ;

Y es CH=O o CH(OR)₂;

CH(OR)₂ y B(OR)₂ son cíclicos o acíclicos;

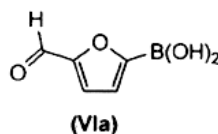
B(OR)₂ es opcionalmente un anhídrido borónico;

R es alquilo, arilo, heteroarilo, o alilo

5 M es ion metálico;

en presencia de una cantidad eficaz de catalizador, base y disolvente.

5.- El proceso según la reivindicación 4, en donde el compuesto de fórmula (VI) es de la fórmula (VIa) o su forma de anhídrido borónico,



10 6.- El proceso según la reivindicación 4, en donde el catalizador está comprendido por un ligando de fosfina con un metal de transición o una sal de un metal de transición, que es preferiblemente paladio o una sal de paladio.

7.- El proceso según la reivindicación 6, en donde el ligando de fosfina es P(*t*-Bu)₃ o su derivado de sal, preferiblemente [HP(*t*-Bu)₃]BF₄.

15 8.- El proceso según la reivindicación 4, en donde la base es un hidróxido, un alcóxido, un carbonato metálico, preferiblemente Na₂CO₃, un bicarbonato metálico, una amina, un carboxilato metálico, preferiblemente AcOK, o un fosfato metálico.

9.- El proceso según la reivindicación 4, en donde el disolvente es una mezcla de agua con sulfóxido de dimetilo (DMSO), *N,N*-dimetilformamida (DMF), *N,N*-dimetilacetamida (DMAC), *N*-metilpirrolidona (NMP), acetonitrilo (MeCN), o 1,4-dioxano.

20 10.- El proceso según la reivindicación 9, en donde el disolvente es una mezcla de agua y sulfóxido de dimetilo (DMSO).

11.- El proceso según la reivindicación 4, donde las etapas que siguen se llevan a cabo sobre el compuesto de fórmula (IX) que está sustancialmente disuelto en la solución de producto de reacción crudo:

25 i) el compuesto disuelto de fórmula (IX) se filtra en caliente a una temperatura tal que el producto de reacción de fórmula (IX) permanece disuelto en solución,

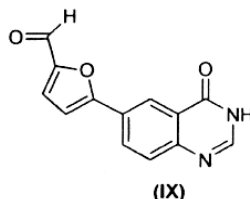
ii) se añade agua caliente al filtrado caliente que contiene el compuesto de fórmula (IX),

iii) la solución se enfría para cristalizar el compuesto de fórmula (IX),

iv) se aísla el compuesto de fórmula (IX).

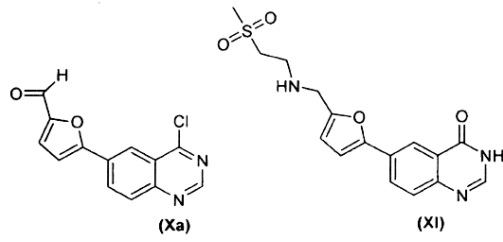
30 12.- El proceso según la reivindicación 11, donde la reacción se lleva a cabo a una temperatura entre 60-95°C, preferiblemente aproximadamente 80°C.

13.- Un compuesto de fórmula (IX):



14.- El compuesto según la reivindicación 13, que es un compuesto cristalino, que expone un tipo de difracción de polvo de rayos X que comprende los picos siguientes: 4,38, 12,65, 13,34 y 15,59 en dos theta ± 0,2.

15.- Un compuesto de fórmula Xa ó de fórmula (XI)



