

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 587 581**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/506** (2006.01)

**C07D 401/04** (2006.01)

**C07D 295/155** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.10.2010 PCT/TR2010/000198**

87 Fecha y número de publicación internacional: **01.03.2012 WO12026897**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.10.2010 E 10778745 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.05.2016 EP 2608791**

54 Título: **Un procedimiento para la preparación de base de imatinib**

30 Prioridad:

**23.08.2010 TR 201007005**

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

**25.10.2016**

73 Titular/es:

**MUSTAFA NEVZAT ILAC SANAYII A.S. (100.0%)  
Pak Is Merkezi, Prof. Dr. Bülent Tarcan Sok. 5/1  
34349 Gayrettepe, TR**

72 Inventor/es:

**GÜNDÜZİ, HALIT;  
ÖZLÜ, YUSUF y  
YALCIN, SERKAN**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

ES 2 587 581 T3

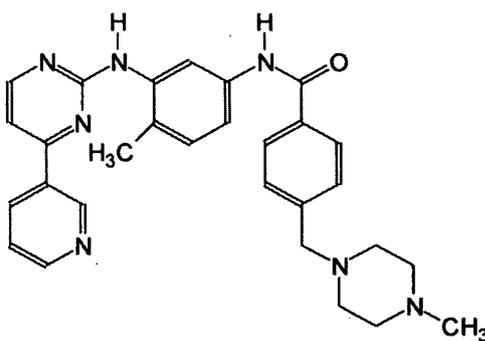
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

**DESCRIPCIÓN**

Un procedimiento para la preparación de base de imatinib

Campo de la invención:

- 5 La presente invención describe un nuevo procedimiento de alto rendimiento, no contaminante del medio ambiente, para la preparación de base de imatinib de Fórmula (I), sin el uso de un disolvente orgánico y en el que los rendimientos obtenidos son 10-15% más elevados que los métodos publicados previamente.

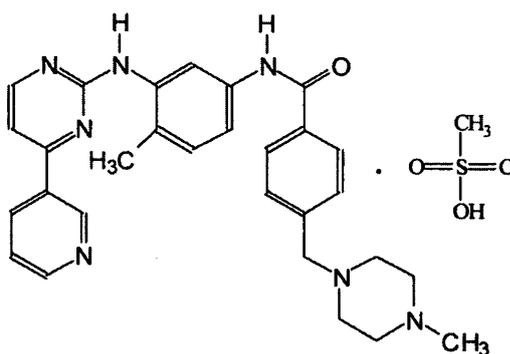


(I)

Antecedentes de la invención:

- 10 La estructura química de la molécula de imatinib, que también se conoce como 4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-N-[4-metil-3-(4-piridin-3-ilpirimidin-2-il)aminofenil]benzamida se representa en la Fórmula (I).

La molécula de Imatinib se aplica como una sal mesilato que tiene la Fórmula (Ia) en el tratamiento de la leucemia mieloide crónica, en donde actúa como inhibidor de la tirosina quinasa y es eficaz en el tratamiento de la leucemia cromosoma filadelfia positiva, tumores del estroma gastrointestinal y un cierto número de otros tumores malignos.



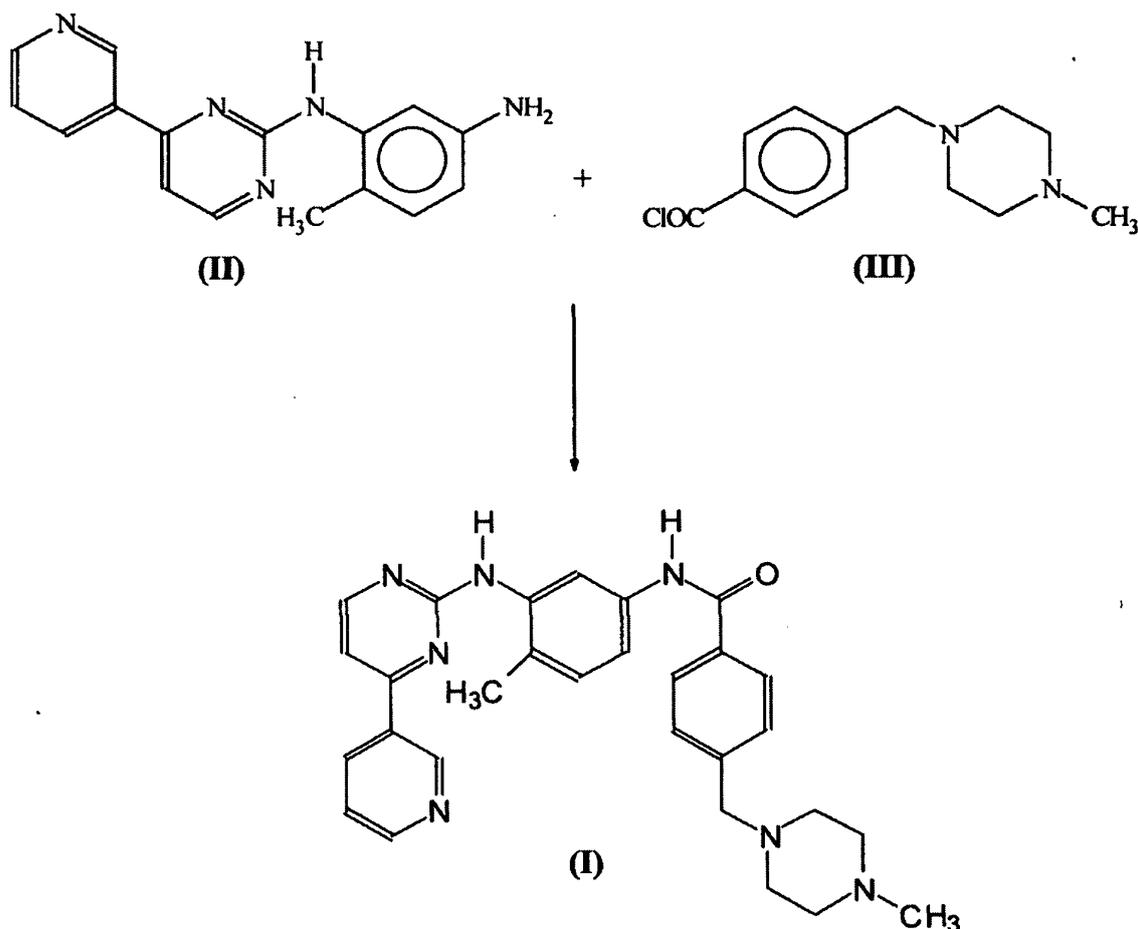
(Ia)

