

P-15568

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. **NC2018/0007008**
Solicitud de patente a nombre de **ASTRAZENECA AB**

Yo, CAROLINA DAZA MONTALVO identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la Carrera 11 No. 86-53, obrando como apoderada de la sociedad ASTRAZENECA AB, domiciliada en Södertälje, Suecia, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al Oficio No. **2417** notificado electrónicamente el 18 de febrero de 2020, relacionado con el tercer concepto técnico de fondo, atentamente me permito presentar la siguiente información:

1. Modificación a las Reivindicaciones

Con fundamento en la facultad que confiere el Artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, presento junto con este memorial un nuevo capítulo reivindicatorio, el cual consta de trece (13) reivindicaciones y reemplaza completamente el capítulo presentado anteriormente.

En el nuevo capítulo reivindicatorio se realizaron las siguientes modificaciones:

- 1.1** Se eliminó la reivindicación 2 con el propósito de atender la objeción de concisión del examinador.
- 1.2** Se adicionaron 2 nuevas reivindicaciones dirigidas a reclamar modalidades preferenciales del proceso de la reivindicación 1. El soporte para dichas reivindicaciones se puede encontrar en la solicitud como fue presentada originalmente, al menos en el párrafo que une las páginas 22 y 23 y en el segundo párrafo de la página 23.

1.3 Finalmente, las demás reivindicaciones fueron modificadas con el propósito de reenumerarlas y ajustar su correspondiente dependencia

En cuanto a estas modificaciones, me permito decir que las mismas no amplían de ninguna manera la materia objeto de la solicitud original y que fueron realizadas siguiendo las recomendaciones realizadas por el examinador, con el fin de superar las objeciones de concisión planteadas en su concepto técnico, por lo que es posible afirmar que el nuevo pliego reivindicatorio se ajusta a las disposiciones del Artículo 30 de la Decisión 486/00.

2. Modificación a la descripción

Se adjunta una descripción modificada en la cual se han indicado las medidas de presión en kPa.

3. Pago de tasas

En relación con el número de reivindicaciones, atentamente nos permitimos decir que no se adjunta pago de tasa por reivindicaciones adicionales, toda vez que el nuevo capítulo reivindicatorio tiene un número de cláusulas menor que el presentado anteriormente y es, en esencia, una limitación al anterior pliego reivindicatorio.

4. Nivel Inventivo

El examinador considera en su concepto técnico que el proceso para la preparación de AZD9291 de la reivindicación 1 carece de nivel inventivo a la luz de las enseñanzas descritas en los documentos WO2015/195228 (D1) y WO2013/014448 (D2), siendo D1 considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención.

El examinador considera que la diferencia entre el proceso de la reivindicación 1 y del documento D1 es que D1 no menciona específicamente el compuesto AZD9291 como el producto final y que no divulga la formación de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Sin embargo, el examinador considera que dicha diferencia no le proporciona un efecto técnico a la invención.

Además, el examinador manifiesta que no es posible establecer la ventaja técnica del proceso reclamado, ya que considera que utiliza las mismas reacciones, reactivos y

condiciones que los utilizados en el proceso de D1, concluyendo así que no puede atribuírsele un nivel inventivo al proceso.

En particular, el examinador indica que D1 ya enseñaba **casi** todas las condiciones de operación de la presente invención, tales como:

- un procedimiento de reducción realizado con H_2 , $Pd(OH)_2$ y Pd/C (página 166, párr. 0435),
- como ácido se emplean: HCl , ácido acético y ácido fórmico (pág. 166, párr. 0435) y
- como sistema disolvente miscible con agua, utiliza $MeOH/Agua$, $EtOH/Agua$ y $THF/Agua$, entre otros;
- en la segunda parte de la reacción, se emplea una base para la formación de propenamida.

Adicionalmente el examinador indica que la persona del oficio normalmente versada en la materia al observar el procedimiento de síntesis de D2, lo habría podido emplear para la formación de AZD9291 o de cualquiera de sus sales, para complementar las enseñanzas de D1, y así llegar al objeto de la reivindicación 1 de manera obvia..

Al respecto, volvemos sobre el particular que el artículo 18 de la Decisión 486/00 determina que *"una invención tiene nivel inventivo, si para una **persona del oficio normalmente versada en la materia técnica** correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica"*. (El subrayado es nuestro).

Lo anterior significa que el análisis de nivel inventivo **NO** es una comparación de los objetos de las anterioridades y la solicitud en estudio. El análisis de nivel inventivo **debe demostrar** la obviedad de la invención y establecer cómo ésta no contiene un salto cualitativo, que demuestre su altura inventiva, teniendo en cuenta que se hace **necesario demostrar** que la invención analizada carece de nivel inventivo y hubiese sido obvia para una persona versada en la materia.

Considerando la definición anterior, a continuación, se proceden a destacar las diferencias entre el proceso de reducción de la presente solicitud y los procesos divulgados en los documentos D1 y D2, mostrando cómo dichas diferencias le proporcionan un efecto técnico inesperado que no podría haber sido derivado de manera obvia a partir de las enseñanzas del arte previo citado por el examinador, para así evidenciar la no obviedad de la invención reclamada por el solicitante.

Como primera medida, es de destacar que en la respuesta al anterior oficio, se señalaron las diferencias que existían entre el proceso reivindicado y las enseñanzas del documento D2. Si bien este nuevo examen utiliza al documento D1 como punto de partida del análisis de nivel inventivo, las mismas diferencias señaladas en la respuesta anterior se aplican.

Como se señaló en la respuesta al oficio No. 10361, las enseñanzas del documento D1 citadas por el examinador en su análisis de nivel inventivo se refieren a dos realizaciones independientes de D1;

- "Realización 1; Página 166, párrafo [435] citada en el Oficio No. 10361, quinto párrafo de la página 5"

Una reacción de "hidrogenación" que tiene las siguientes características:

1. La presencia de gas de hidrógeno ("H₂"); y
2. La presencia de un "catalizador de hidrogenación adecuado" que incluye "Raney Ni, Pd(OH)₂, PtO₂ y Pd/C".

Se hace notar que el documento D1 **NO** contiene divulgación alguna con respecto al empleo de un ácido en dicha realización. En particular, D1 no divulga una reducción con hidrógeno en presencia de paladio, en donde la reacción se lleva a cabo en presencia de ácidos específicos (HCl, ácido acético y ácido fórmico). En el párrafo [0435], D1 divulga una reducción con hidrógeno en presencia de paladio pero, contrario a lo señalado por el examinador, en el párrafo [0435] de la página 166 no se divulga HCl, ácido acético y ácido fórmico. El examinador parece estar refiriéndose a la lista de ácidos del párrafo [0436] pero, como se discute a continuación, estos se relaciona con una realización diferente.

- "Realización 2; Página 166, párrafo [436]"

Una reducción "que emplea un metal oxidable y una fuente de protones", que tiene las siguientes características:

1. La presencia de un "metal oxidable" que incluye "hierro, cloruro estañoso, zinc y níquel Raney"; y
2. Un ácido, que incluye "ácido clorhídrico, ácido acético, ácido fórmico y cloruro de amonio".

Tal como reconoce el examinador en el oficio de la providencia, el método descrito en el documento D2 usa un metal oxidable (hierro) y una fuente de protones (cloruro de amonio) de manera análoga a la Realización 2 del documento D1.

- La realización 1 y la realización 2 de D1 son independientes

Es importante reiterar que los párrafos [435] y [436] del documento D1 no se relacionan con una misma realización. Una persona del oficio normalmente versada en la materia reconocerá que no tendría sentido técnico combinar las características de estas realizaciones porque el párrafo [435] se refiere a una reacción de hidrogenación, mientras que el párrafo [436] se refiere a una reducción mecánicamente no relacionada, en donde se usa un metal oxidable y una fuente de protones. Además, el párrafo [436] comienza con la frase, "[e]n otra realización".

Si bien el examinador en el nuevo oficio no comentó sobre las distintas realizaciones a las que se refiere el documento D1, si expresó en el quinto párrafo del oficio No. 2417 que no concuerda con el solicitante en que la diferencia entre el proceso de la presente invención y el revelado en el documento D1 radica en la presencia de un ácido, ya sea en presencia de agua, o en presencia de una mezcla de agua y un solvente miscible con agua, porque considera que el documento D1 si tiene una sugerencia relacionada con la presencia de HCl, ácido acético y ácido fórmico (página 166, párrafo 0435), en un medio que puede ser MetOH/agua, EtOH/agua o THF/agua. Además, el examinador indica que si bien puede no ser descrito "literalmente" en la etapa de reducción, como se indica en la presente invención, es importante para la evaluación del requisito de nivel inventivo porque es sugerente para este tipo de reacciones. Al respecto, se hacer notar que dicha enseñanza solo es sugerente si se conocen de antemano las enseñanzas de la presente solicitud puesto que, como se señaló en la respuesta anterior oficio:

"D1 no divulga una reducción con hidrógeno en presencia de paladio, en donde la reacción se lleva a cabo en presencia de ácidos específicos (HCl, ácido acético y ácido fórmico). En el párrafo [0435], D1 divulga una reducción con hidrógeno en presencia de paladio pero, contrario a lo señalado por el examinador, en el párrafo [0435] de la página 166 no se divulga HCl, ácido acético y ácido fórmico. El examinador parece estar refiriéndose a la lista de ácidos del párrafo [0436] pero, como se discute a continuación, estos se relaciona con una realización diferente."

Por lo tanto, a falta de una enseñanza literal en el documento D1 sobre el uso de HCl, ácido acético y ácido fórmico en la etapa de reducción, una persona del oficio normalmente versada en la materia solo habría podido llegar a dicha característica teniendo conocimiento del proceso de la presente solicitud.

Por otra parte, en cuanto al documento D2, si bien el examinador concuerda con el solicitante en que el documento D2 corresponde a mecanismos de reacción diferentes para la formación del compuesto de interés y que la obtención de productos más puros que no contengan hierro como parte de su reacción es de importancia crítica (véase la respuesta al tercer argumento del solicitante), el examinador afirma que el documento D2 es relevante para afectar el nivel inventivo del proceso reivindicado, porque divulga el compuesto específico del proceso de síntesis en su última etapa de reacción y también sugiere la formación de las sales que lo comprenden.

Al respecto, el solicitante se permite manifestar respetuosamente su desacuerdo con dicha apreciación, dado que el examinador no está teniendo en cuenta todas las otras diferencias mencionadas en la respuesta al Oficio No. 10361 entre el proceso reclamado y el proceso del documento D2, tales como que:

- El documento D2 no divulga una reducción con hidrógeno en presencia de paladio, y no divulga la presencia de hidrógeno (que es un gas); y
- El documento D2 no divulga presencia de un catalizador a base de paladio (0) y/o platino (0), sino que utiliza hierro como agente reductor.

Por el contrario, el proceso de la presente solicitud comprende a una reducción con gas hidrógeno como agente reductor (es decir, una reacción de hidrogenación). La persona del oficio normalmente versada en la materia entenderá que esta reacción de hidrogenación es una reacción diferente a la reducción usando un metal oxidable (como lo es el hierro) y una fuente de protones, como se describe en D2. En una reacción de hidrogenación, el gas hidrógeno se usa como agente reductor y como fuente de átomos de hidrógeno. Por el contrario, en una reducción en donde se emplea un metal oxidable y una fuente de protones, el metal oxidable actúa como agente reductor mientras que la fuente de protones actúa como fuente de átomos de hidrógeno. Estas son reacciones distintas con mecanismos de reacción no relacionados. Por lo tanto, la persona del oficio normalmente versada en la materia no se vería motivada a tomar las enseñanzas relacionadas con una de estas reacciones y transferirlas a la otra reacción que no tiene un mecanismo de reacción relacionado.

Tal como se establece en la página 4, líneas 12 a 22 de la solicitud presentada, el proceso descrito en el documento D2 usa hierro como agente reductor. El experto en la materia apreciará que los restos a base de hierro, tales como óxido de hierro, estarán presentes en la mezcla de reacción y que dichos restos pueden ser complicados de eliminar en la práctica, especialmente a gran escala, por ejemplo, como parte de cualquier fabricación de AZD9291 (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo). Pueden ser necesarias etapas de procesamiento adicionales para eliminar las cantidades significativas de restos de hierro durante una fabricación a escala comercial, lo que podría hacer que el proceso no sea viable por razones ambientales y/o económicas.

La persona del oficio normalmente versada en la materia también apreciaría que los niveles de impurezas en un producto farmacéutico y en los productos farmacéuticos intermedios de las etapas finales deben controlarse a un nivel adecuadamente seguro. Para todos los productos farmacéuticos, es importante establecer un proceso de fabricación que sea lo suficientemente robusto y refinado como para entregar de manera confiable material de alta calidad predefinida. Al mismo tiempo, el proceso debe ser adecuado para la fabricación a gran escala con el fin de proporcionar una cantidad suficiente AZD9291 (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) que satisfaga la demanda mundial.

En consecuencia, a falta de enseñanzas específicas en el documento D2 en cuanto a una reducción con hidrógeno en presencia de paladio, y presencia de un catalizador a base de paladio (0) y/o platino (0), el examen de nivel inventivo del Oficio No.2417 falla en explicar porqué la persona del oficio normalmente versada en la materia se vería motivada a elegir específicamente el documento D2 para la formación del compuesto de interés, siendo que el proceso del documento D2 corresponde a mecanismos de reacción diferentes. Por lo tanto, la selección de dicho documento por parte de una persona del oficio normalmente versada en la materia solo ocurre cuando conoce las enseñanzas de la presente solicitud.