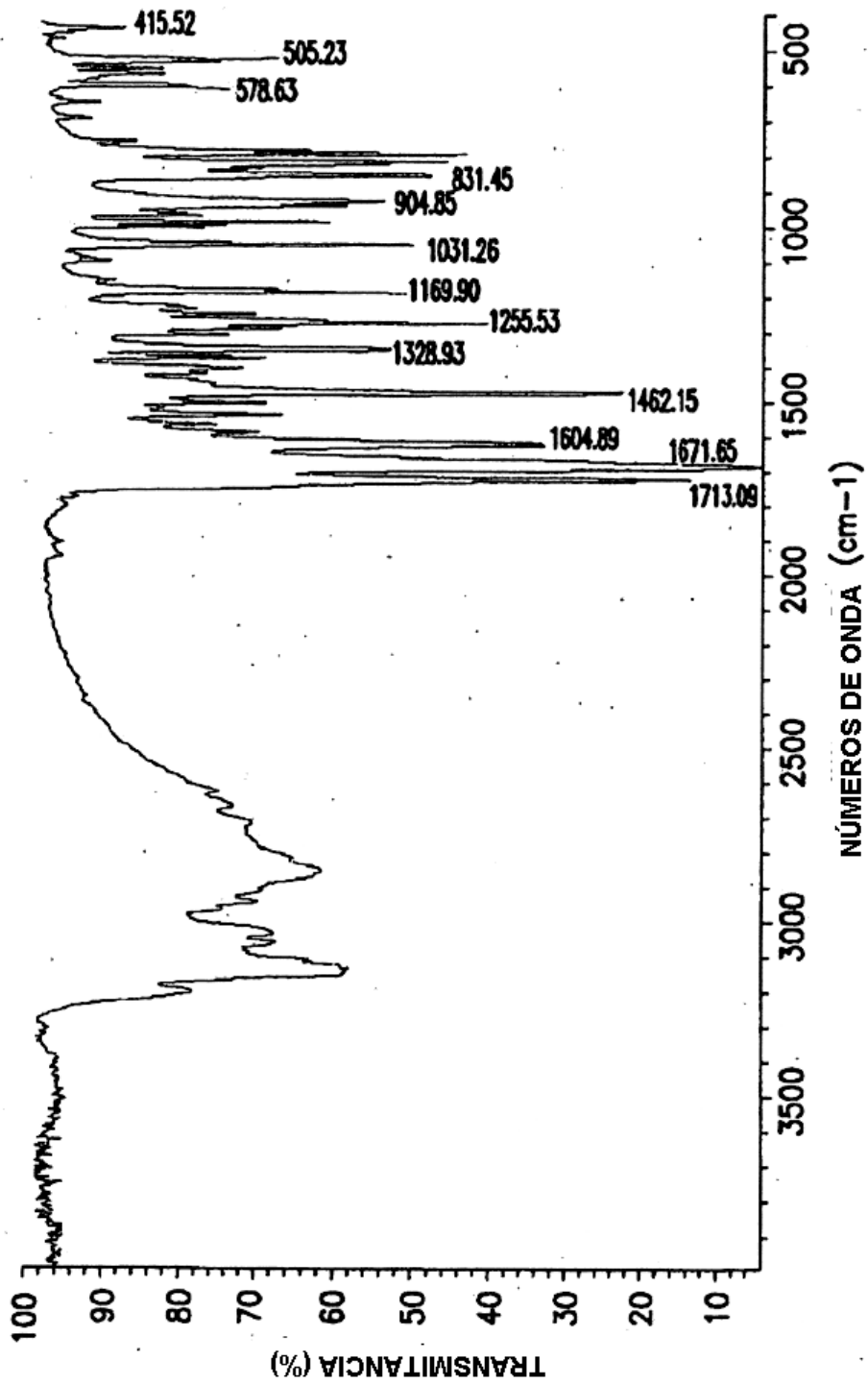


FIG.1

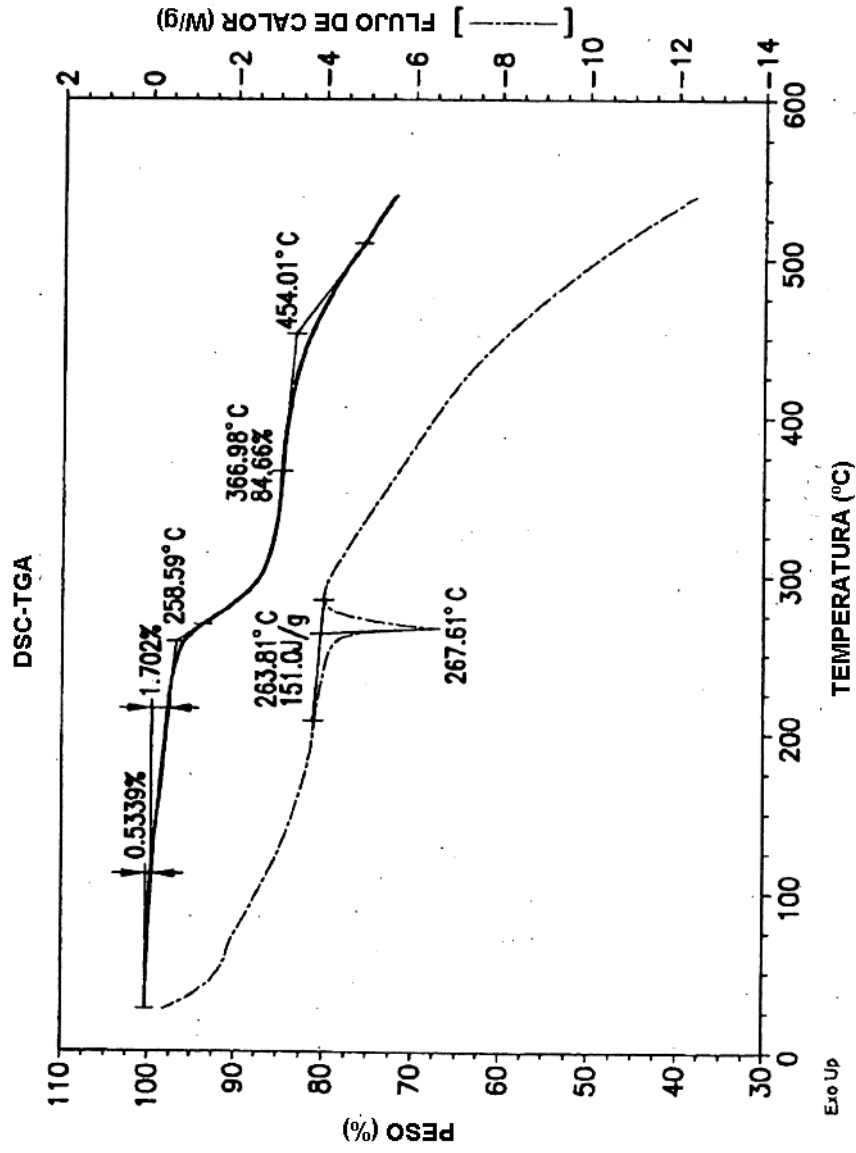


FIG.2

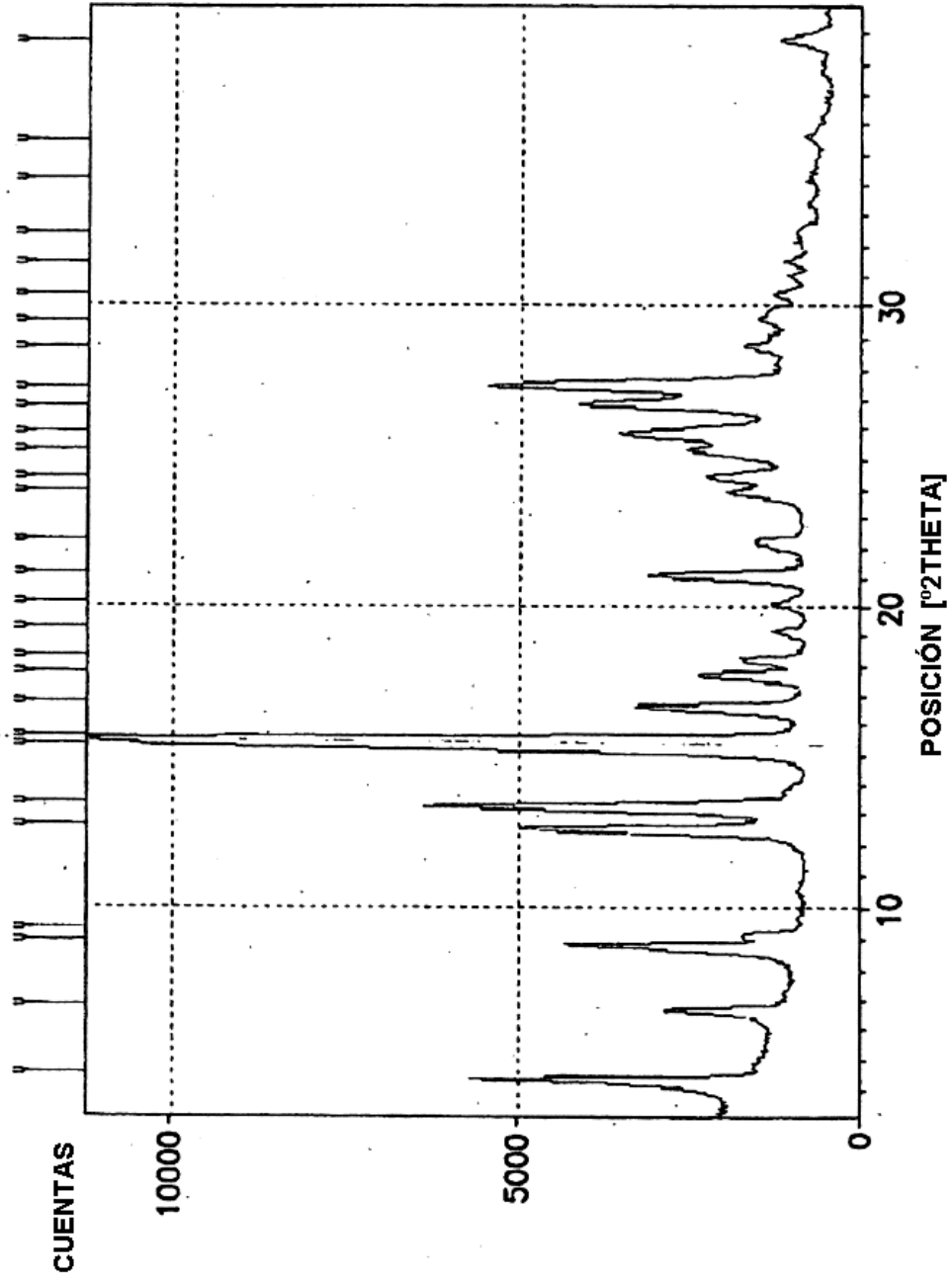


FIG.3

Lista de picos

| Pos. [°2 θ] | Altura [cts] | FWHM [°2 θ .] | d-espaciado [Å] | Rel.Int. [%] |
|---------------------|--------------|----------------------|-----------------|--------------|
| 4.3798 | 5074.54 | 0.1299 | 20.17560 | 50.76 |
| 6.6843 | 2259.70 | 0.1624 | 13.22397 | 22.60 |
| 8.8137 | 3798.22 | 0.1624 | 10.03325 | 38.00 |
| 12.6461 | 4342.42 | 0.2598 | 6.99999 | 43.44 |
| 13.3368 | 5607.24 | 0.2922 | 6.63896 | 56.09 |
| 15.3513 | 9587.54 | 0.1948 | 5.77199 | 95.91 |
| 15.5865 | 9996.55 | 0.1624 | 5.68542 | 100.00 |
| 16.6722 | 2714.03 | 0.2598 | 5.31754 | 27.15 |
| 17.7291 | 1828.12 | 0.2598 | 5.00286 | 18.29 |
| 21.0747 | 2319.15 | 0.2598 | 4.21561 | 23.20 |
| 24.3154 | 1718.33 | 0.2273 | 3.66062 | 17.19 |
| 25.1716 | 1964.46 | 0.1948 | 3.53801 | 19.65 |
| 25.7665 | 2882.31 | 0.3247 | 3.45766 | 28.83 |
| 26.6646 | 3507.49 | 0.2922 | 3.34320 | 35.09 |
| 27.2808 | 4881.92 | 0.2922 | 3.26908 | 48.84 |

FIG.3 (continua)