- 15 La primera síntesis de mesilato de Imatinib se describe en el documento WO 99/03854. De acuerdo con esta patente, el mesilato de imatinib se prepara a partir de base de imatinib, y a la preparación de esta última se alude en el documento EP 0564409, que es la primera patente para la preparación de base de imatinib.

5 La técnica anterior de síntesis en el documento EP 0564409 describe la siguiente ruta como se ilustra en el Esquema 1. De acuerdo con esta patente, una disolución de -(5-amino-2-metilfenil)-4-(3-piridinil)-2-pirimidina amina de la Fórmula(II) y cloruro de 4-(4-metilpiperazina-1-il-metil)benzoilo de la Fórmula(III) recogida en piridina se agita bajo nitrógeno a temperatura ambiente durante 23 horas. El producto bruto imatinib de Fórmula(I) se purifica por  
10 cromatografía en columna. Después de implementar este procedimiento descrito en esta patente las siguientes son las dificultades encontradas y los inconvenientes notados:

- el rendimiento de imatinib de la Fórmula(I) es bajo (50%) haciendo a este procedimiento no económico
- la pureza del producto es solamente 97%
- la cromatografía en columna es necesaria para la purificación de imatinib de la Fórmula(I) y la técnica de cromatografía en columna se vuelve poco práctica a escala industrial
- el uso de piridina desagradable y maloliente como disolvente hace que este procedimiento sea abandonado a escala comercial.

Esquema I:

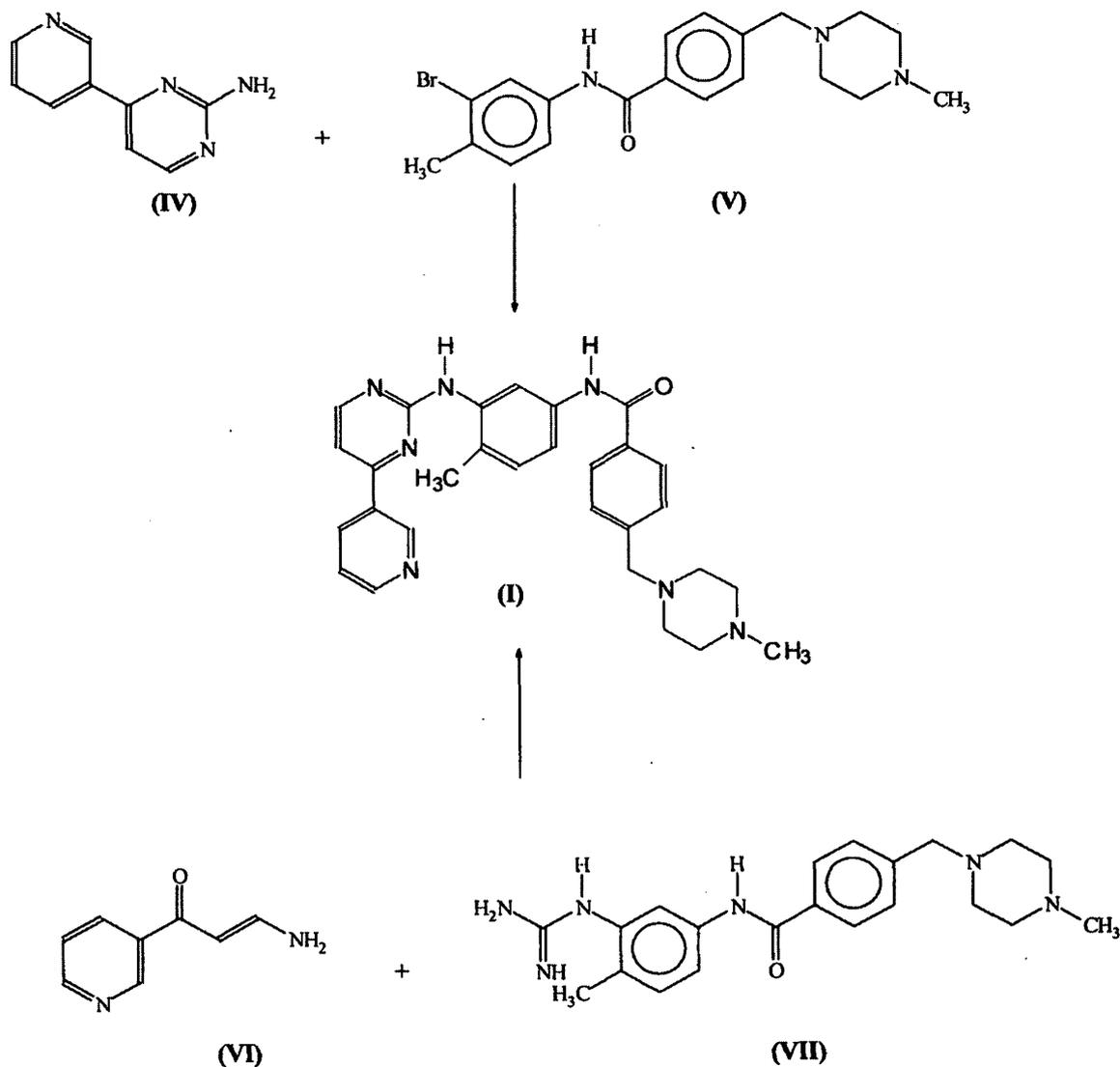


15

Un procedimiento similar se describe en la patente WO 2004/074502. Esta metodología también utiliza el compuesto de amina de la Fórmula(II) y el compuesto cloruro de la Fórmula(III), tal como se representa en el Esquema 1, como

- materiales de partida. La única diferencia de la metodología previa es el uso de N,N-dimetilformamida (DMF) como disolvente orgánico en lugar de piridina. Este estudio revela que el procedimiento de la reacción procede a través de un mecanismo para formar hidrocloreto de imatinib, que es aislado como sal hidrocloreto de imatinib de la mezcla de reacción. Esta metodología no es fácil de realizar a escala mayor debido al uso de disolventes de alto punto de ebullición en grandes volúmenes. El uso de disolventes de alto punto de ebullición y muy polares tales como DMF o N,N-dimetilacetamida (DMACT) provoca problemas durante el procedimiento de destilación de la recuperación de disolvente. Adicionalmente, se requiere una atmósfera inerte y elevadas temperaturas de reacción (70°C) para obtener el producto final con buenos rendimientos. Por las razones mencionadas anteriormente, no se prefiere la aplicación de un procedimiento de este tipo a escala comercial y necesita ser mejorada para que sea rentable.
- 5
- 10 El Esquema 2 ilustra otra metodología de producción para la base de imatinib de la Fórmula(I) tal como se describe en la solicitud de patente WO 03/066613. En esta ruta, la base de imatinib de la Fórmula(I) se produce en dos rutas; en la primera ruta, la reacción de condensación de 4-(3-piridinil)-2-pirimidina amina de la Fórmula(IV) con N-(3-bromo-4-metilfenil)-4-(4-metilpiperazina-1-il metil)benzamida de la Fórmula(V) se realiza en presencia de un catalizador de paladio en xileno bajo atmósfera de argón y, en la segunda ruta, 3-amino-1-piridin-3-il-propenona de la Fórmula(VI) y N-(3-guanidino-4-metilfenil)-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-benzamida de la Fórmula(VII) se hace reaccionar en n-butanol a 150°C durante 5 horas
- 15

Esquema 2:



5 Sin embargo, estos métodos descritos no son tampoco factibles para producciones a escala industrial. El uso de catalizador de paladio es caro y tóxico. También el uso de las duras condiciones, tales como altas temperaturas y atmósfera inerte, hacen de esta metodología más cara y problemática para las producciones a gran escala.

10 Otra técnica anterior como se describe en las solicitudes de patente US2008/0194819 y el documento WO 2004/108699 se presenta en el Esquema-3. En estas patentes, 4-metil-N-3-(4-piridin-3-il-pirimidina-2-il)benzen-1,3-diamina de la Fórmula(II) se recoge en una reacción de condensación con cloruro de 4-clorometilbenzoilo de la Fórmula(VIII) para dar 4-clorometil-N-{4-metil-3-[(4-piridin-3-il)pirimidina-2-il-amino]fenil}benzamida de la Fórmula(IX) que se hace reaccionar de nuevo con N-metilpiperazina para dar el imatinib final de la Fórmula(I) como producto final. El uso de bases orgánicas tales como trietilamina y piperidina, así como disolventes orgánicos tales como cloroformo y DMF son los principales inconvenientes del método. Estos reaccionantes pueden ser atrapados posiblemente en el producto final de base de imatinib y provocan la formación de impurezas no deseadas. El método propuesto tampoco es adecuado para la producción industrial a gran escala, debido a los riesgos de los disolventes

orgánicos aplicados sobre la salud en el trabajo, cuestiones de seguridad ambiental, así como los procedimientos de recuperación problemáticos.