Se reitera que no existe ninguna enseñanza en D1, D2 ni en ninguna otra parte del estado de la técnica previo a la presente invención que sugiera que la reducción de AZD9291 nitrodiamina de Fórmula (III) con hidrógeno, en presencia de un catalizador a base de paladio (0) o platino (0), en presencia de un ácido, y en presencia de agua, o una mezcla de agua y un disolvente miscible en agua formaría AZD9291 anilina de Fórmula (I) con un perfil de pureza mejorado. Por lo cual, la presente invención no resulta de ninguna manera obvia para la persona del oficio normalmente versada en la materia.

La sugerencia del examinador parece ser que la persona del oficio normalmente versada en la materia habría llevado a cabo la reacción en presencia de ácido porque el ácido se usa en reacciones de reducción que usan metales oxidables (como el hierro), como la divulgada en D2 y en la Realización 2 del documento D1. Sin embargo, se hace notar que la persona del oficio normalmente versada en la materia entenderá que un ácido es esencial para el mecanismo de tal reacción de reducción con metal oxidable porque el compuesto reacciona con el metal oxidable para formar un intermedio reactivo que reduce el grupo nitro. Si el ácido no estuviera presente, no se produciría ninguna reducción.

En contraste, la persona del oficio normalmente versada en la materia entendería que una reacción de hidrogenación tiene un mecanismo de reacción fundamentalmente diferente. Es el hidrógeno, en lugar del ácido, el que reacciona con el catalizador a base de paladio (0) y/o platino (0) para formar un intermedio reactivo que reduce el grupo nitro. Por lo tanto, no existe requisito en el estado de la técnica para que un ácido esté presente. Como tal, la persona del oficio normalmente versada en la materia no consideraría agregar ácido a una reacción de hidrogenación solo porque éste se usa en reducciones mecánicamente no relacionadas que usan metales oxidables. De hecho, como se indicó anteriormente, la persona del oficio normalmente versada en la materia esperaría que agregar ácido fuera perjudicial para la pureza de la AZD9291 anilina formada.

Por lo tanto, en vista de los argumentos aquí proporcionados, es posible afirmar que el proceso para la preparación de AZD9291 de la nueva reivindicación 1 y las invenciones relacionadas con el mismo implican un nivel inventivo, cumpliendo así con el requerimiento del Artículo 18 de la Decisión 486/00.

5. Aclaraciones sobre los anexos aportados con la respuesta al Oficio No. 2753 y las respuestas ofrecidas por el examinador en su Oficio No. 2417

En respuesta al anterior oficio, el solicitante ofreció aclaraciones sobre que la preocupación manifestada por el examinador de que los tiempos hasta finalizar la captación serían mucho menores en la descripción que los reportados en el anexo. Además explicó que no era cierto que la formación de la impureza AZD9291 hidroxil anilina aumentara con el tiempo, y que la comparación del experimento M con el experimento comparativo 2 mostraba una ventaja de la reacción de la presente invención, frente al estado del arte.

Al respecto, en el oficio No. 2417, el examinador manifiesta que:

"es necesario aclarar que vistos los anexos y el capítulo descriptivo lo que realmente llama la atención y aún no es claro son las condiciones de operación bajo las cuales se llevaron a cabo los experimentos, porque a partir de la información suministrada no es posible determinar que sean comparables o equiparables. Por ello se mantiene la inquietud señalada en el segundo examen de fondo, en cuanto a que al analizar los anexos aportados por el solicitante, dicha diferencia no aportó un efecto técnico sorprendente o inesperado, porque se realizó una comparación que no mantuvo las mismas condiciones en la toma de muestras, para que los resultados sean susceptibles de comparación. Los datos comparativos aportados por el solicitante, no se encuentran iguales condiciones a las que se deberían haber llevado ambos ensayos (con y sin ácido), porque tal como se puede observar en la tabla 1 de la descripción, los tiempos hasta finalizar la captación (horas) fueron mucho menores que los que se emplean en el anexo comparativo aportado por el solicitante. Por lo anterior, se mantiene dicha objeción.

Al respecto, se hace notar que el examinador se equivoca en que los tiempos hasta el final de la captación (horas) son mucho más cortos en los experimentos comparativos que en los ejemplos de la solicitud presentada. Como se muestra a continuación, el Experimento M y el Experimento Comparativo 2 tienen el **mismo tiempo** hasta el final de la captación. Sin embargo, aunque se detectó 1,61% de la impureza de anilina hidroxilada AZD9291 en el experimento comparativo 2, no se detectó dicha impureza en el experimento M.

	tiempo hasta el final de la captación (hours)	Anilina AZD9291 /%	Nitrodiamina AZD9291 %	Hidroxi Anilina AZD9291 /%
Experimento M	2.0	98.89	ND	ND
Experimento comparativo 2	2	96.40	ND	1.61

Por lo tanto, el perfil de pureza mejorado obtenido mediante el proceso de la presente invención no puede atribuirse a diferencias en el tiempo hasta el final de la captación.

Por el contrario, los datos previamente presentados muestran claramente una formación significativamente mayor de la impureza de hidroxil anilina AZD9291 que la observada para los ejemplos de la presente invención, donde la reacción correspondiente se lleva a cabo en presencia de ácido y en presencia de agua o una mezcla de agua y un solvente miscible en agua.

6. Conclusiones

Con las modificaciones introducidas y los argumentos presentados puede concluirse que:

- i) La presente solicitud es concisa, cumpliendo así con los requerimientos del Artículo 30 de la Decisión 486;
- ii) La presente solicitud no se encuentra anticipada por el estado de la técnica, cumpliendo así con los requerimientos de los Artículos 16 y 18 de la Decisión 486; y
- iii) La oposición presentada carece de fundamento

Así, respetuosamente se solicita examinar la novedad, el nivel inventivo y la aplicación industrial para la invención titulada "*PROCESOS MEJORADOS PARA LA PREPARACIÓN DE OSIMERTINIB (AZD9291) O UNA SAL DEL MISMO Y "AZD9291 ANILINA" O UNA SAL DEL MISMO*" a nombre de ASTRAZENECA AB y, por lo tanto, a la Superintendencia de Industria y Comercio conceder el privilegio de patente, si los cumpliera; o si el examinador considera que subsisten razones para objetar la presente invención, rogamos comunicarnos los debidos motivos y razones que sustenten su objeción con el fin de que nuestro mandante tenga la posibilidad de exponer sus argumentos con base en la interpretación del Artículo 42 del Código de Procedimiento Administrativo y de lo Contencioso Administrativo que señala que: "*Habiéndose dado oportunidad a los interesados para expresar sus opiniones, y con base en las pruebas e informes disponibles, se tomará la decisión, que será motivada. La decisión resolverá todas las peticiones que hayan sido oportunamente planteadas dentro de la actuación por el peticionario y por los terceros reconocidos*", (el subrayado es nuestro).

En consecuencia, solicitamos a ese despacho pronunciarse en relación con todos los argumentos presentados en este memorial dando estricta aplicación al principio del debido proceso consagrado en el Artículo 29 de la Constitución Nacional.

7. Anexos

7.1 Nuevo capítulo reivindicatorio que incluye trece (**13**) reivindicaciones.

7.2 Descripción modificada

Señora Directora,



CAROLINA DAZA MONTALVO

C.C. 66.783.790 de Palmira Valle

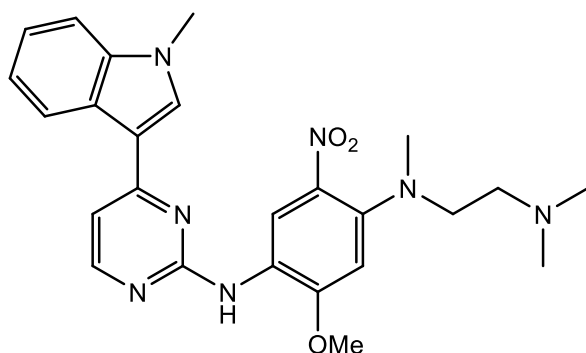
TP-141563 CSJ

notificaciones@clarkemodet.com.co

REIVINDICACIONES

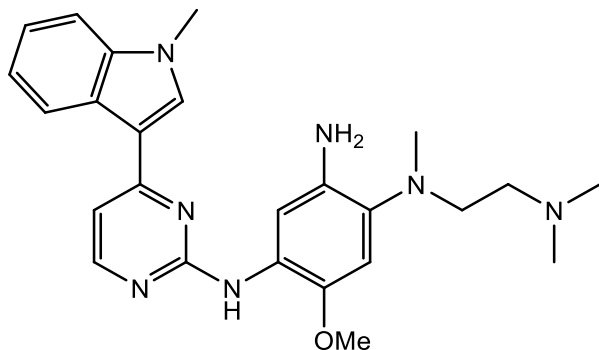
1. Un proceso para la preparación de AZD9291 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende:

a) la reacción de AZD9291 nitrodiamina de fórmula **(III)** o una sal del mismo



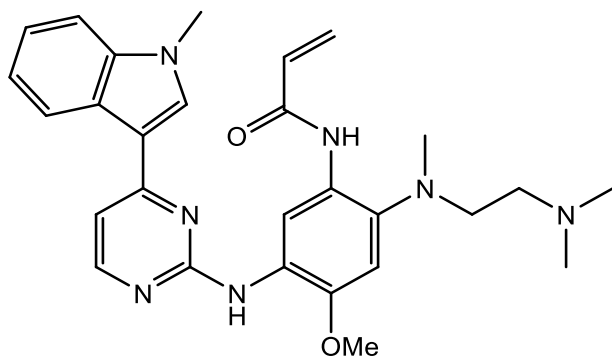
(III)

con hidrógeno, en presencia de un catalizador a base de paladio(0)- y/o platino(0) y en presencia de un ácido seleccionado de entre ácido metanosulfónico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido bencenosulfónico, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, para formar AZD9291 anilina de fórmula **(I)** o una sal del mismo

**(I)**

en donde la reacción se lleva a cabo en presencia de agua o en presencia de una mezcla de agua y un disolvente miscible con agua seleccionado de entre metanol, isopropanol, tetrahidrofurano, acetona, acetonitrilo, dimetilsulfóxido y N-metilpirrolidin-2-ona;

b) la reacción del AZD9291 anilina resultante o una sal del mismo con un derivado o precursor del ácido acrílico activado seleccionado de entre cloruro de acrilóilo o cloruro de 3-cloropropanoílo para formar AZD9291 de fórmula **(II)**:

**(II)**

; y

c) la formación opcional de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un proceso la reivindicación 1, en donde se usan al menos 1,0 equivalentes molares de ácido.

3. Un proceso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde se usan 1,0-2,0 equivalentes molares de ácido.

4. Un proceso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde se usan 1,5 equivalentes molares de ácido.

5. Un proceso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el catalizador a base de paladio(0) y/o de platino(0) comprende un catalizador a base de paladio(0).

6. Un proceso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el catalizador a base de paladio(0) y/o de platino(0) contiene al menos 0,0005 equivalentes molares de paladio(0).

7. Un proceso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el catalizador a base de paladio(0) y/o de platino(0) comprende un catalizador a base de platino(0).

8. Un proceso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el catalizador a base de paladio(0) y/o de platino(0) contiene al menos 0,0001 equivalentes molares de platino(0).

9. Un proceso según las reivindicaciones 1-8, en donde la reacción de AZD9291 nitrodiamina de fórmula **(III)** o una sal del mismo se lleva a cabo en presencia de agua.

10. El proceso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde el derivado o precursor del ácido acrílico activado es cloruro de acrilóilo.

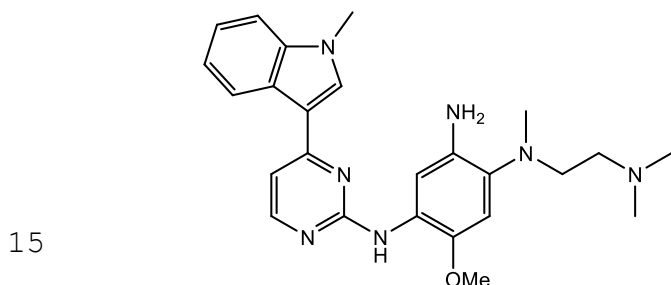
11. El proceso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde el derivado o precursor del ácido acrílico activado es cloruro de 3-cloropropanoílo.

12. El proceso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que la reacción con hidrógeno se lleva a cabo a una presión de 20 kPa a 1000 kPa.

13. El proceso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que la reacción con hidrógeno se lleva a cabo a una temperatura en el intervalo de 0 a 70°C.