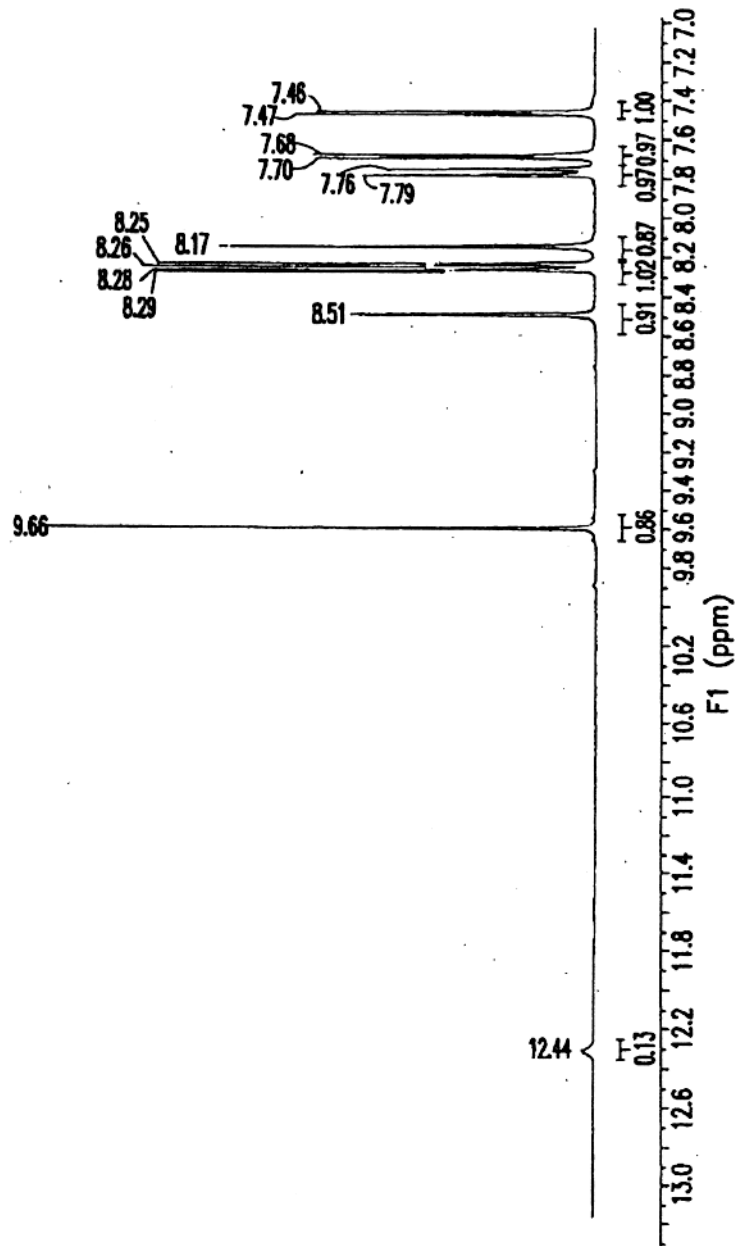


FIG.4