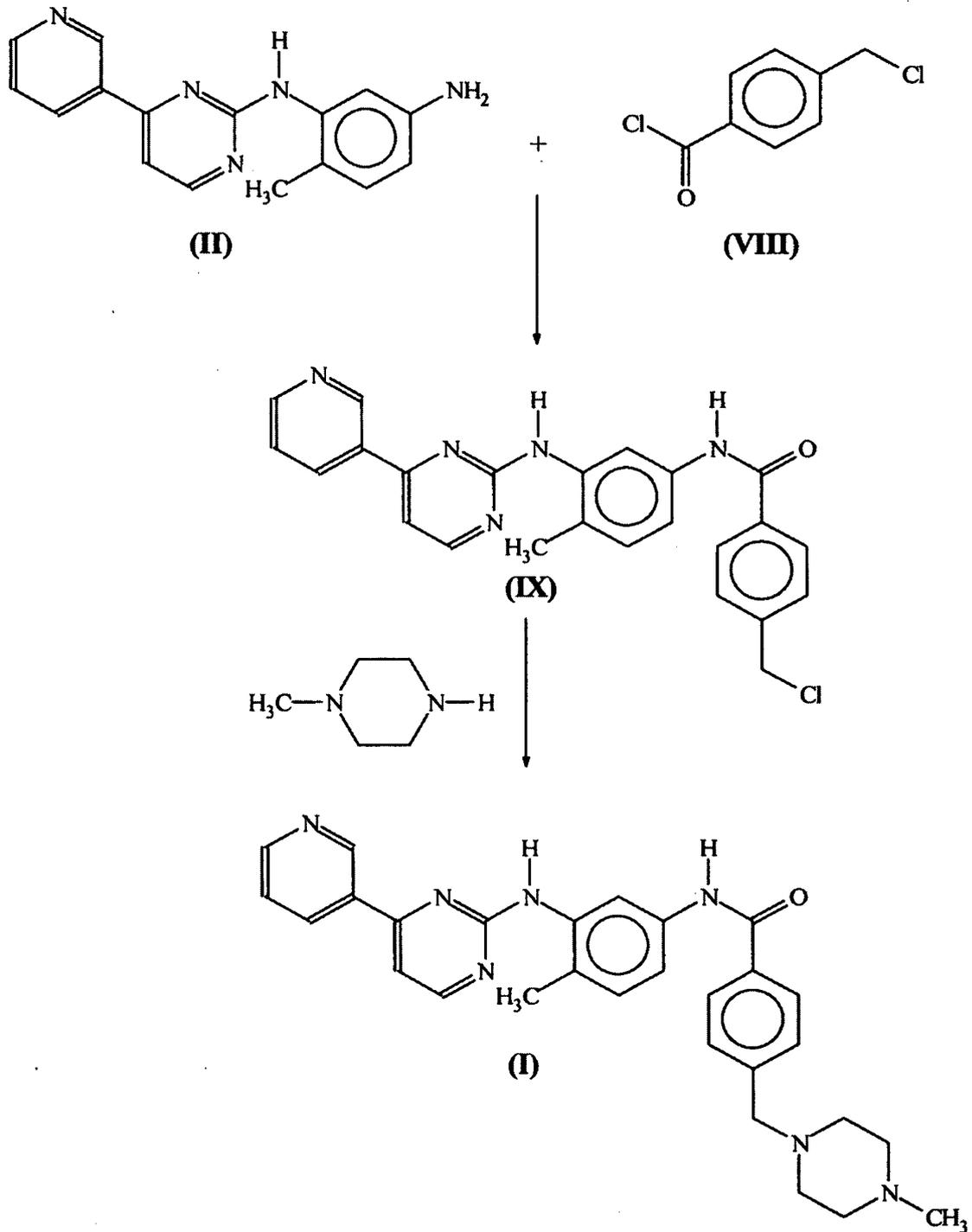
5 La base de imatinib es el precursor de sales de imatinib, especialmente el mesilato de imatinib terapéutico. Como tal, existe la necesidad de una base de imatinib de alta calidad que pueda utilizarse como precursor en el mesilato de imatinib de alta pureza para la aplicación terapéutica.

Se observa que la sal mesilato de imatinib, si se prepara a partir de imatinib de menor pureza, no cumple con la calidad farmacéuticamente aceptable. Existe, por lo tanto, todavía la necesidad de un procedimiento que se pueda aplicar industrialmente para preparar base de imatinib de alta calidad de la Fórmula(I).

10 Por otra parte, la base de imatinib de alta calidad sólo puede producirse si se pueden eliminar los problemas que surgen de reactivos y disolventes utilizados en la producción. Por lo tanto, debería evitarse el uso de reactivos y disolventes nocivos para la salud y nuevos procedimientos deberían ser seguros desde el punto de protección del medio ambiente.

15 Cuando la técnica mencionada anteriormente se aplica a escala industrial no cumple con uno u otro de los requisitos anteriores. Métodos de la técnica anterior padecen principalmente porque no son económicamente viables y los productos finales obtenidos no son siempre de la calidad requerida. Por estas razones, existe la necesidad de nuevos procedimientos que sean aplicables a escala industrial; produzcan rendimientos más altos, sean económicos y no sean nocivos para el medio ambiente y la salud ocupacional.

Esquema 3:



5 Por lo tanto, los autores de la invención dirigieron sus esfuerzos a desarrollar un procedimiento mejorado para la preparación de base de imatinib de la Fórmula(I) con el objetivo de proporcionar un nuevo procedimiento protector del medio ambiente protector, seguro, económico y susceptible de aplicación industrial que esté desprovisto de las insuficiencias de los métodos de la técnica anterior.

Sumario de la invención:

El objeto principal de la presente invención es proporcionar un procedimiento mejorado para la preparación de base de imatinib de una forma económica y ambientalmente protectora.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar una base de imatinib de alta pureza que se pueda utilizar como precursor en la síntesis de sales de imatinib terapéuticamente activas.