**"PROCESOS MEJORADOS PARA LA PREPARACIÓN DE OSIMERTINIB
(AZD9291) O UNA SAL DEL MISMO Y "AZD9291 ANILINA" O UNA SAL
DEL MISMO"**

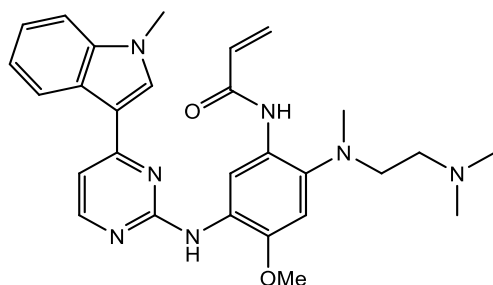
El osimertinib (también conocido como "**AZD9291**") es un
5 compuesto en desarrollo clínico para ciertos tipos de cáncer,
en particular, ciertos tipos de cáncer de pulmón no
microcítico (NSCLC). Puede usarse en forma de una base libre
o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, tal como,
por ejemplo, una sal de mesilato. La presente divulgación se
10 refiere a un proceso químico mejorado para la preparación del
compuesto de fórmula **(I)** o una sal del mismo.



(I)

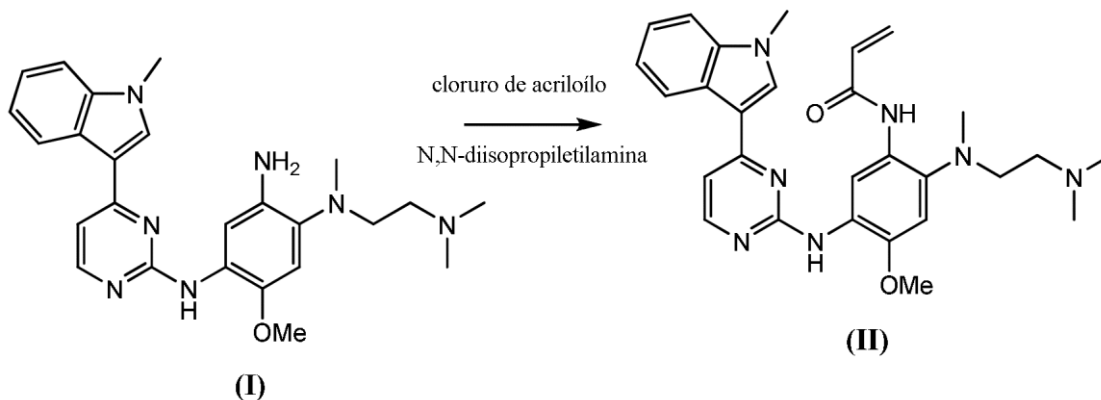
El compuesto de fórmula **(I)** o una sal del mismo es útil
como un intermedio en la etapa tardía en la preparación de
osimertinib y en la preparación de sales farmacéuticamente
20 aceptables de osimertinib. El compuesto de fórmula **(I)** se
cita en el presente documento como "**AZD9291 anilina**" y
también puede conocerse por el nombre químico: *N*¹-(2-
dimetilaminoetil)-5-metoxi-*N*¹-metil-*N*⁴-[4-(1-metilindol-3-
il)pirimidin-2-il]benceno-1,2,4-triamina.

La estructura química de osimertinib (también conocido como "**AZD9291**") se muestra a continuación como la fórmula **(II)** :



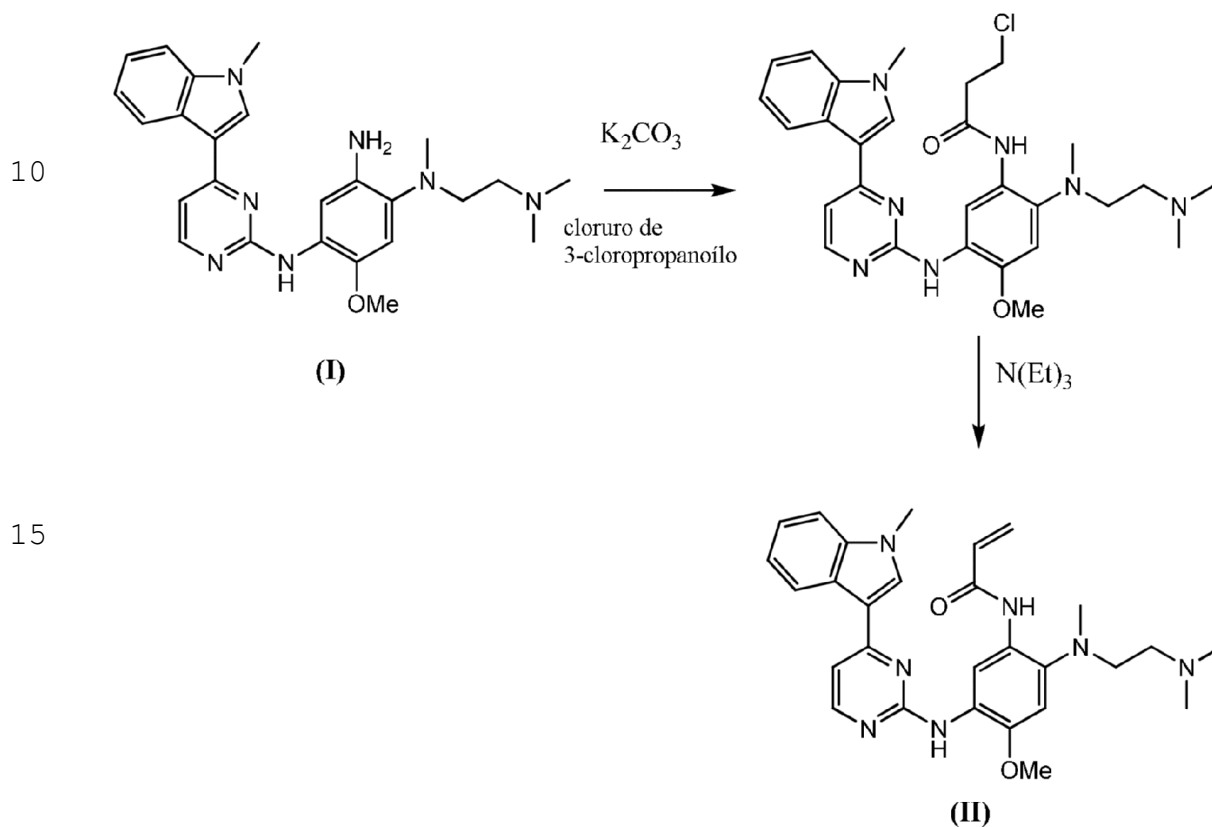
(II)

La Publicación de Patente Internacional n.º WO2013/014448 divulga AZD9291 y sales farmacéuticamente aceptables de AZD9291. También divulga que AZD9291 puede obtenerse por reacción de AZD9291 anilina con un derivado o precursor del ácido acrílico activado (por ejemplo, cloruro de acrilóilo), preferentemente en presencia de una base adecuada (por ejemplo, una base de trialkilamina), tal como se muestra en el esquema 1 a continuación:



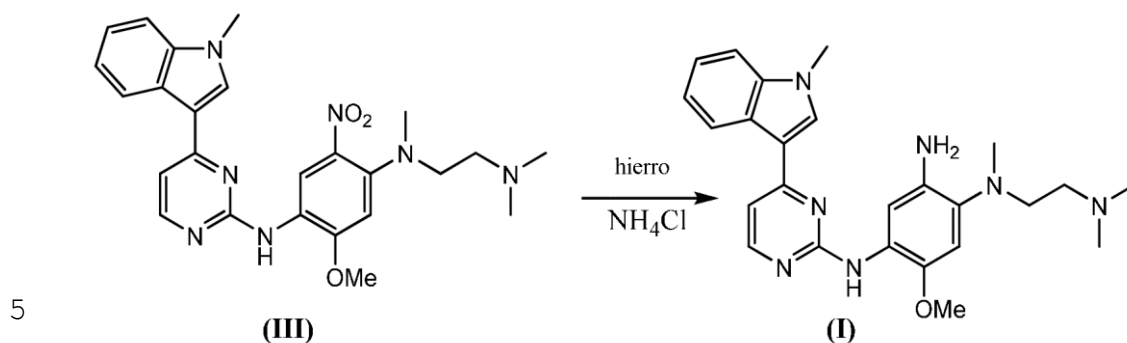
Esquema 1

El documento WO2013/014448 también divulga que AZD9291 puede obtenerse a partir de AZD9291 anilina por reacción con cloruro de 3-cloropropanoilo. En un ejemplo, se usa hidróxido de sodio como base. En otro ejemplo, se usan carbonato de potasio y trietilamina como bases para proporcionar AZD9291, tal como se muestra en el esquema 2 a continuación:



Esquema 2

El documento WO2013/014448 también describe un proceso para la preparación de AZD9291 anilina a partir del compuesto de fórmula (III), tal como se muestra en el esquema 3 a continuación.



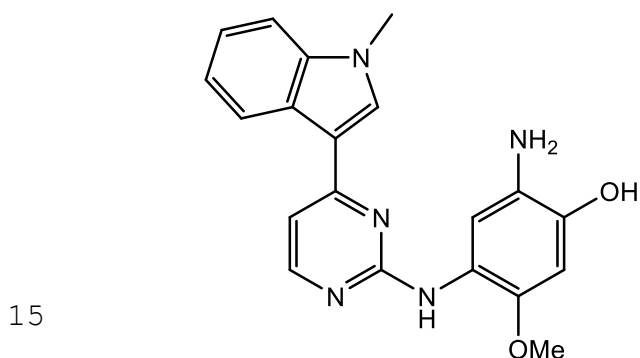
Esquema 3

El compuesto de fórmula **(III)** se cita en el presente documento como "**AZD9291 nitrodiamina**" y puede conocerse por el nombre químico: *N*¹-[2-(dimetilamino)etil]-5-metoxi-*N*¹-metil-*N*⁴-[4-(1-metilindol-3-il)pirimidin-2-il]-2-nitrobenceno-1,4-diamina.

El proceso descrito en el documento WO2013/014448 (mostrado en el esquema 3 anterior) usa hierro como agente reductor. El experto en la materia apreciará que los restos a base de hierro, tales como óxido de hierro, estarán presentes en la mezcla de reacción y que dichos restos pueden ser complicados de eliminar en la práctica, especialmente a gran escala, por ejemplo, como parte de cualquier fabricación de AZD9291 (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo). Pueden ser necesarias etapas de procesamiento adicionales para eliminar las cantidades significativas de restos de hierro durante una fabricación a escala comercial.

Como alternativa, los presentes inventores han descubierto que AZD9291 anilina puede prepararse mediante la

reducción de AZD9291 nitrodiamina mediante hidrogenación de
AZD9291 nitrodiamina en presencia de un catalizador de
paladio sobre carbono o un catalizador de platino sobre
carbono. Sin embargo, al haber seleccionado un catalizador de
5 platino sobre carbono, los presentes inventores se
sorprendieron de que se podía formar una impureza
problemática durante la hidrogenación de AZD9291 nitrodiamina
en AZD9291 anilina. Los presentes inventores han identificado
la estructura de la impureza problemática y su estructura
10 química se muestra como la fórmula **(IV)** a continuación:



(IV)

El compuesto de fórmula **(IV)** se cita en el presente
documento "**AZD9291 hidroxil anilina**" y también puede conocerse
por el nombre químico: [2-amino-5-metoxi-4-(4-(1-metilindol-
3-il)pirimidin-2-ilamino)fenol]. Los presentes inventores
20 también han descubierto que AZD9291 hidroxil anilina puede dar
lugar a la formación de productos de degradación adicionales
durante la síntesis de AZD9291 anilina. Conjuntamente, estas
impurezas no deseadas pueden ser problemáticas de eliminar y

una o más de las mismas tienen un color oscuro. En última instancia, las exhaustivas investigaciones de química de procesos han desvelado las condiciones que permiten la eliminación de impurezas durante nuestro procesamiento aguas
5 abajo, pero claramente, sería preferible evitar/minimizar la formación inicial de dichas impurezas, en caso de que esto fuese posible.

Cabe destacar que en un producto farmacéutico y en los intermedios farmacéuticos de las etapas finales, se necesita
10 un control de los niveles de impurezas hasta un nivel adecuadamente seguro. Para todos los productos farmacéuticos, es importante determinar un proceso de fabricación que sea robusto y lo suficientemente refinado como para suministrar un material con una alta calidad predefinida. Asimismo, el
15 proceso ha de ser adecuado para fabricación a gran escala para proporcionar suficiente AZD9291 (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) para satisfacer la demanda mundial.

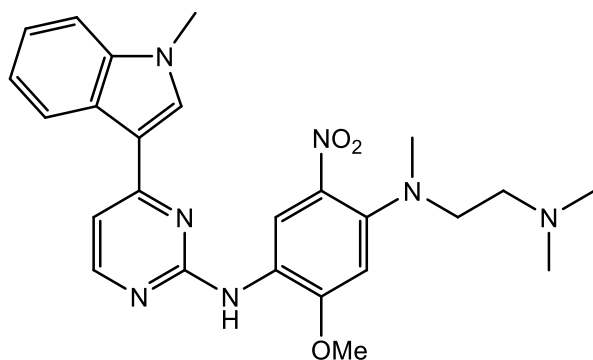
Los presentes inventores han descubierto
20 sorprendentemente un proceso mejorado para la preparación de AZD9291 anilina (o una sal del mismo). El proceso mejorado da como resultado un perfil de impurezas mejorado de AZD9291 anilina, donde no parece que se forme en absoluto la impureza AZD9291 hidroxil anilina, según los presentes ensayos. A su

vez, la ausencia de AZD9291 hidroxil anilina reduce el potencial de formación de productos de degradación adicionales. AZD9291 anilina preparado mediante el proceso mejorado puede procesarse adicionalmente para proporcionar
5 AZD9291 o una sal farmacéuticamente aceptable de AZD9291, por ejemplo, AZD9291 mesilato. Este proceso mejorado tiene el potencial de reducir el riesgo de fallos en el lote, aumentar el rendimiento de la reacción y como consecuencia, de aumentar el rendimiento general de AZD9291 (o una sal
10 farmacéuticamente aceptable del mismo). Esto puede proporcionar un beneficio en cuanto a costes y/o tiempo, ya que será necesario volver a procesar o descartar menos lotes de material.