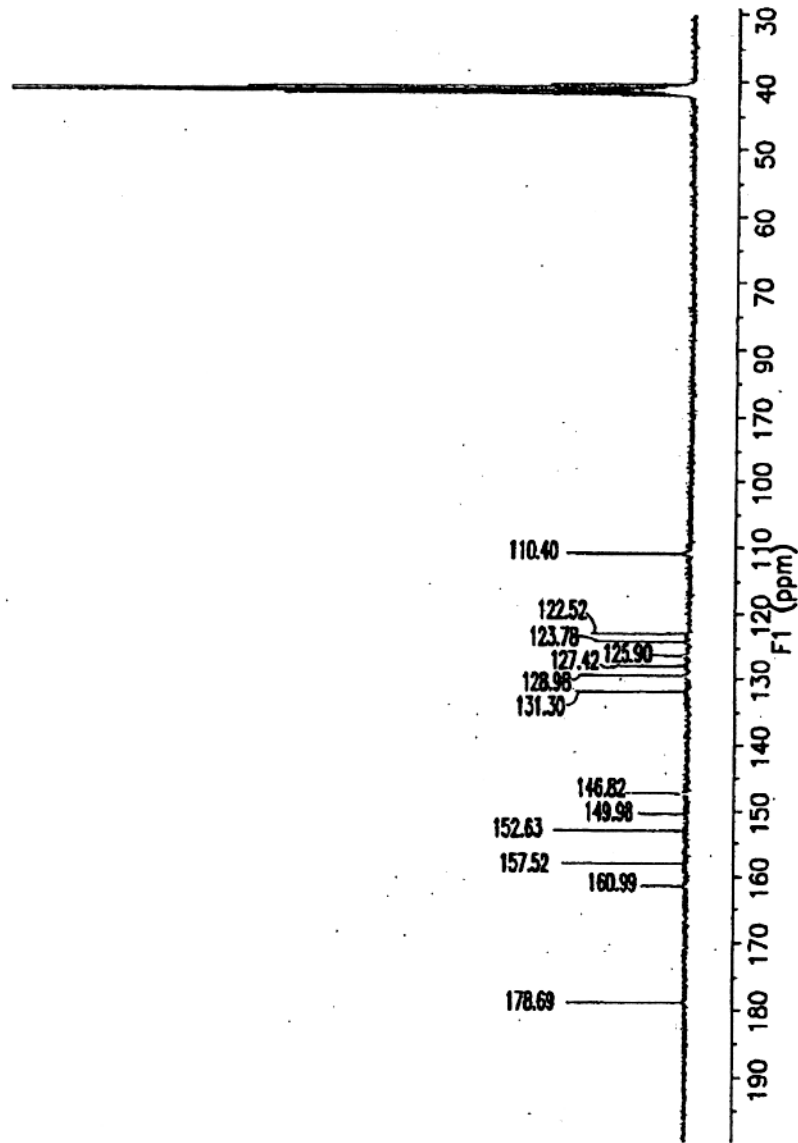


FIG.5

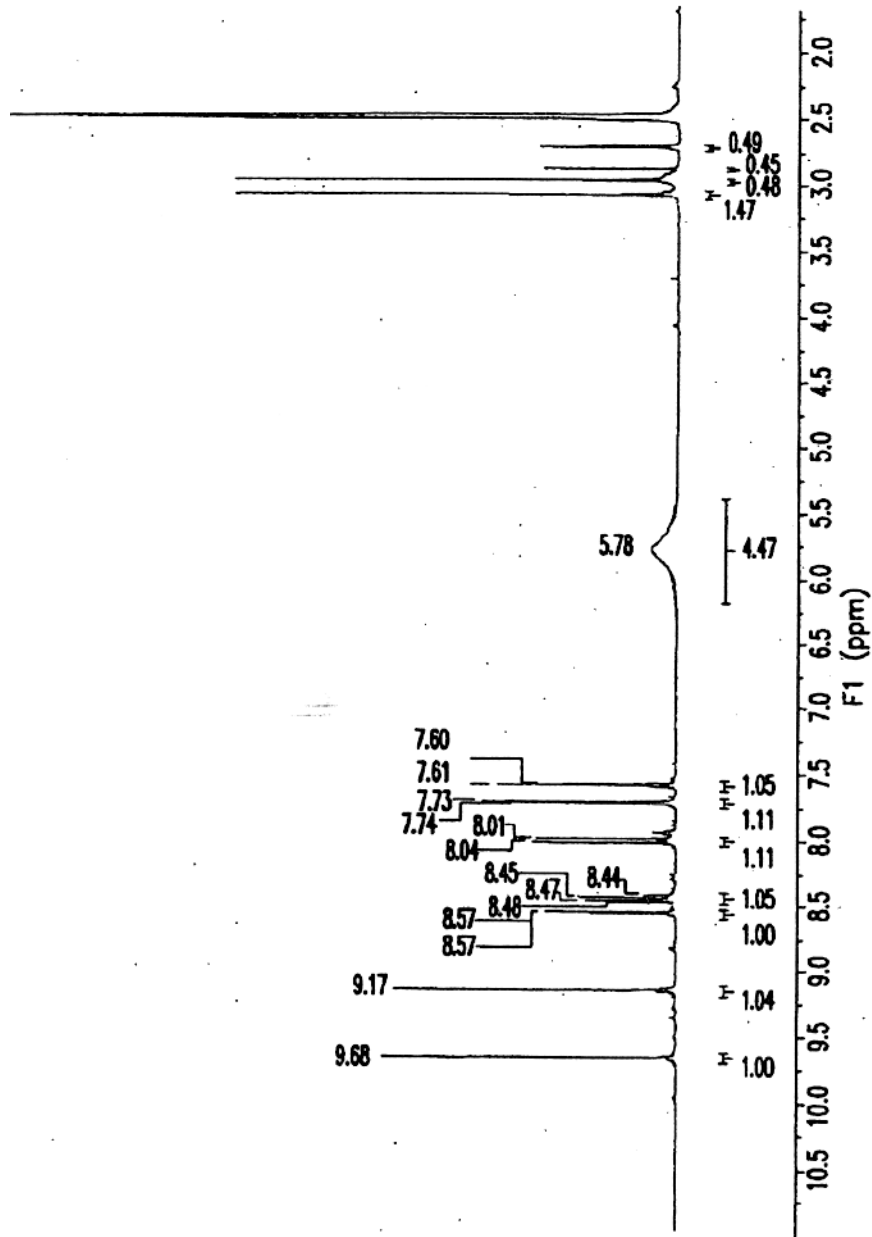