5 Por consiguiente, en la presente invención base de imatinib altamente pura se prepara

i. sintetizando hidrocloreto de imatinib de la Fórmula(Ic) por condensación de N-(5-amino-2-metilfenil)-4-(3-piridinil)-2-pirimidina amina de la Fórmula(II) y cloruro dihidrocloreto de 4-(4-metilpiperazina-1-il-metil)benzoilo de la Fórmula(IIa) en agua

10 ii. precipitando el hidrocloreto de imatinib resultante de la Fórmula(Ic) a partir del disolvente de reacción acuosa por adición de una base inorgánica

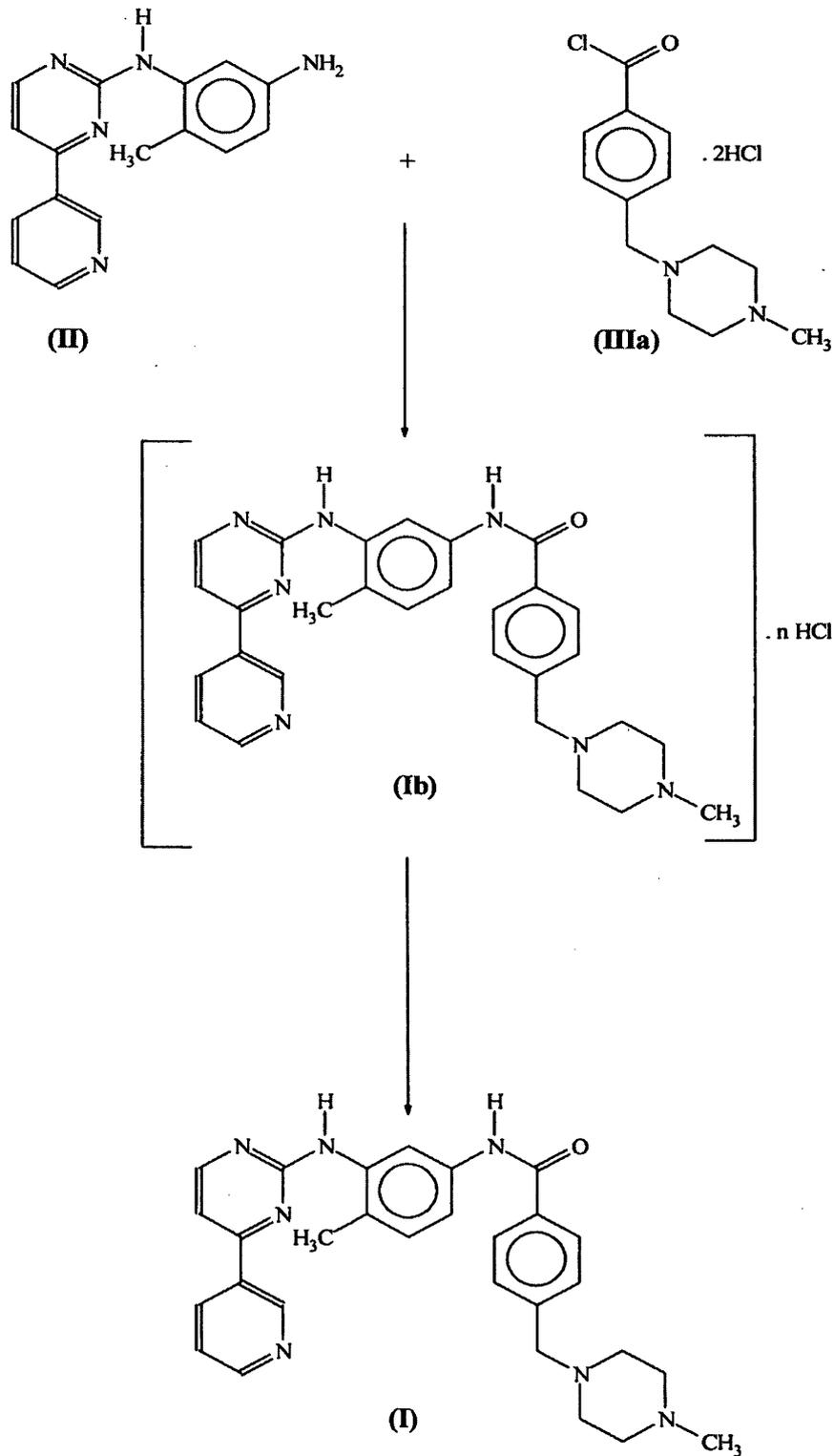
iii. purificando la base de imatinib mediante cristalización en alcoholes y aislando imatinib altamente puro

Descripción detallada de la invención:

15 La presente invención describe un nuevo método desarrollado para la producción de base de imatinib. El método desarrollado se basa en la reacción de condensación de cloruro dihidrocloreto de 4-(4-metilpiperazina-1-il-metil)benzoilo de la Fórmula (IIa) y N-(5-amino-2-metilfenil)-4-(3-piridinil)-2-pirimidina amina de la Fórmula (II) en un entorno completamente libre de disolvente orgánico, en agua para dar base de imatinib. La síntesis de mesilato de imatinib de la Fórmula (Ia) también se puede realizar utilizando la base de imatinib producida con el descrito en esta patente sin purificación adicional. El esquema de producción del método recién desarrollado se muestra en el Esquema 4

20

Esquema 4:



Durante el curso de la reacción, la molécula de imatinib resultante está en forma de sal hidroc্লoruro de la Fórmula (Ic) que tiene una alta solubilidad en agua. Las moléculas de ácido clorhídrico requeridas para formar sal

5 hidrocioruro de imatinib son suministradas por el material de partida de cloruro dihidrocioruro de 4-(4-metilpiperazina-1-il-metil)benzoilo de la Fórmula (IIIa) y también de las moléculas de ácido clorhídrico que se forma como un subproducto durante la reacción. El hidrocioruro de imatinib producido de la Fórmula (Ic) no se aísla del medio de reacción, en su lugar se convierte directamente en la base de imatinib de la Fórmula (I). En la etapa final de la reacción, el valor del pH de la mezcla de reacción se aumenta mediante la adición de bases orgánicas o inorgánicas, permitiendo así la precipitación de base de imatinib.