Por consiguiente, se proporciona un proceso mejorado
15 para la preparación de AZD9291 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende:

- a) la reacción de AZD9291 nitrodiamina de fórmula **(III)**
o una sal del mismo

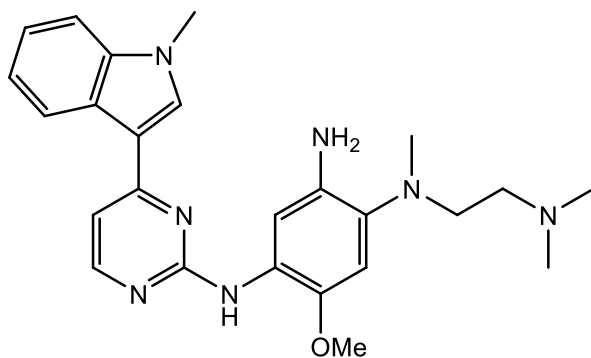
5



(III)

con hidrógeno, en presencia de un catalizador a base de paladio(0)- y/o platino(0) y en presencia de un ácido, para formar AZD9291 anilina de fórmula **(I)** o una sal del mismo

10



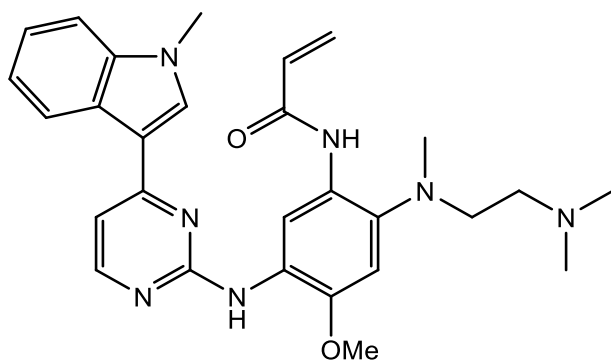
15

(I)

en donde la reacción se lleva a cabo en presencia de agua o en presencia de una mezcla de agua y un disolvente miscible con agua;

20

b) la reacción del AZD9291 anilina resultante o una sal del mismo con un derivado o precursor del ácido acrílico activado y en caso necesario, el tratamiento con una base para formar AZD9291 de fórmula **(II)**:



(II)

; y

c) la formación opcional de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización, la sal farmacéuticamente aceptable de AZD9291 es una sal de mesilato.

Un experto en la materia apreciará que cabe esperar que la adición de ácido al proceso para fabricar AZD9291 anilina, en presencia de agua (o en presencia de una mezcla de agua y un disolvente miscible en agua) favorezca la formación de una impureza, tal como AZD9291 hidroxil anilina, debido a la presencia de agua (que podría actuar como reactivo) y a la presencia de ácido (que podría actuar como catalizador para la hidrólisis). Sin embargo, sorprendentemente y en contra de dichas expectativas, los presentes inventores han descubierto que la adición de ácido al proceso para fabricar AZD9291 anilina da como resultado realmente niveles significativamente más bajos del producto de hidrólisis (AZD9291 hidroxil anilina) que se está generando. De hecho, en

los ejemplos descritos más adelante en el presente documento, AZD9291 hidroxí anilina no es detectable usando los métodos analíticos convencionales de los presentes inventores.

Por lo tanto, se apreciará que el proceso de la presente divulgación da como resultado ventajas de fabricación significativas, por ejemplo: (1) un menor riesgo de fallos del lote debido a un perfil de impurezas mejorado; (2) procesado aguas abajo más sencillo para proporcionar AZD9291 (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) con una pureza suficiente para uso farmacéutico; (3) el potencial de aumentar el rendimiento de la reacción para preparar AZD9291 anilina y por consiguiente, de AZD9291; y (4) una oportunidad para simplificar el proceso para preparar el mismo AZD9291 anilina.

15 Etapas a)

Se apreciará que los catalizadores a base de paladio(0) y los catalizadores a base de platino(0) pueden proporcionarse sobre carbón activado. Cabe destacar que la cantidad de catalizador presente en la mezcla de reacción se indica generalmente en el presente documento como cantidad molar de platino y/o paladio metálico presente en el o los catalizadores, en lugar del peso total de catalizador presente (que podría incluir, por ejemplo, la humedad y cualquier soporte, tal como carbón activado, etc.) y la

cantidad de catalizador, cuando se mencionan "equivalentes molares", es en relación con la cantidad de AZD9291 nitrodiamina usado en la reacción. Por lo tanto, el hecho de citar la cantidad de catalizador presente como la cantidad de platino y/o paladio, toma en consideración variaciones en el contenido de metales preciosos del catalizador, que puede variar debido a razones tales como la carga de metal precioso, la cantidad de soporte de carbón activado y el contenido de agua del catalizador.

10 De manera adecuada, el catalizador es un catalizador a base de paladio(0) y/o de platino(0).

 En una realización, el catalizador a base de paladio(0) y/o platino(0) contiene al menos 0.0005 equivalentes molares de paladio(0).

15 En una realización, el catalizador a base de paladio(0) y/o platino(0) contiene al menos 0.001 equivalentes molares de paladio(0).

 En una realización, el catalizador a base de paladio(0) y/o platino(0) contiene al menos 0.005 equivalentes molares de paladio(0).

20 En una realización, el catalizador a base de paladio(0) y/o platino(0) contiene al menos 0.0001 equivalentes molares de platino(0).

En una realización, el catalizador a base de paladio(0) y/o platino(0) contiene al menos 0.0002 equivalentes molares de platino(0).

En una realización, el catalizador a base de paladio(0) y/o platino(0) contiene al menos 0.001 equivalentes molares de platino(0).

En una realización, el catalizador a base de paladio(0) y/o platino(0) se encuentra sobre carbón activado.

En una realización, el catalizador a base de paladio(0) y/o platino(0) comprende un catalizador a base de paladio(0).

En una realización, el catalizador a base de paladio(0) contiene uno o más metales adicionales además del paladio(0).

En una realización adicional, el metal en el catalizador a base de paladio(0) es predominantemente paladio(0).

En una realización, el catalizador a base de paladio(0) y/o platino(0) es un catalizador a base de paladio(0).

En una realización, el catalizador a base de paladio(0) contiene al menos 0.0005 equivalentes molares de paladio(0).

En otra realización, el catalizador a base de paladio(0) contiene al menos 0.001 equivalentes molares de paladio(0).

En otra realización, el catalizador a base de paladio(0) contiene al menos 0.005 equivalentes molares de paladio(0).

En una realización adicional, el catalizador a base de paladio(0) contiene al menos 0.005 equivalentes molares de paladio(0).

En una realización, el catalizador a base de paladio(0)
5 y/o platino(0) comprende un catalizador a base de platino(0).

En otra realización, el catalizador a base de platino(0) contiene uno o más metales adicionales además del platino(0).

En otra realización adicional, el metal en el catalizador a base de platino(0) es predominantemente
10 platino(0).

En una realización, el catalizador a base de paladio(0) y/o platino(0) es un catalizador a base de platino(0).

En una realización, el catalizador a base de platino(0) contiene al menos 0.0001 equivalentes molares de platino(0).

15 En otra realización, el catalizador a base de platino(0) contiene al menos 0.0002 equivalentes molares de platino(0).

En otra realización, el catalizador a base de platino(0) contiene al menos 0.001 equivalentes molares de platino(0).

En una realización adicional, el catalizador a base de platino(0) contiene al menos 0.001 equivalentes molares de
20 platino(0).

En un aspecto, pueden estar presentes uno o más metales de transición adicionales en el catalizador junto con el platino y/o el paladio, tal como vanadio, por ejemplo, en

forma de una mezcla de platino y vanadio con una relación de masas de al menos 1:1, por ejemplo, de 1:2. En este aspecto, se cree que el platino(0) o el paladio(0) presente en el catalizador es el metal responsable principalmente de catalizar la reacción.

En una realización:

el catalizador a base de paladio(0) sobre carbón activado contiene al menos 0.0001 equivalentes molares de paladio(0);

10 el catalizador a base de platino(0) sobre carbón activado contiene al menos 0.0005 equivalentes molares de platino(0); o

el catalizador a base de (platino(0) y vanadio) sobre carbón activado, en donde la relación en masas de platino(0) a vanadio en el catalizador es de 1:2, contiene al menos 0.0005 equivalentes molares de platino(0).

De manera adecuada, la reacción de AZD9291 nitrodiamina (o una sal del mismo) para formar AZD9291 anilina (o una sal del mismo) se lleva a cabo en presencia de un ácido.

20 Los ácidos adecuados son ácidos de Bronsted, por ejemplo, ácidos carboxílicos, ácidos sulfónicos y ácidos minerales que son miscibles con y/o solubles en agua o una mezcla de agua y un disolvente miscible con agua.

En una realización, el ácido es un ácido de Bronsted.

En una realización, el ácido es un ácido de Bronsted que es miscible con y/o soluble en agua o una mezcla de agua y un disolvente miscible con agua.

En una realización, el ácido comprende un ácido
5 seleccionado entre un ácido carboxílico, un ácido sulfónico y un ácido mineral.

En una realización, el ácido comprende un ácido seleccionado entre un ácido carboxílico, un ácido sulfónico y un ácido mineral que es miscible con y/o soluble en agua o
10 una mezcla de agua y un disolvente miscible con agua.

En una realización, el ácido comprende un ácido carboxílico.

En una realización, el ácido comprende un ácido carboxílico que es miscible con y/o soluble en agua o una
15 mezcla de agua y un disolvente miscible con agua.

En una realización, el ácido comprende un ácido sulfónico.

En una realización, el ácido comprende un ácido sulfónico que es miscible con y/o soluble en agua o una
20 mezcla de agua y un disolvente miscible con agua.

En otra realización, el ácido comprende un ácido mineral.

En otra realización, el ácido comprende un ácido mineral que es miscible con y/o soluble en agua o una mezcla de agua y un disolvente miscible con agua.

En una realización, el ácido carboxílico comprende un ácido seleccionado entre (hidrocarbilo C_{1-7})COOH, ácido fórmico, ácido tricloroacético y ácido trifluoroacético. Un ejemplo de un (hidrocarbilo C_3)-COOH es el ácido *n*-butanoico. Un ejemplo
5 de un (hidrocarbilo C_6)COOH es el ácido benzoico.

En otra realización, el ácido carboxílico comprende un ácido seleccionado entre ácido acético y ácido trifluoroacético.

En otra realización, el ácido sulfónico comprende un
10 ácido seleccionado entre ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico y ácido *p*-toluenosulfónico.

En otra realización, el ácido sulfónico comprende un ácido seleccionado entre ácido metanosulfónico y ácido bencenosulfónico.

15 En otra realización, el ácido mineral comprende un ácido seleccionado entre ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico.

En otra realización, el ácido comprende un ácido seleccionado entre (hidrocarbilo C_{1-7})COOH, ácido fórmico,
20 ácido tricloroacético, ácido trifluoroacético, ácido bencenosulfónico, ácido *p*-toluenosulfónico, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico.

En otra realización, el ácido comprende un ácido seleccionado entre ácido acético, ácido trifluoroacético,

ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico.

En una realización, el ácido comprende (hidrocarbilo C_{1-7})COOH.

5 En una realización, el ácido comprende ácido acético.

En una realización, el ácido comprende ácido fórmico.

En una realización, el ácido comprende ácido tricloroacético.

10 En una realización, el ácido comprende ácido trifluoroacético.

En una realización, el ácido comprende ácido metanosulfónico.

En una realización, el ácido comprende ácido bencenosulfónico.

15 En una realización, el ácido comprende ácido *p*-toluenosulfónico.

En una realización, el ácido comprende ácido clorhídrico.

En una realización, el ácido comprende ácido sulfúrico.

En una realización, el ácido comprende ácido fosfórico.

20 En una realización, el ácido es (hidrocarbilo C_{1-7})COOH.

En una realización, el ácido es ácido acético.

En una realización, el ácido es ácido fórmico.

En una realización, el ácido es ácido tricloroacético.

En una realización, el ácido es ácido trifluoroacético.

En una realización, el ácido es ácido metanosulfónico.

En una realización, el ácido es ácido bencenosulfónico.

En una realización, el ácido es ácido *p*-toluenosulfónico.

En una realización, el ácido es ácido clorhídrico.

5 En una realización, el ácido es ácido sulfúrico.

En una realización, el ácido es ácido fosfórico.

En un aspecto adicional, se usan al menos 1.0 equivalentes molares de ácido. En una realización, se usan al menos 1.0-2.0 equivalentes molares de ácido. En otra
10 realización, se usan al menos 1.4-1.6 equivalentes molares de ácido. En una realización adicional, se usan 1.6 equivalentes molares de ácido. De manera conveniente, se usan 1.5 equivalentes molares de ácido. Cabe destacar que la cantidad
(equivalentes molares) de ácido añadida es en relación con la
15 cantidad de AZD9291 nitrodiamina.