FIG. 6

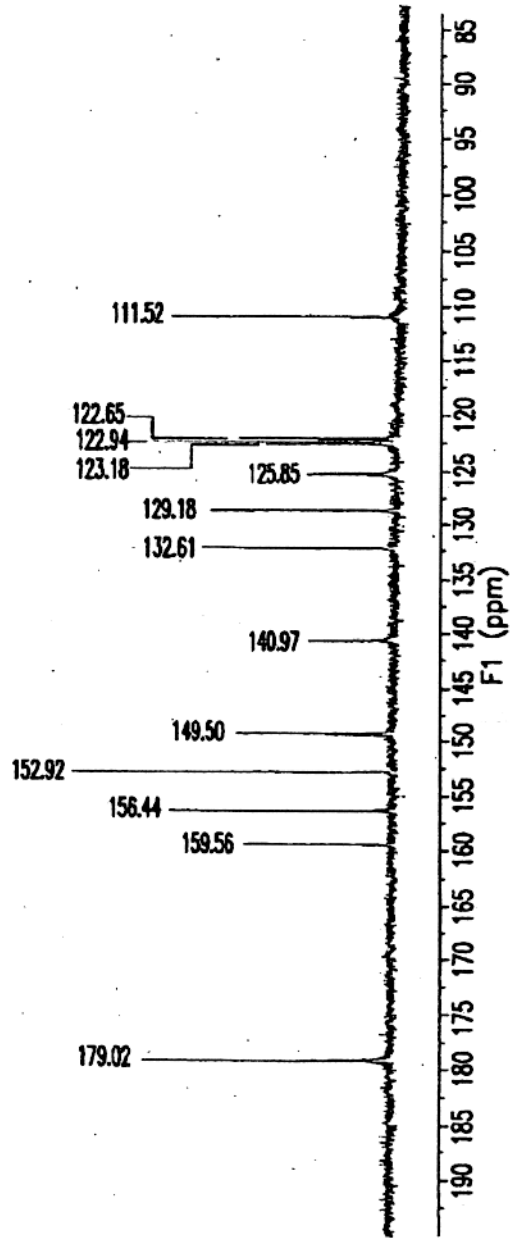


FIG. 7