10 El curso de la reacción es seguido por un método de HPLC hasta que N-(5-amino-2-metilfenil)-4-(3-piridinil)-2-pirimidina amina de la Fórmula (II) se consume totalmente en el medio de reacción. Aunque N-(5-amino-2-metilfenil)-4-(3-piridinil)-2-pirimidina amina de la Fórmula (II) es poco soluble en agua, se encontró que, durante el curso de la reacción se vuelve soluble debido a las condiciones de reacción de carácter ácido. La compleción de la reacción se determina por la desaparición total de N-(5-amino-2-metilfenil)-4-(3-piridinil)-2-pirimidina amina de la Fórmula (II) mediante HPLC. Además de ello, N-(5-amino-2-metilfenil)-4-(3-piridinil)-2-pirimidina amina de la Fórmula (II) que no ha reaccionado puede ser fácilmente separada del medio de reacción por filtración después de la reacción, ya que no es soluble en agua.

15 Por otra parte, se encontró que cloruro dihidrocioruro de 4-(4-metilpiperazina-1-il-metil)benzoilo de la Fórmula (IIa) sufre un procedimiento de degradación en agua para dar el compuesto ácido correspondiente, a saber, ácido 4-(4-metilpiperazina-1-il-metil)benzoico. Con el fin de reducir la velocidad de degradación de este material de la Fórmula (IIIa), la reacción se realiza a temperaturas frías y/o la alimentación de este reactivo se lleva a cabo en porciones.

20 Las cantidades de reaccionantes pueden estar en las relaciones estequiométricas. Sin embargo, con el fin de obtener mejores rendimientos, se puede utilizar en exceso cloruro dihidrocioruro de 4-(4-metilpiperazina-1-il-metil)benzoilo de la Fórmula (IIa). Sobre la base de la N-(5-amino-2-metilfenil)-4-(3-piridinil)-2-pirimidina amina de la Fórmula (II) la cantidad del cloruro de ácido de la Fórmula (IIa) puede ser de entre 1,05 y 2,5 equivalentes molares en exceso. Preferiblemente, la cantidad de cloruro de ácido se encuentra en 1,25 a 2,25 equivalentes molares. Se encontró que el uso de 1,5 a 2 equivalentes molares del cloruro de ácido de la Fórmula (IIIa) es necesario para el rendimiento más alto.

25 La temperatura de la mezcla de reacción debería mantenerse entre 0°C y 25°C. Se ha observado que la velocidad de degradación del cloruro dihidrocioruro de 4-(4-metilpiperazina-1-il-metil)benzoilo de la Fórmula (IIIa) aumenta con el aumento de la temperatura. Por esta razón, la temperatura de la mezcla de reacción debe mantenerse por debajo de 10°C. Para la mejor conversión, el intervalo de temperaturas adecuado debería estar entre (-5°C) y 10°C. Para lograr los rendimientos optimizados, la temperatura de reacción debería mantenerse entre 0°C y 5°C durante la reacción.

30 Se encontró que cloruro dihidrocioruro de 4-(4-metilpiperazina-1-il-metil)benzoilo de la Fórmula (IIIa) se puede convertir fácilmente en el compuesto de ácido carboxílico correspondiente no deseado, a saber, ácido 4-(4-metilpiperazina-1-il-metil)benzoico, por reacción de hidrólisis con agua. Para reducir al mínimo esta conversión, la reacción se debería realizar en frío y también debería añadirse cloruro dihidrocioruro de 4-(4-metilpiperazina-1-il-metil)benzoilo de la Fórmula (IIIa) a la mezcla de reacción en porciones. Las cantidades de las porciones y los tiempos de adición pueden variar, sin embargo condiciones preferidas se pueden establecer como 2-3 horas de adición con 4% a 8% de la cantidad en porciones. Para mayores rendimientos, se encontró que eran óptimas tres horas de tiempo de adición con 6% de la cantidad en porciones.

35 Se observó que la reacción procede rápidamente después de la adición de la última porción de cloruro dihidrocioruro de 4-(4-metilpiperazina-1-il-metil)benzoilo de la Fórmula (IIa). Sin embargo, también se pueden realizar de 1 a 3 horas de agitación adicional en condiciones de frío. Favorablemente, serán adecuados 30 minutos de agitación después de la adición de la última porción. El tiempo total de reacción varía entre 3 y 3,5 horas.

40 El curso de la reacción puede ser seguido por cualquiera de las técnicas utilizadas en la química orgánica, tales como HPLC, TLC. Preferiblemente se utiliza HPLC para el control de reacción, más específicamente, se vigila el consumo total de N-(5-amino-2-metilfenil)-4-(3-piridinil)-2-pirimidina amina de la Fórmula (II) en la mezcla de reacción. Se ha observado que la ampliación del tiempo de reacción no afecta positivamente a la tasa de conversión. Cuando la conversión de la reacción no es suficiente, se puede añadir en porciones a la mezcla de reacción más exceso de cloruro dihidrocioruro de 4-(4-metilpiperazina-1-il-metil)benzoilo de la Fórmula (IIIa).