De manera adecuada, la reacción de AZD9291 nitrodiamina (o una sal del mismo) para formar AZD9291 anilina (o una sal del mismo) se lleva a cabo en presencia de agua o en presencia de una mezcla de agua y un disolvente miscible con
20 agua. Cuando se indica que "la reacción se lleva a cabo en presencia de agua o en presencia de una mezcla de agua y un disolvente miscible con agua", cabe destacar que una parte, toda o nada de dicha agua se podría originar a partir del ácido que se usa en la reacción (en caso de que el ácido que

se usa contenga cierta cantidad de agua, por ejemplo, ácido clorhídrico).

En una realización, la reacción se lleva a cabo en presencia de agua.

5 En una realización, la reacción se lleva a cabo en agua.

En otra realización, la reacción se lleva a cabo en presencia de una mezcla de agua y un disolvente miscible con agua.

En realizaciones adicionales, el disolvente miscible con
10 agua se selecciona entre un alcohol, tetrahydrofurano, acetonitrilo, dimetil sulfóxido, dimetilformamida, dimetilacetamida y *N*-metilpirrolidin-2-ona.

En una realización, el disolvente miscible con agua se selecciona entre un alcohol, tetrahydrofurano, acetonitrilo,
15 dimetil sulfóxido y *N*-metilpirrolidin-2-ona.

En otra realización, el disolvente miscible con agua se selecciona entre (alquil C₁₋₆)-OH, tetrahydrofurano, acetonitrilo, dimetil sulfóxido, dimetilformamida, dimetilacetamida y *N*-metilpirrolidin-2-ona.

20 Un ejemplo de un (alquil C₃)-OH es isopropanol. Un ejemplo de un (alquil C₅)-OH es ciclopentanol.

En una realización adicional, el disolvente miscible con agua se selecciona entre metanol, etanol, propanol, tetrahydrofurano, acetonitrilo, dimetil sulfóxido,

dimetilformamida, dimetilacetamida y *N*-metilpirrolidin-2-ona.

En otra realización, el disolvente miscible con agua se selecciona entre metanol, etanol, *n*-propanol, isopropanol, tetrahidrofurano, acetonitrilo, dimetil sulfóxido

5 dimetilformamida, dimetilacetamida y *N*-metilpirrolidin-2-ona.

En una realización adicional, el disolvente miscible con agua se selecciona entre metanol, iso-propanol, tetrahidrofurano, acetonitrilo, dimetil sulfóxido y *N*-metilpirrolidin-2-ona.

En una realización, el disolvente miscible con agua
10 comprende (alquil C₁₋₆)-OH.

En una realización, el disolvente miscible con agua comprende metanol.

En una realización, el disolvente miscible con agua comprende etanol.

15 En una realización, el disolvente miscible con agua comprende propanol.

En una realización, el disolvente miscible con agua comprende *n*-propanol.

En una realización, el disolvente miscible con agua
20 comprende isopropanol.

En una realización, el disolvente miscible con agua comprende tetrahidrofurano.

En una realización, el disolvente miscible con agua comprende acetonitrilo.

En una realización, el disolvente miscible con agua comprende dimetil sulfóxido.

En una realización, el disolvente miscible con agua comprende dimetilformamida.

5 En una realización, el disolvente miscible con agua comprende dimetilacetamida.

En una realización, el disolvente miscible con agua comprende *N*-metilpirrolidin-2-ona.

10 En una realización, el disolvente miscible con agua es (alquil C₁₋₆)-OH.

En una realización, el disolvente miscible con agua es metanol.

En una realización, el disolvente miscible con agua es etanol.

15 En una realización, el disolvente miscible con agua es propanol.

En una realización, el disolvente miscible con agua es *n*-propanol.

20 En una realización, el disolvente miscible con agua es isopropanol.

En una realización, el disolvente miscible con agua es tetrahidrofurano.

En una realización, el disolvente miscible con agua es acetonitrilo.

En una realización, el disolvente miscible con agua es dimetil sulfóxido.

En una realización, el disolvente miscible con agua es dimetilformamida.

5 En una realización, el disolvente miscible con agua es dimetilacetamida.

En una realización, el disolvente miscible con agua es *N*-metilpirrolidin-2-ona.

10 Las condiciones adecuadas adicionales son como se describen en los ejemplos del presente documento.

Se entenderá que puede interpretarse que una mezcla de agua y un disolvente miscible con agua significa que la mezcla puede contener más de un disolvente miscible con agua.

15 En una realización, la mezcla de agua y un disolvente miscible con agua es como se ha definido en el presente documento, a condición de que el disolvente miscible con agua no comprenda un disolvente de cetona, tal como acetona.

20 Las reacciones con hidrógeno, tal como se describen en el presente documento, se llevan a cabo preferentemente a una presión de >0.2 bar (20 kPa), por ejemplo, 0.2-10 bar (20-1000 kPa). Por consiguiente, en una realización, la reacción con hidrógeno se lleva a cabo a una presión de más de 0.2 bar (20 kPa). En una realización adicional, la reacción con hidrógeno se lleva a cabo a una presión en el intervalo de

0.2 a 10 bar (20 kPa a 1000 kPa). En una realización adicional, la reacción con hidrógeno se lleva a cabo a una presión de 2.5 bar (250 KPa) a 3.5 bar (350 kPa), tal como 3 bar (300 kPa).

5 Las reacciones con hidrógeno, tal como se describen en el presente documento, se llevan a cabo preferentemente a una presión de >0.2 barg, por ejemplo, 0.2-10 barg. Por consiguiente, en una realización, la reacción con hidrógeno se lleva a cabo a una presión de más de 0.2 barg. En una
10 realización adicional, la reacción con hidrógeno se lleva a cabo a una presión en el intervalo de 0.2 a 10 barg. En una realización adicional, la reacción con hidrógeno se lleva a cabo a una presión de 1.5 a 2.5 barg, tal como 2 barg.

Las reacciones con hidrógeno descritas en el presente
15 documento se llevan a cabo preferentemente a una temperatura de >0°C, por ejemplo, 0-70°C. Por consiguiente, en una realización, la reacción con hidrógeno se lleva a cabo a una temperatura de más de 0°C. En una realización adicional, la reacción con hidrógeno se lleva a cabo a una temperatura en
20 el intervalo de 0 a 70°C. En una realización adicional, la reacción con hidrógeno se lleva a cabo a una temperatura en el intervalo de 40 a 60°C, tal como de 45 a 55°C, tal como 50°C.

Etapas b)

Algunos ejemplos particulares de "derivados o precursores del ácido acrílico activados" adecuados son

haluro de acrilóilo o análogos de 3-halopropanoílo, en donde el haluro es cloruro o bromuro y en donde halo es cloro o bromo. Se conocen en la técnica derivados o precursores del ácido acrílico activados alternativos, que podrían proporcionar la funcionalidad acrilóilo necesaria. Dichas alternativas podrían incluir, por ejemplo, variantes de haluro de acrilóilo o haluro de 3-halopropanoílo, en donde se usa un grupo saliente alternativo en lugar del haluro. Otras metodologías pueden usar, por ejemplo, ácido acrílico, pero emplean condiciones donde se forma el haluro de acrilóilo *in situ* en la mezcla de reacción. De manera similar, puede usarse ácido 3-cloropropanoico junto con un agente de acoplamiento de amida. Las metodologías para acoplar ácidos carboxílicos a grupos amino se conocen bien en la técnica.

Por lo tanto, en una realización, el derivado o precursor del ácido acrílico activado se selecciona entre haluro de acrilóilo y haluro de 3-halopropanoílo (en donde el haluro y el halo se seleccionan cada uno independientemente entre cloro y bromo); o se selecciona entre ácido 3-cloropropanoico y ácido acrílico, donde se usan condiciones de acoplamiento de amida.

Por consiguiente, en una realización, el derivado o precursor del ácido acrílico activado se selecciona entre haluro de acrilóilo y haluro de 3-halopropanoílo (en donde el haluro y el halo se seleccionan cada uno independientemente entre cloro y bromo); o se selecciona entre ácido 3-cloropropanoico y ácido acrílico, donde se usa un agente de acoplamiento de amida.

Por lo tanto, en una realización, el derivado o precursor del ácido acrílico activado se selecciona entre haluro de acrilóilo y haluro de 3-halopropanoílo, en donde el haluro y el halo se seleccionan cada uno independientemente entre cloro y bromo.

En una realización, el derivado o precursor del ácido acrílico activado es cloruro de acrilóilo o cloruro de 3-cloropropanoílo.

En una realización, el derivado o precursor del ácido acrílico activado es cloruro de acrilóilo.

En otra realización, el derivado o precursor del ácido acrílico activado es cloruro de 3-cloroproanoílo.

En un aspecto, se proporciona la reacción del AZD9291 anilina resultante (o una sal del mismo) con un derivado o precursor del ácido acrílico activado y en caso necesario, el tratamiento con una base para formar AZD9291 (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo). En una realización,

se proporciona la reacción del AZD9291 anilina resultante (o una sal del mismo) con un derivado o precursor del ácido acrílico activado y el tratamiento con una base para formar AZD9291 (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo). En

5 un aspecto, se proporciona la reacción del AZD9291 anilina resultante (o una sal del mismo) con un haluro de acrilóilo o análogos de 3-halopropanoílo (en donde el haluro es cloruro o bromuro y en donde halo es cloro o bromo) y en caso necesario, el tratamiento con una base para formar AZD9291 (o una sal
10 farmacéuticamente aceptable del mismo). En una realización, se proporciona la reacción del AZD9291 anilina resultante (o una sal del mismo) con un haluro de acrilóilo o haluro de 3-halopropanoílo, (en donde el haluro es cloruro o bromuro y en donde halo es cloro o bromo) y el tratamiento con una base
15 para formar AZD9291 (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo). En una realización adicional, se proporciona la reacción del AZD9291 anilina resultante (o una sal del mismo) con cloruro de acrilóilo o cloruro de 3-cloropropanoílo y el tratamiento con una base para formar AZD9291 (o una sal
20 farmacéuticamente aceptable del mismo). En otra realización, se proporciona la reacción del AZD9291 anilina resultante (o una sal del mismo) con un derivado o precursor del ácido acrílico activado. En una realización, se proporciona la reacción del AZD9291 anilina resultante (o una sal del mismo)

con un haluro de acrilóilo o haluro de 3-halopropanoílo, (en donde el haluro es cloruro o bromuro y en donde halo es cloro o bromo). En una realización adicional, se proporciona la reacción del AZD9291 anilina resultante (o una sal del mismo) con cloruro de acrilóilo o cloruro de 3-cloropropanoílo. Un experto en la materia apreciará que, dependiendo del tipo de derivado o precursor del ácido acrílico activado usado, el tratamiento con una base para formar AZD9291 puede o no ser necesario. Un experto en la materia apreciará que, si se necesita el tratamiento con una base, la base puede añadirse a la mezcla de reacción al mismo tiempo que los otros reactivos, por ejemplo, al mismo tiempo que AZD9291 anilina (o una sal del mismo) y un derivado o precursor del ácido acrílico activado o en un punto diferente en la secuencia de reacción.

Etapas c)

Las sales farmacéuticamente aceptables son sales de adición de ácido, tales como una sal de adición de ácido formada usando un ácido orgánico o un ácido inorgánico. En una realización, puede formarse una sal de adición de ácido usando un ácido inorgánico seleccionado entre ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico. En otra realización, puede formarse una sal de adición de ácido usando un ácido orgánico seleccionado entre

ácido trifluoroacético, ácido cítrico, ácido maleico, ácido oxálico, ácido acético, ácido fórmico, ácido benzoico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido láctico, ácido pirúvico, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico y ácido *p*-toluenosulfónico. En una realización, una sal farmacéuticamente aceptable es una sal de mesilato.