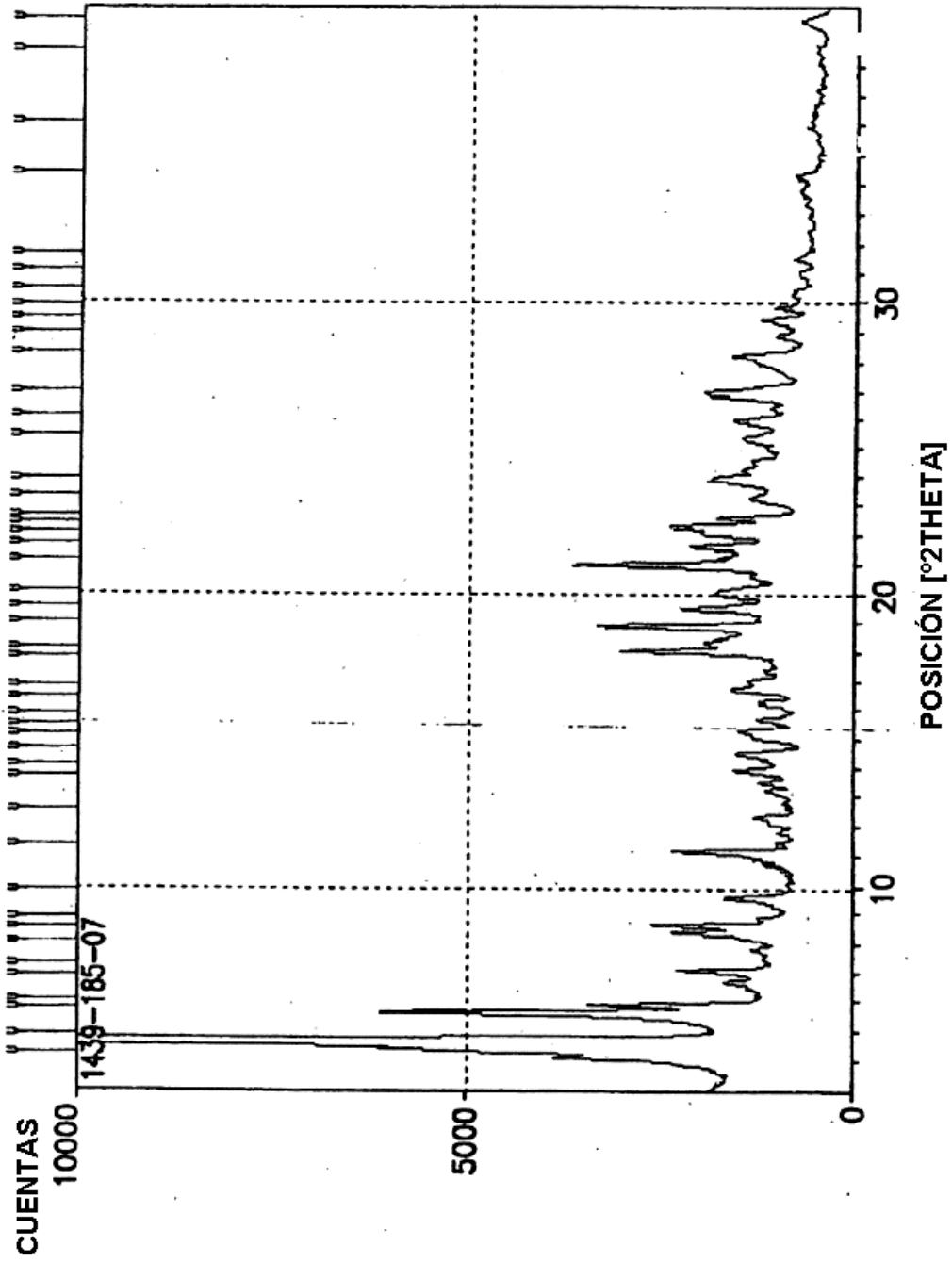


FIG.8

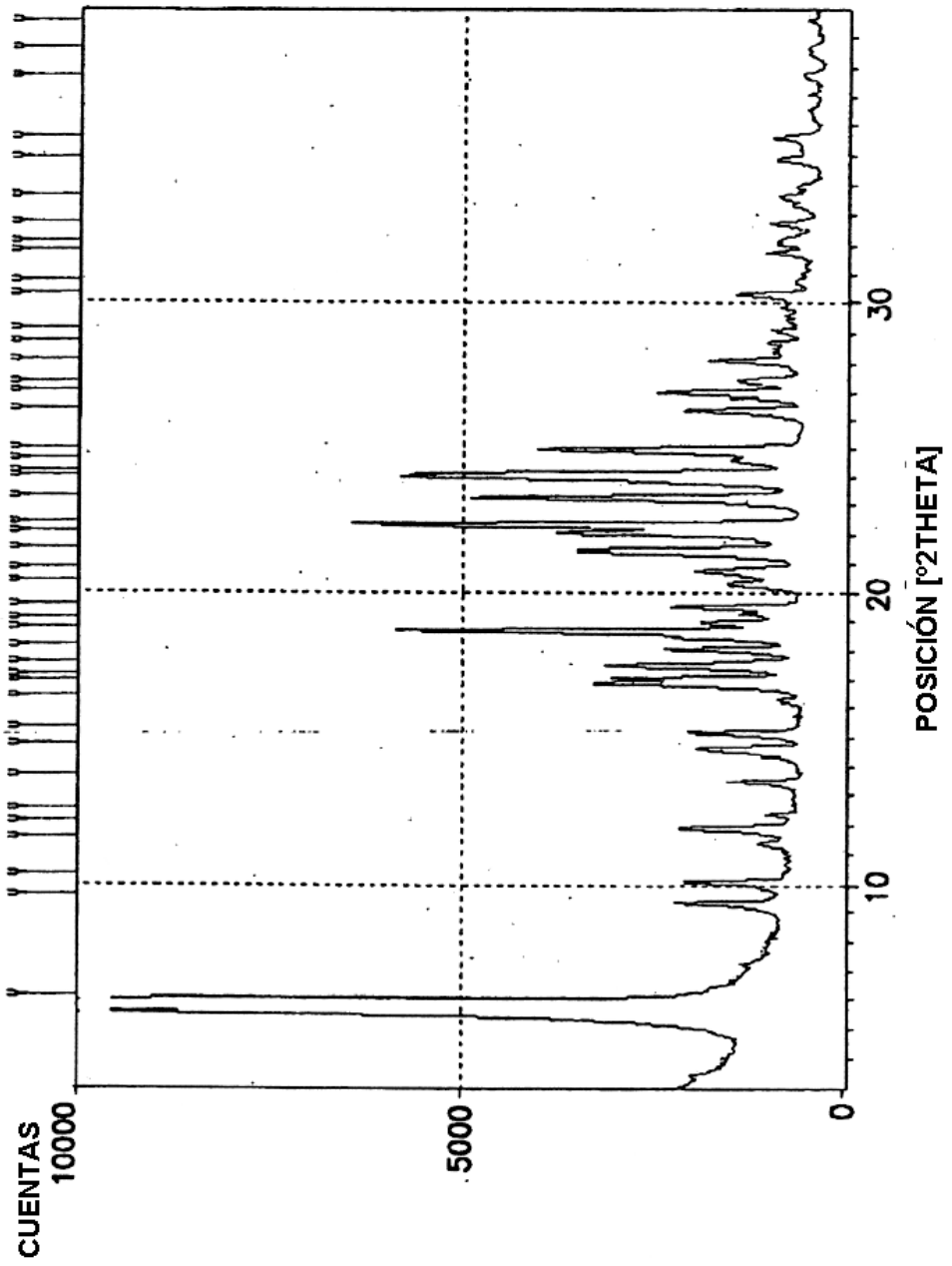