45 Tras la compleción de la reacción, la mezcla de reacción se filtra sobre lecho de celite para separar cualquier material de partida que no haya reaccionado y otras partículas insolubles. Con el fin de precipitar base de imatinib de

la Fórmula (I) a partir de la mezcla de reacción, se añade base inorgánica para hacer la mezcla de carácter básico. Para la precipitación, se encuentra que el intervalo de pH de cristalización óptimo es 8-12 y más preferiblemente, el intervalo de pH preferido se establece como 9-10. El pH de la disolución de hidrocloreto de imatinib que se obtiene después de la reacción se ajusta a este intervalo mediante el uso de una base apropiada. Para el ajuste del pH se puede aplicar cualquier base orgánica o inorgánica. Bases inorgánicas tales como hidróxido de amonio, hidróxido de potasio e hidróxido de sodio se pueden utilizar para este propósito. En este contenido, se prefiere el hidróxido de sodio para el ajuste de pH de la mezcla de reacción al valor deseado. El hidróxido de sodio se puede añadir a la mezcla de reacción en forma sólida o como disolución concentrada definida. Al aumentar el valor pH del medio de reacción hidrocloreto de imatinib de la Fórmula (Ic), la molécula se convierte en la base de imatinib de la Fórmula (I) que no es soluble en agua, lo cual conduce a precipitar como sólido de la mezcla de reacción. El producto sólido obtenido se aísla de la disolución por filtración. Durante el curso de la precipitación, el sólido resultante puede estar en forma amorfa o en forma cristalina. Se ha observado que la filtración de la base de imatinib que está en la forma amorfa es muy difícil y se encontró que la calidad del producto obtenido era pobre. Por esta razón, durante el procedimiento de precipitación se prefiere la forma cristalina de la base de imatinib. Con el fin de obtener la forma cristalina de la base de imatinib, el ajuste del pH y la precipitación se deben realizar a temperaturas superiores a 25°C. Se encuentra que el intervalo óptimo de temperaturas está entre 30°C y 65°C. Preferiblemente, el procedimiento de precipitación se ha de realizar entre 50°C y 55°C para obtener el producto diana con un buen rendimiento y calidad.

Se encuentra que la calidad de la base de imatinib producida con el método desarrollado es comparable con los datos de la bibliografía. Se encuentra que la potencia de la molécula de base de imatinib producida con este método es de alrededor de 98%. En esta etapa, se puede realizar el procedimiento de re-cristalización con alcohol etílico con el fin de aumentar la pureza. La re-cristalización con alcohol etílico puede realizarse una vez o dos veces. En el estudio realizado por los autores de la invención, una vez se encontró que la re-cristalización de la molécula de base de imatinib era satisfactoria, dando un mínimo de 99% del producto ensayado. El producto de base de imatinib obtenido después de recristalización es adecuado para la producción de mesilato de imatinib en términos de impurezas y de ensayo, y se puede utilizar sin un procedimiento de purificación ulterior.

El procedimiento desarrollado presentado en esta memoria muestra 10% - 15 de mayores rendimientos en comparación con los procedimientos publicados anteriormente. El mayor impacto en el aumento del rendimiento es la baja solubilidad en agua del material de partida N-(5-amino-2-metilfenil)-4-(3-piridinil)-2-pirimidina amina de la Fórmula (II) que impide la transformación de este material en productos secundarios no deseados. Adicionalmente, el entorno de reacción del procedimiento desarrollado es más suave cuando se compara con los datos de la bibliografía. En la bibliografía, las condiciones de reacción severas tales como calentamiento, tiempos de reacción prolongados o el uso de un catalizador que se necesitan conducen a los pobres rendimientos.

Otro inconveniente de los métodos publicados es el uso de un disolvente orgánico como medio de reacción. El uso de disolventes orgánicos puede conducir a que algo de la base de imatinib permanezca soluble en la mezcla de reacción durante el procedimiento de precipitación, lo que resulta en una cierta pérdida de material. En este contexto, el uso de agua como medio de reacción evita la pérdida de producto durante el procedimiento de filtración, conduciendo así a rendimientos del procedimiento más altos.

Tal como se mencionó anteriormente, la patente EP 0564409 utiliza piridina para la síntesis de la base de imatinib, mientras que la solicitud de patente WO 2004/074502 sugiere el uso de DMF en lugar de piridina. El uso de disolventes orgánicos en ambos métodos puede dar lugar a la observación de estos disolventes en el producto final en forma de impurezas de disolvente residual. En la técnica anterior, las aguas madre obtenidas a partir del procedimiento de filtración es habitualmente una mezcla de disolvente orgánico/agua, que puede contener el producto final base de imatinib, así como materiales de partida. La separación y eliminación de este material residual provoca un aumento de la carga económica de los costes de producción. Con el presente método desarrollado, las aguas madre obtenidas a partir del procedimiento de filtración del producto final es sólo agua y se puede tratar más fácilmente y de manera rentable. La cantidad de producto final base de imatinib en estas aguas acuosas es en pequeñas cantidades y, por lo tanto, el agua residual no está contaminada con imatinib. De una manera similar, el alcohol etílico utilizado en el procedimiento de recristalización se puede recuperar fácilmente con una simple destilación para ser utilizado de nuevo. Por estas razones el método desarrollado puede ser considerado como un procedimiento respetuoso con el medio ambiente.