En un aspecto adicional de la presente divulgación, se proporciona un proceso mejorado para la fabricación de AZD9291 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que comprende:

a) la reacción de AZD9291 nitrodiamina o una sal del mismo con hidrógeno en presencia de un catalizador a base de paladio(0) y/o platino(0) y en presencia de un ácido, en donde el ácido comprende un ácido seleccionado entre un ácido carboxílico, un ácido sulfónico y un ácido mineral, para formar AZD9291 anilina o una sal del mismo, en donde la reacción se lleva a cabo en presencia de agua o en presencia de una mezcla de agua y un disolvente miscible con agua;

b) la reacción del AZD9291 anilina resultante o una sal del mismo con cloruro de acrilóilo o cloruro de 3-cloropropanoílo y en caso necesario, el tratamiento con una base para formar AZD9291; y

c) la formación opcional de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En un aspecto adicional de la presente divulgación, se proporciona un proceso mejorado para la fabricación de AZD9291 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que comprende:

- 5 a) la reacción de AZD9291 nitrodiamina o una sal del mismo con hidrógeno en presencia de un catalizador a base de paladio(0) y/o platino(0) y en presencia de un ácido, en donde el ácido comprende un ácido seleccionado entre
10 (hidrocarbilo C_{1-7})COOH, ácido fórmico, ácido tricloroacético, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico, para formar AZD9291 anilina o una sal del mismo, en donde la reacción se lleva a cabo en presencia de agua o en presencia de una mezcla de
15 agua y un disolvente miscible con agua;
- b) la reacción del AZD9291 anilina resultante o una sal del mismo con cloruro de acrilóilo o cloruro de 3-cloropropanoílo y en caso necesario, el tratamiento con una base para formar AZD9291; y
- 20 c) la formación opcional de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En un aspecto adicional de la presente divulgación, se proporciona un proceso mejorado para la fabricación de

AZD9291 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que comprende:

- a) la reacción de AZD9291 nitrodiamina o una sal del mismo con hidrógeno en presencia de un catalizador a base de paladio(0) y/o platino(0) y en presencia de un ácido, en donde el ácido comprende un ácido seleccionado entre ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico, para formar AZD9291 anilina o una sal del mismo, en donde la reacción se lleva a cabo en presencia de agua o en presencia de una mezcla de agua y un disolvente miscible con agua;
- b) la reacción del AZD9291 anilina resultante o una sal del mismo con cloruro de acrilóilo o cloruro de 3-cloropropanoílo y en caso necesario, el tratamiento con una base para formar AZD9291; y
- c) la formación opcional de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En un aspecto adicional de la presente divulgación, se proporciona un proceso mejorado para la fabricación de AZD9291 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que comprende:

- a) la reacción de AZD9291 nitrodiamina o una sal del mismo con hidrógeno en presencia de un catalizador a base de

paladio(0) y/o platino(0) y en presencia de al menos 1.0 equivalentes molares de ácido, en donde el ácido comprende un ácido seleccionado entre ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico, para formar AZD9291 anilina o una sal del mismo, en donde la reacción se lleva a cabo en presencia de agua o en presencia de una mezcla de agua y un disolvente miscible con agua;

10 b) la reacción del AZD9291 anilina resultante o una sal del mismo con cloruro de acrilóilo o cloruro de 3-cloropropanoílo y en caso necesario, el tratamiento con una base para formar AZD9291; y

15 c) la formación opcional de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En un aspecto adicional de la presente divulgación, se proporciona un proceso mejorado para la fabricación de AZD9291 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que comprende:

20 a) la reacción de AZD9291 nitrodiamina o una sal del mismo con hidrógeno en presencia de un catalizador a base de paladio(0) y/o platino(0) y en presencia de 1.0-2.0 molares de ácido, en donde el ácido comprende un ácido seleccionado entre ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido

metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico, para formar AZD9291 anilina o una sal del mismo, en donde la reacción se lleva a cabo en presencia de agua o en presencia de una mezcla de
5 agua y un disolvente miscible con agua;

b) la reacción del AZD9291 anilina resultante o una sal del mismo con cloruro de acrilóilo o cloruro de 3-cloropropanoílo y en caso necesario, el tratamiento con una base para formar AZD9291; y

10 c) la formación opcional de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En un aspecto adicional de la presente divulgación, se proporciona un proceso mejorado para la fabricación de AZD9291 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que
15 comprende:

a) la reacción de AZD9291 nitrodiamina o una sal del mismo con hidrógeno en presencia de un catalizador a base de paladio(0) y/o platino(0) y en presencia de 1.4-1.6 moles de ácido, en donde el ácido comprende un ácido seleccionado
20 entre ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico, para formar AZD9291 anilina o una sal del mismo, en donde la reacción se lleva a

cabo en presencia de agua o en presencia de una mezcla de agua y un disolvente miscible con agua;

b) la reacción del AZD9291 anilina resultante o una sal del mismo con cloruro de acrilóilo o cloruro de 3-cloropropanoílo y en caso necesario, el tratamiento con una
5 base para formar AZD9291; y

c) la formación opcional de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En un aspecto adicional de la presente divulgación, se
10 proporciona un proceso mejorado para la fabricación de AZD9291 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que comprende:

a) la reacción de AZD9291 nitrodiamina o una sal del mismo con hidrógeno en presencia de un catalizador a base de
15 paladio(0) y/o platino(0) y en presencia de 1.6 equivalentes molares de ácido, en donde el ácido comprende un ácido seleccionado entre ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico, para formar
20 AZD9291 anilina o una sal del mismo, en donde la reacción se lleva a cabo en presencia de agua o en presencia de una mezcla de agua y un disolvente miscible con agua;

b) la reacción del AZD9291 anilina resultante o una sal del mismo con cloruro de acrilóilo o cloruro de 3-

cloropropanoílo y en caso necesario, el tratamiento con una base para formar AZD9291; y

c) la formación opcional de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 En un aspecto adicional de la presente divulgación, se proporciona un proceso mejorado para la fabricación de AZD9291 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que comprende:

a) la reacción de AZD9291 nitrodiamina o una sal del mismo con hidrógeno en presencia de un catalizador a base de paladio(0) y/o platino(0) y en presencia de 1.5 equivalentes molares de ácido, en donde el ácido comprende un ácido seleccionado entre ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico, para formar AZD9291 anilina o una sal del mismo, en donde la reacción se lleva a cabo en presencia de agua o en presencia de una mezcla de agua y un disolvente miscible con agua;

b) la reacción del AZD9291 anilina resultante o una sal del mismo con cloruro de acríloílo o cloruro de 3-cloropropanoílo y en caso necesario, el tratamiento con una base para formar AZD9291; y

c) la formación opcional de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En un aspecto adicional de la presente divulgación, se proporciona un proceso mejorado para la fabricación de AZD9291 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que comprende:

- 5 a) la reacción de AZD9291 nitrodiamina o una sal del mismo con hidrógeno en presencia de un catalizador a base de paladio(0) y/o platino(0) en donde el catalizador a base de paladio(0) (en caso de estar presente) contiene al menos 0.0005 equivalentes molares de paladio(0) y el catalizador a
10 base de platino(0) (en caso de estar presente) contiene al menos 0.0001 equivalentes molares de platino(0) y en presencia de al menos 1 equivalente molar de ácido para formar AZD9291 anilina o una sal del mismo, en donde la reacción se lleva a cabo en presencia de agua o en presencia
15 de una mezcla de agua y un disolvente miscible con agua;
- b) la reacción del AZD9291 anilina resultante o una sal del mismo con cloruro de acrilóilo o cloruro de 3-cloropropanoílo y en caso necesario, el tratamiento con una base para formar AZD9291; y
- 20 c) la formación opcional de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En un aspecto adicional de la presente divulgación, se proporciona un proceso mejorado para la fabricación de

AZD9291 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que comprende:

d) la reacción de AZD9291 nitrodiamina o una sal del mismo con hidrógeno en presencia de un catalizador a base de paladio(0) y/o platino(0) en donde el catalizador a base de paladio(0) (en caso de estar presente) contiene al menos 0.005 equivalentes molares de paladio(0) y el catalizador a base de platino(0) (en caso de estar presente) contiene al menos 0.001 equivalentes molares de platino(0) y en presencia de al menos 1 equivalente molar de ácido para formar AZD9291 anilina o una sal del mismo, en donde la reacción se lleva a cabo en presencia de agua o en presencia de una mezcla de agua y un disolvente miscible con agua;

e) la reacción del AZD9291 anilina resultante o una sal del mismo con cloruro de acrilóilo o cloruro de 3-cloropropanoílo y en caso necesario, el tratamiento con una base para formar AZD9291; y

f) la formación opcional de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En un aspecto adicional de la presente divulgación, se proporciona un proceso mejorado para la fabricación de AZD9291 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que comprende:

a) la reacción de AZD9291 nitrodiamina o una sal del mismo con hidrógeno en presencia de un catalizador a base de paladio(0) y/o platino(0) en donde el catalizador a base de paladio(0) (en caso de estar presente) contiene 0.005
5 equivalentes molares de paladio (0) y el catalizador a base de platino(0) (en caso de estar presente) contiene 0.001 equivalentes molares de platino(0) y en presencia de 1.5 equivalentes molares de ácido, en donde el ácido comprende un ácido seleccionado entre ácido acético, ácido
10 trifluoroacético, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico, para formar AZD9291 anilina o una sal del mismo, en donde la reacción se lleva a cabo en presencia de agua o en presencia de una mezcla de agua y un disolvente miscible
15 con agua;

b) la reacción del AZD9291 anilina resultante o una sal del mismo con cloruro de acrilóilo o cloruro de 3-cloropropanoílo y en caso necesario, el tratamiento con una base para formar AZD9291; y

20 c) la formación opcional de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En un aspecto adicional de la presente divulgación, se proporciona un proceso mejorado para la fabricación de

AZD9291 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que comprende:

- a) la reacción de AZD9291 nitrodiamina o una sal del mismo con hidrógeno en presencia de un catalizador a base de platino(0) y en presencia de un ácido, en donde el ácido comprende un ácido seleccionado entre ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico, para formar AZD9291 anilina o una sal del mismo, en donde la reacción se lleva a cabo en presencia de agua o en presencia de una mezcla de agua y un disolvente miscible con agua;
- b) la reacción del AZD9291 anilina resultante o una sal del mismo con cloruro de acrilóilo o cloruro de 3-cloropropanoílo y en caso necesario, el tratamiento con una base para formar AZD9291; y
- c) la formación opcional de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En un aspecto adicional de la presente divulgación, se proporciona un proceso mejorado para la fabricación de AZD9291 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que comprende:

- a) la reacción de AZD9291 nitrodiamina o una sal del mismo con hidrógeno en presencia de un catalizador a base de

paladio(0) y en presencia de un ácido, en donde el ácido comprende un ácido seleccionado entre ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico, para formar AZD9291 anilina o una sal del mismo, en donde la reacción se lleva a cabo en presencia de agua o en presencia de una mezcla de agua y un disolvente miscible con agua;

b) la reacción del AZD9291 anilina resultante o una sal del mismo con cloruro de acrilóilo o cloruro de 3-cloropropanoílo y en caso necesario, el tratamiento con una base para formar AZD9291; y

c) la formación opcional de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En un aspecto adicional de la presente divulgación, se proporciona un proceso mejorado para la fabricación de AZD9291 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que comprende:

a) la reacción de AZD9291 nitrodiamina o una sal del mismo con hidrógeno en presencia de un catalizador a base de paladio(0) y en presencia de al menos 1.0 equivalentes molares de ácido, en donde el ácido comprende un ácido seleccionado entre ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido

clorhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico, para formar AZD9291 anilina o una sal del mismo, en donde la reacción se lleva a cabo en presencia de agua o en presencia de una mezcla de agua y un disolvente miscible con agua;

5 b) la reacción del AZD9291 anilina resultante o una sal del mismo con cloruro de acrilóilo o cloruro de 3-cloropropanoílo y en caso necesario, el tratamiento con una base para formar AZD9291; y

 c) la formación opcional de una sal farmacéuticamente
10 aceptable del mismo.

En un aspecto adicional de la presente divulgación, se proporciona un proceso mejorado para la fabricación de AZD9291 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que comprende:

15 a) la reacción de AZD9291 nitrodiamina o una sal del mismo con hidrógeno en presencia de un catalizador a base de paladio(0) y en presencia de 1.0-2.0 equivalentes molares de ácido, en donde el ácido comprende un ácido seleccionado entre ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido
20 metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico, para formar AZD9291 anilina o una sal del mismo, en donde la reacción se lleva a cabo en presencia de agua o en presencia de una mezcla de agua y un disolvente miscible con agua;

b) la reacción del AZD9291 anilina resultante o una sal del mismo con cloruro de acrilóilo o cloruro de 3-cloropropanoílo y en caso necesario, el tratamiento con una base para formar AZD9291; y

5 c) la formación opcional de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En un aspecto adicional de la presente divulgación, se proporciona un proceso mejorado para la fabricación de AZD9291 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que
10 comprende:

a) la reacción de AZD9291 nitrodiamina o una sal del mismo con hidrógeno en presencia de un catalizador a base de paladio(0) y en presencia de 1.4-1.6 equivalentes molares de ácido, en donde el ácido comprende un ácido seleccionado
15 entre ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico, para formar AZD9291 anilina o una sal del mismo, en donde la reacción se lleva a cabo en presencia de agua o en presencia de una mezcla de
20 agua y un disolvente miscible con agua;

b) la reacción del AZD9291 anilina resultante o una sal del mismo con cloruro de acrilóilo o cloruro de 3-cloropropanoílo y en caso necesario, el tratamiento con una base para formar AZD9291; y

c) la formación opcional de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En un aspecto adicional de la presente divulgación, se proporciona un proceso mejorado para la fabricación de
5 AZD9291 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que comprende:

a) la reacción de AZD9291 nitrodiamina o una sal del mismo con hidrógeno en presencia de un catalizador a base de paladio(0) y en presencia de 1.6 equivalentes molares de
10 ácido, en donde el ácido comprende un ácido seleccionado entre ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico, para formar AZD9291 anilina o una sal del mismo, en donde la reacción se lleva a
15 cabo en presencia de agua o en presencia de una mezcla de agua y un disolvente miscible con agua;

b) la reacción del AZD9291 anilina resultante o una sal del mismo con cloruro de acrilóilo o cloruro de 3-cloropropanoílo y en caso necesario, el tratamiento con una
20 base para formar AZD9291; y

c) la formación opcional de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En un aspecto adicional de la presente divulgación, se proporciona un proceso mejorado para la fabricación de