FIG.9

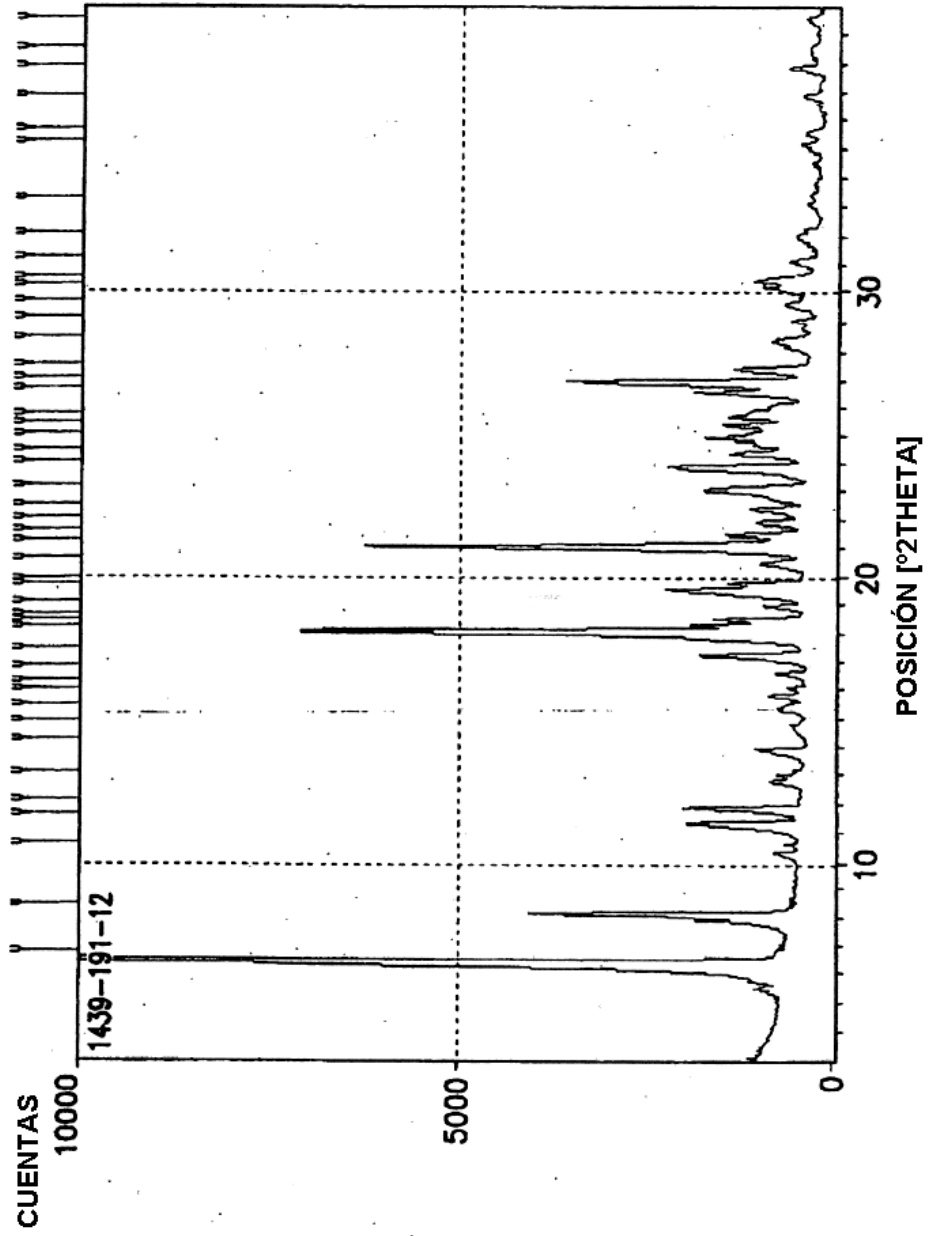


FIG.10