Los materiales de partida cloruro dihidrocloreto de 4-(4-metilpiperazina-1-il-metil)benzoilo de la Fórmula (IIa) y N-(5-amino-2-metilfenil)-4-(3-piridinil)-2-pirimidina amina de la Fórmula (II) pueden ser fácilmente producidos de acuerdo con datos de la bibliografía o se pueden obtener comercialmente.

En conclusión, el método desarrollado exhibe las ventajas enumeradas a continuación cuando se compara con los métodos publicados anteriormente:

- Facilidad de aplicación industrial
  - Rendimiento incrementado del producto final
- 5
- Menores costes en el uso de disolvente y los procedimientos de recuperación
  - Calidad incrementado del producto final
  - Procedimiento más seguro con el uso de disolventes inocuos
  - No contaminante y protector del medio ambiente

10 El producto base de imatinib final obtenido con el procedimiento descrito en esta memoria, se puede convertir directamente en otras sales de imatinib en especial a la sal mesilato de imatinib que se utiliza ampliamente como una forma de fármaco final para ser servido para la salud humana.

El procedimiento experimental detallado del procedimiento descrito se proporciona en lo que sigue. Estos detalles se dan como una idea experimental y no contienen toda la invención.

#### Ejemplos:

##### 15 **Ejemplo 1: Síntesis de la base de Imatinib**

N-(5-amino-2-metilfenil)-4-(3-piridinil)-2-pirimidina amina (15 g; 54,09 mmol) y agua de procedimiento (350 g) se recogen en un matraz de fondo redondo. La temperatura de la mezcla de reacción se ajusta a entre 0°C y 5°C. A esta temperatura, cloruro dihidrocloruro de 4-(4-metilpiperazina-1-il-metil)benzoilo (34 g; 104,41 mmol) se añade al matraz de reacción en porciones de 2 g cada 10 minutos durante 17 veces. La reacción se sigue mediante HPLC y la reacción se lleva a cabo hasta que se ha consumido por completo la N-(5-amino-2-metilfenil)-4-(3-piridinil)-2-pirimidina amina. Se añade carbón vegetal activado (3,5 g) a la reacción y se agita durante 15 minutos. La mezcla de reacción se filtró sobre un lecho de celite. El lecho de filtro se lava con agua de procedimiento (30 g). La temperatura de la disolución obtenida se aumentó entre 50°C y 55°C. A esta temperatura se añade NaOH al 20% hasta obtener un valor del pH de 9 a 9,5. Después de la estabilización del valor del pH, el precipitado formado se filtra bajo vacío. El producto aislado se lava con agua de procedimiento adicional (30 g) y se mantiene bajo vacío durante 30 minutos. El producto se seca en un horno de vacío a 60°C. Rendimiento 26,5 g (53,69 mmol; 99,26%)

20

25

##### **Ejemplo 2: Purificación de la base de Imatinib**

La base de imatinib bruta (26,5 g; 53,69 mmol) y alcohol etílico (320 g) se recogen en un matraz de fondo redondo. La temperatura de la mezcla de reacción se ajusta a la temperatura de reflujo. A esta temperatura se ha disuelto completamente la base de imatinib bruta. Después de haberse completado la disolución, la temperatura de reacción se ajusta entre 55°C y 60°C. A esta disolución se añade carbón vegetal activado (3,5 g) y se agita durante 15 minutos. La mezcla de reacción se filtra sobre un lecho de celite mientras está caliente y el filtro se lava con alcohol etílico caliente (20 g). Se deja que la temperatura de la mezcla de reacción se reduzca mientras se agita durante 2 horas. Por debajo de 50°C se forma un precipitado. Con el fin de aumentar la cantidad de precipitación la mezcla de reacción se enfría entre (-5°C) y 0°C y se agita durante cinco horas a esta temperatura. El producto se obtiene a través de filtración en vacío, seguido de lavado con etanol frío. El producto aislado se mantiene bajo vacío durante 30 minutos seguido de secado a 60°C. Rendimiento: 23 g (46,60 mmol; 86,79%).

30

35

40

**REIVINDICACIONES**

1. Un procedimiento para preparar base de imatinib, en el que el procedimiento se caracteriza por
  - i. una reacción de cloruro dihidrocloruro de 4-(4-metilpiperazina-1-il-metil)benzoilo y N-(5-amino-2-metilfenil)-4-(3-piridinil)-2-pirimidina amina en agua para obtener hidrocloreto de imatinib, en el que la reacción se realiza a una temperatura de -5°C a 10°C y cloruro dihidrocloruro de 4-(4-metilpiperazina-1-il-metil)benzoilo se añade a la mezcla de reacción en porciones de 4% a 8% a lo largo de un periodo de 2 a 3 horas;
  - ii. una etapa de cristalización mediante el ajuste del pH con hidróxidos de metales alcalinos para obtener base imatinib;
  - iii. una etapa de recristalización del producto resultante en un disolvente adecuado.
- 10 2. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que la reacción se lleva a cabo a una temperatura de 0°C a 5°C.
3. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que cloruro dihidrocloruro de 4-(4-metilpiperazina-1-il-metil)benzoilo se añade a la mezcla de reacción en una porción de 6% a lo largo de un periodo de 3 horas.
4. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el hidrocloreto de imatinib obtenido se convierte directamente en la base de imatinib sin aislamiento ulterior.
- 15 5. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que la base de imatinib se cristaliza en un entorno de agua mediante ajuste del pH.
6. El procedimiento de la reivindicación 5, en el que el ajuste del pH se realiza con hidróxido de sodio.
7. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que la base de imatinib se recristaliza utilizando un alcohol adecuado.