AZD9291 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que comprende:

- a) la reacción de AZD9291 nitrodiamina o una sal del mismo con hidrógeno en presencia de un catalizador a base de paladio(0) y en presencia de 1.5 equivalentes molares de ácido, en donde el ácido comprende un ácido seleccionado entre ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico, para formar AZD9291 anilina o una sal del mismo, en donde la reacción se lleva a cabo en presencia de agua o en presencia de una mezcla de agua y un disolvente miscible con agua;
- b) la reacción del AZD9291 anilina resultante o una sal del mismo con cloruro de acrilóilo o cloruro de 3-cloropropanoílo y en caso necesario, el tratamiento con una base para formar AZD9291; y
- c) la formación opcional de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En un aspecto adicional de la presente divulgación, se proporciona un proceso mejorado para la fabricación de AZD9291 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que comprende:

- a) la reacción de AZD9291 nitrodiamina o una sal del mismo con hidrógeno en presencia de un catalizador a base de

platino(0) y en presencia de al menos 1.0 equivalentes molares de ácido, en donde el ácido comprende un ácido seleccionado entre ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico, para formar AZD9291 anilina o una sal del mismo, en donde la reacción se lleva a cabo en presencia de agua o en presencia de una mezcla de agua y un disolvente miscible con agua;

b) la reacción del AZD9291 anilina resultante o una sal del mismo con cloruro de acrilóilo o cloruro de 3-cloropropanoílo y en caso necesario, el tratamiento con una base para formar AZD9291; y

c) la formación opcional de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En un aspecto adicional de la presente divulgación, se proporciona un proceso mejorado para la fabricación de AZD9291 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que comprende:

a) la reacción de AZD9291 nitrodiamina o una sal del mismo con hidrógeno en presencia de un catalizador a base de platino(0) y en presencia de 1.0-2.0 equivalentes molares de ácido, en donde el ácido comprende un ácido seleccionado entre ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido clorhídrico,

ácido sulfúrico y ácido fosfórico, para formar AZD9291 anilina o una sal del mismo, en donde la reacción se lleva a cabo en presencia de agua o en presencia de una mezcla de agua y un disolvente miscible con agua;

5 b) la reacción del AZD9291 anilina resultante o una sal del mismo con cloruro de acrilóilo o cloruro de 3-cloropropanoílo y en caso necesario, el tratamiento con una base para formar AZD9291; y

10 c) la formación opcional de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En un aspecto adicional de la presente divulgación, se proporciona un proceso mejorado para la fabricación de AZD9291 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que comprende:

15 a) la reacción de AZD9291 nitrodiamina o una sal del mismo con hidrógeno en presencia de un catalizador a base de platino(0) y en presencia de 1.4-1.6 equivalentes molares de ácido, en donde el ácido comprende un ácido seleccionado entre ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido
20 metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico, para formar AZD9291 anilina o una sal del mismo, en donde la reacción se lleva a cabo en presencia de agua o en presencia de una mezcla de agua y un disolvente miscible con agua;

b) la reacción del AZD9291 anilina resultante o una sal del mismo con cloruro de acrilóilo o cloruro de 3-cloropropanoílo y en caso necesario, el tratamiento con una base para formar AZD9291; y

5 c) la formación opcional de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En un aspecto adicional de la presente divulgación, se proporciona un proceso mejorado para la fabricación de AZD9291 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que
10 comprende:

a) la reacción de AZD9291 nitrodiamina o una sal del mismo con hidrógeno en presencia de un catalizador a base de platino(0) y en presencia de 1.6 equivalentes molares de ácido, en donde el ácido comprende un ácido seleccionado
15 entre ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico, para formar AZD9291 anilina o una sal del mismo, en donde la reacción se lleva a cabo en presencia de agua o en presencia de una mezcla de
20 agua y un disolvente miscible con agua;

b) la reacción del AZD9291 anilina resultante o una sal del mismo con cloruro de acrilóilo o cloruro de 3-cloropropanoílo y en caso necesario, el tratamiento con una base para formar AZD9291; y

c) la formación opcional de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En un aspecto adicional de la presente divulgación, se proporciona un proceso mejorado para la fabricación de
5 AZD9291 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que comprende:

a) la reacción de AZD9291 nitrodiamina o una sal del mismo con hidrógeno en presencia de un catalizador a base de platino(0) y en presencia de 1.5 equivalentes molares de
10 ácido, en donde el ácido comprende un ácido seleccionado entre ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico, para formar AZD9291 anilina o una sal del mismo, en donde la reacción se lleva a
15 cabo en presencia de agua o en presencia de una mezcla de agua y un disolvente miscible con agua;

b) la reacción del AZD9291 anilina resultante o una sal del mismo con cloruro de acrilóilo o cloruro de 3-cloropropanoílo y en caso necesario, el tratamiento con una
20 base para formar AZD9291; y

c) la formación opcional de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En un aspecto adicional de la presente divulgación, se proporciona un proceso mejorado para la fabricación de

AZD9291 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que comprende:

- a) la reacción de AZD9291 nitrodiamina o una sal del mismo con hidrógeno en presencia de un catalizador a base de paladio(0) y/o platino(0) y en presencia de un ácido, en donde el ácido comprende ácido metanosulfónico, para formar AZD9291 anilina, en donde la reacción se lleva a cabo en presencia de agua o en presencia de una mezcla de agua y un disolvente miscible con agua;
- b) la reacción del AZD9291 anilina resultante o una sal del mismo con cloruro de acrilóilo o cloruro de 3-cloropropanoílo y en caso necesario, el tratamiento con una base para formar AZD9291; y
- c) la formación opcional de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En un aspecto adicional de la presente divulgación, se proporciona un proceso mejorado para la fabricación de AZD9291 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que comprende:

- a) la reacción de AZD9291 nitrodiamina o una sal del mismo con hidrógeno en presencia de un catalizador a base de paladio(0) y/o platino(0) y en presencia de al menos 1.0 equivalentes molares de ácido, en donde el ácido comprende ácido metanosulfónico, para formar AZD9291 anilina o una sal

del mismo, en donde la reacción se lleva a cabo en presencia de agua o en presencia de una mezcla de agua y un disolvente miscible con agua;

b) la reacción del AZD9291 anilina resultante o una
5 sal del mismo con cloruro de acrilóilo o cloruro de 3-cloropropanoílo y en caso necesario, el tratamiento con una base para formar AZD9291; y

c) la formación opcional de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 En un aspecto adicional de la presente divulgación, se proporciona un proceso mejorado para la fabricación de AZD9291 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que comprende:

a) la reacción de AZD9291 nitrodiamina o una sal del
15 mismo con hidrógeno en presencia de un catalizador a base de platino(0) y en presencia de un ácido, en donde el ácido comprende ácido metanosulfónico, para formar AZD9291 anilina o una sal del mismo, en donde la reacción se lleva a cabo en presencia de agua o en presencia de una mezcla de agua y un
20 disolvente miscible con agua;

b) la reacción del AZD9291 anilina resultante o una sal del mismo con cloruro de acrilóilo o cloruro de 3-cloropropanoílo y en caso necesario, el tratamiento con una base para formar AZD9291; y

c) la formación opcional de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En un aspecto adicional de la presente divulgación, se proporciona un proceso mejorado para la fabricación de
5 AZD9291 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que comprende:

a) la reacción de AZD9291 nitrodiamina o una sal del mismo con hidrógeno en presencia de un catalizador a base de paladio(0) y en presencia de un ácido, en donde el ácido
10 comprende ácido metanosulfónico, para formar AZD9291 anilina o una sal del mismo, en donde la reacción se lleva a cabo en presencia de agua o en presencia de una mezcla de agua y un disolvente miscible con agua;

b) la reacción del AZD9291 anilina resultante o una
15 sal del mismo con cloruro de acrilóilo o cloruro de 3-cloropropanoílo y en caso necesario, el tratamiento con una base para formar AZD9291; y

c) la formación opcional de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 En un aspecto adicional de la presente divulgación, se proporciona un proceso mejorado para la fabricación de AZD9291 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que comprende:

a) la reacción de AZD9291 nitrodiamina o una sal del mismo con hidrógeno en presencia de un catalizador a base de paladio(0) y/o platino(0) y en presencia de un ácido, en donde el ácido comprende ácido metanosulfónico, para formar
5 AZD9291 anilina o una sal del mismo, en donde la reacción se lleva a cabo en presencia de una mezcla de agua y un disolvente miscible con agua;

b) la reacción del AZD9291 anilina resultante o una sal del mismo con cloruro de acrilóilo o cloruro de 3-
10 cloropropanoílo y en caso necesario, el tratamiento con una base para formar AZD9291; y

c) la formación opcional de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En un aspecto adicional de la presente divulgación, se
15 proporciona un proceso mejorado para la fabricación de AZD9291 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que comprende:

a) la reacción de AZD9291 nitrodiamina o una sal del mismo con hidrógeno en presencia de un catalizador a base de
20 paladio(0) y/o platino(0) y en presencia de al menos 1.0 equivalentes molares de ácido, en donde el ácido comprende ácido metanosulfónico, para formar AZD9291 anilina o una sal del mismo, en donde la reacción se lleva a cabo en presencia de una mezcla de agua y un disolvente miscible con agua;

b) la reacción del AZD9291 anilina resultante o una sal del mismo con cloruro de acrilóilo o cloruro de 3-cloropropanoílo y en caso necesario, el tratamiento con una base para formar AZD9291; y

5 c) la formación opcional de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En un aspecto adicional de la presente divulgación, se proporciona un proceso mejorado para la fabricación de AZD9291 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que
10 comprende:

a) la reacción de AZD9291 nitrodiamina o una sal del mismo con hidrógeno en presencia de un catalizador a base de paladio(0) y/o platino(0) y en presencia de al menos 1.0 equivalentes molares de ácido, en donde el ácido comprende
15 ácido metanosulfónico, para formar AZD9291 anilina o una sal del mismo, en donde la reacción se lleva a cabo en presencia de una mezcla de agua y un disolvente miscible con agua, en donde el disolvente miscible con agua se selecciona entre un alcohol, tetrahidrofurano, acetonitrilo, dimetil sulfóxido y
20 N-metilpirrolidin-2-ona;

b) la reacción del AZD9291 anilina resultante o una sal del mismo con cloruro de acrilóilo o cloruro de 3-cloropropanoílo y en caso necesario, el tratamiento con una base para formar AZD9291; y

c) la formación opcional de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En un aspecto adicional de la presente divulgación, se proporciona un proceso mejorado para la fabricación de
5 AZD9291 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que comprende:

a) la reacción de AZD9291 nitrodiamina o una sal del mismo con hidrógeno en presencia de un catalizador a base de paladio(0) y/o platino(0) y en presencia de un ácido, en
10 donde el ácido comprende un ácido seleccionado entre ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico, para formar AZD9291 anilina o una sal del mismo, en donde la reacción se lleva a cabo en presencia de agua o
15 en presencia de una mezcla de agua y un disolvente miscible con agua, en donde el disolvente miscible con agua se selecciona entre (alquil C₁₋₆)-OH, tetrahidrofurano, acetonitrilo, dimetil sulfóxido, dimetilformamida, dimetilacetamida y N-metilpirrolidin-2-ona;

20 b) la reacción del AZD9291 anilina resultante o una sal del mismo con cloruro de acrilóilo o cloruro de 3-cloropropanoílo y en caso necesario, el tratamiento con una base para formar AZD9291; y

c) la formación opcional de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En un aspecto adicional de la presente divulgación, se proporciona un proceso mejorado para la fabricación de
5 AZD9291 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que comprende:

a) la reacción de AZD9291 nitrodiamina o una sal del mismo con hidrógeno en presencia de un catalizador a base de paladio(0) y/o platino(0) y en presencia de al menos 1.0
10 equivalentes molares de ácido, en donde el ácido comprende ácido metanosulfónico, para formar AZD9291 anilina o una sal del mismo, en donde la reacción se lleva a cabo en presencia de una mezcla de agua y un disolvente miscible con agua, en donde el disolvente miscible con agua se selecciona entre
15 (alquil C₁₋₆)-OH, tetrahidrofurano, acetonitrilo, dimetil sulfóxido, dimetilformamida, dimetilacetamida y N-metilpirrolidin-2-ona;

b) la reacción del AZD9291 anilina resultante o una sal del mismo con cloruro de acrilóilo o cloruro de 3-
20 cloropropanoílo y en caso necesario, el tratamiento con una base para formar AZD9291; y

c) la formación opcional de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En un aspecto adicional de la presente divulgación, se proporciona un proceso mejorado para la fabricación de AZD9291 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que comprende:

- 5 a) la reacción de AZD9291 nitrodiamina o una sal del mismo con hidrógeno en presencia de un catalizador a base de paladio(0) y/o platino(0) y en presencia de al menos 1.0 equivalentes molares de ácido, en donde el ácido comprende ácido metanosulfónico, para formar AZD9291 anilina o una sal
10 del mismo, en donde la reacción se lleva a cabo en presencia de una mezcla de agua y un disolvente miscible con agua, en donde el disolvente miscible con agua se selecciona entre metanol, etanol, propanol, tetrahidrofurano, acetonitrilo, dimetil sulfóxido, dimetilformamida, dimetilacetamida y N-
15 metilpirrolidin-2-ona;
- b) la reacción del AZD9291 anilina resultante o una sal del mismo con cloruro de acrilóilo o cloruro de 3-cloropropanoílo y en caso necesario, el tratamiento con una base para formar AZD9291; y
- 20 c) la formación opcional de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En un aspecto adicional de la presente divulgación, se proporciona un proceso mejorado para la fabricación de

AZD9291 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que comprende:

a) la reacción de AZD9291 nitrodiamina o una sal del mismo con hidrógeno en presencia de un catalizador a base de paladio(0) y/o platino(0) y en presencia de al menos 1.0 equivalentes molares de ácido, en donde el ácido comprende ácido metanosulfónico, para formar AZD9291 anilina o una sal del mismo, en donde la reacción se lleva a cabo en presencia de una mezcla de agua y un disolvente miscible con agua, en donde el disolvente miscible con agua se selecciona entre metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, tetrahidrofurano, acetonitrilo, dimetil sulfóxido, dimetilformamida, dimetilacetamida y N-metilpirrolidin-2-ona;

b) la reacción del AZD9291 anilina resultante o una sal del mismo con cloruro de acrilóilo o cloruro de 3-cloropropanoílo y en caso necesario, el tratamiento con una base para formar AZD9291; y

c) la formación opcional de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En un aspecto adicional de la presente divulgación, se proporciona un proceso mejorado para la fabricación de AZD9291 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que comprende:

a) la reacción de AZD9291 nitrodiamina o una sal del mismo con hidrógeno en presencia de un catalizador a base de paladio(0) y/o platino(0) y en presencia de al menos 1.0 equivalentes molares de ácido, en donde el ácido comprende ácido metanosulfónico, para formar AZD9291 anilina o una sal del mismo, en donde la reacción se lleva a cabo en presencia de una mezcla de agua y un disolvente miscible con agua, en donde el disolvente miscible con agua se selecciona entre metanol, isopropanol, tetrahidrofurano, acetonitrilo, dimetil sulfóxido y *N*-metilpirrolidin-2-ona;

b) la reacción del AZD9291 anilina resultante o una sal del mismo con cloruro de acrilóilo o cloruro de 3-cloropropanoílo y en caso necesario, el tratamiento con una base para formar AZD9291; y

c) la formación opcional de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En un aspecto adicional de la presente divulgación, se proporciona un proceso mejorado para la fabricación de AZD9291 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que comprende:

a) la reacción de AZD9291 nitrodiamina o una sal del mismo con hidrógeno en presencia de un catalizador a base de paladio(0) y/o platino(0) y en presencia de un ácido, en donde el ácido comprende ácido metanosulfónico, para formar

AZD9291 anilina o una sal del mismo, en donde la reacción se lleva a cabo en presencia de agua;

b) la reacción del AZD9291 anilina resultante o una sal del mismo con cloruro de acrilóilo o cloruro de 3-cloropropanoílo y en caso necesario, el tratamiento con una
5 base para formar AZD9291; y

c) la formación opcional de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En un aspecto adicional de la presente divulgación, se
10 proporciona un proceso mejorado para la fabricación de AZD9291 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que comprende:

a) la reacción de AZD9291 nitrodiamina o una sal del mismo con hidrógeno en presencia de un catalizador a base de
15 paladio(0) y/o platino(0) y en presencia de al menos 1.0 equivalentes molares de ácido, en donde el ácido comprende ácido metanosulfónico, para formar AZD9291 anilina o una sal del mismo, en donde la reacción se lleva a cabo en presencia de agua;

20 b) la reacción del AZD9291 anilina resultante o una sal del mismo con cloruro de acrilóilo o cloruro de 3-cloropropanoílo y en caso necesario, el tratamiento con una base para formar AZD9291; y

c) la formación opcional de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En un aspecto adicional de la presente divulgación, se proporciona un proceso mejorado para la fabricación de
5 AZD9291 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que comprende:

a) la reacción de AZD9291 nitrodiamina o una sal del mismo con hidrógeno en presencia de un catalizador a base de paladio(0) y/o platino(0), y en presencia de 1.4-1.6
10 equivalentes molares de ácido, en donde el ácido comprende un ácido seleccionado entre ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico, para formar AZD9291 anilina o una sal del mismo,
15 en donde la reacción se lleva a cabo en presencia de agua;

b) la reacción del AZD9291 anilina resultante o una sal del mismo con cloruro de acrilóilo o cloruro de 3-cloropropanoílo y en caso necesario, el tratamiento con una base para formar AZD9291; y

20 c) la formación opcional de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En un aspecto adicional de la presente divulgación, se proporciona un proceso mejorado para la fabricación de

AZD9291 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que comprende:

- a) la reacción de AZD9291 nitrodiamina o una sal del mismo con hidrógeno en presencia de un catalizador a base de paladio(0) y/o platino(0) en donde el catalizador a base de paladio(0) (en caso de estar presente) contiene 0.005 equivalentes molares de paladio (0) y el catalizador a base de platino(0) (en caso de estar presente) contiene 0.001 equivalentes molares de platino(0) y en presencia de 1.5 equivalentes molares de ácido, en donde el ácido comprende un ácido seleccionado entre ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico, para formar AZD9291 anilina o una sal del mismo, en donde la reacción se lleva a cabo en presencia de agua;
- b) la reacción del AZD9291 anilina resultante o una sal del mismo con cloruro de acrilóilo o cloruro de 3-cloropropanoílo y en caso necesario, el tratamiento con una base para formar AZD9291; y
- c) la formación opcional de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En un aspecto adicional de la presente divulgación, se proporciona un proceso mejorado para la fabricación de

AZD9291 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que comprende:

- a) la reacción de AZD9291 nitrodiamina o una sal del mismo con hidrógeno en presencia de un catalizador a base de paladio(0) y/o platino(0) y en presencia de 1.4-1.6 equivalentes molares de ácido, en donde el ácido comprende un ácido seleccionado entre ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico, para formar AZD9291 anilina o una sal del mismo, en donde la reacción se lleva a cabo en presencia de una mezcla de agua y un disolvente miscible con agua;
- b) la reacción del AZD9291 anilina resultante o una sal del mismo con cloruro de acrilóilo o cloruro de 3-cloropropanoílo y en caso necesario, el tratamiento con una base para formar AZD9291; y
- c) la formación opcional de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En un aspecto adicional de la presente divulgación, se proporciona un proceso mejorado para la fabricación de AZD9291 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que comprende:

- a) la reacción de AZD9291 nitrodiamina o una sal del mismo con hidrógeno, en presencia de un catalizador a base de

paladio(0) y/o platino(0) en donde el catalizador a base de paladio(0) (en caso de estar presente) contiene 0.005 equivalentes molares de paladio (0) y el catalizador a base de platino(0) (en caso de estar presente) contiene 0.001
5 equivalentes molares de platino(0) y en presencia de 1.5 equivalentes molares de ácido, en donde el ácido comprende un ácido seleccionado entre ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y ácido
10 fosfórico, para formar AZD9291 anilina o una sal del mismo, en donde la reacción se lleva a cabo en presencia de una mezcla de agua y un disolvente miscible con agua;

b) la reacción del AZD9291 anilina resultante o una sal del mismo con cloruro de acrilóilo o cloruro de 3-
15 cloropropanoílo y en caso necesario, el tratamiento con una base para formar AZD9291; y

c) la formación opcional de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En un aspecto adicional de la presente divulgación, se
20 proporciona un proceso mejorado para la fabricación de AZD9291 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que comprende:

a) la reacción de AZD9291 nitrodiamina o una sal del mismo con hidrógeno en presencia de un catalizador a base de

paladio(0) y/o platino(0) y en presencia de 1.4-1.6 equivalentes molares de ácido, en donde el ácido comprende un ácido seleccionado entre ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico, para formar AZD9291 anilina o una sal del mismo, en donde la reacción se lleva a cabo en presencia de una mezcla de agua y un disolvente miscible con agua, en donde el disolvente miscible con agua se selecciona entre metanol, isopropanol, tetrahidrofurano, acetonitrilo, dimetil sulfóxido y *N*-metilpirrolidin-2-ona;

b) la reacción del AZD9291 anilina resultante o una sal del mismo con cloruro de acrilóilo o cloruro de 3-cloropropanoílo y en caso necesario, el tratamiento con una base para formar AZD9291; y

c) la formación opcional de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En un aspecto adicional de la presente divulgación, se proporciona un proceso mejorado para la fabricación de AZD9291 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que comprende:

a) la reacción de AZD9291 nitrodiamina o una sal del mismo con hidrógeno en presencia de un catalizador a base de paladio(0) y/o platino(0) en donde el catalizador a base de

paladio(0) (en caso de estar presente) contiene 0.005 equivalentes molares de paladio(0) o el catalizador a base de platino(0) (en caso de estar presente) contiene 0.001 equivalentes molares de platino(0) y en presencia de 1.5
5 equivalentes molares de ácido, en donde el ácido comprende un ácido seleccionado entre ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico, para formar AZD9291 anilina o una sal del mismo,
10 en donde la reacción se lleva a cabo en presencia de una mezcla de agua y un disolvente miscible con agua, en donde el disolvente miscible con agua se selecciona entre metanol, isopropanol, tetrahidrofurano, acetonitrilo, dimetil sulfóxido y *N*-metilpirrolidin-2-ona;

15 b) la reacción del AZD9291 anilina resultante o una sal del mismo con cloruro de acrilóilo o cloruro de 3-cloropropanoílo y en caso necesario, el tratamiento con una base para formar AZD9291; y

 c) la formación opcional de una sal farmacéuticamente
20 aceptable del mismo.

En un aspecto adicional de la presente divulgación, se proporciona un proceso mejorado para la fabricación de AZD9291 o una sal de mesilato del mismo que comprende:

a) la reacción de AZD9291 nitrodiamina o una sal del mismo con hidrógeno en presencia de un catalizador a base de platino(0) y en presencia de 1.4-1.6 equivalentes molares de ácido, en donde el ácido comprende ácido metanosulfónico,
5 para formar AZD9291 anilina o una sal del mismo, en donde la reacción se lleva a cabo en presencia de agua o en presencia de una mezcla de agua y un disolvente miscible con agua;

b) la reacción del AZD9291 anilina resultante o una sal del mismo con cloruro de acrilóilo o cloruro de 3-
10 cloropropanoílo y en caso necesario, el tratamiento con una base para formar AZD9291; y

c) la formación opcional de una sal de mesilato.

En un aspecto adicional de la presente divulgación, se proporciona un proceso mejorado para la fabricación de
15 AZD9291 o una sal de mesilato del mismo que comprende:

a) la reacción de AZD9291 nitrodiamina o una sal del mismo con hidrógeno en presencia de un catalizador a base de platino(0) y en presencia de 1.5 equivalentes molares de ácido, en donde el ácido comprende ácido metanosulfónico,
20 para formar AZD9291 anilina o una sal del mismo, en donde la reacción se lleva a cabo en presencia de agua o en presencia de una mezcla de agua y un disolvente miscible con agua;

b) la reacción del AZD9291 anilina resultante o una sal del mismo con cloruro de acrilóilo o cloruro de 3-

cloropropanoílo y en caso necesario, el tratamiento con una base para formar AZD9291; y

c) la formación opcional de una sal de mesilato.

En un aspecto adicional de la presente divulgación, se
5 proporciona un proceso mejorado para la fabricación de AZD9291 o una sal de mesilato del mismo que comprende:

a) la reacción de AZD9291 nitrodiamina o una sal del mismo con hidrógeno en presencia de un catalizador a base de platino(0) y en presencia de 1.6 equivalentes molares de
10 ácido, en donde el ácido comprende ácido metanosulfónico, para formar AZD9291 anilina o una sal del mismo, en donde la reacción se lleva a cabo en presencia de agua o en presencia de una mezcla de agua y un disolvente miscible con agua;

b) la reacción del AZD9291 anilina resultante o una
15 sal del mismo con cloruro de acríloílo o cloruro de 3-cloropropanoílo y en caso necesario, el tratamiento con una base para formar AZD9291; y

c) la formación opcional de una sal de mesilato.

En un aspecto adicional de la presente divulgación, se
20 proporciona un proceso mejorado para la fabricación de AZD9291 o una sal de mesilato del mismo que comprende:

a) la reacción de AZD9291 nitrodiamina o una sal del mismo con hidrógeno en presencia de un catalizador a base de platino(0), en donde el catalizador a base de platino(0)

contiene al menos 0.0001 equivalentes molares de platino(0) y en presencia de un ácido, en donde el ácido comprende ácido metanosulfónico, para formar AZD9291 anilina o una sal del mismo, en donde la reacción se lleva a cabo en presencia de
5 agua o en presencia de una mezcla de agua y un disolvente miscible con agua;

b) la reacción del AZD9291 anilina resultante o una sal del mismo con cloruro de acrilóilo o cloruro de 3-cloropropanoílo y en caso necesario, el tratamiento con una
10 base para formar AZD9291; y

c) la formación opcional de una sal de mesilato.

En un aspecto adicional de la presente divulgación, se proporciona un proceso mejorado para la fabricación de AZD9291 o una sal de mesilato del mismo que comprende:

15 a) la reacción de AZD9291 nitrodiamina o una sal del mismo con hidrógeno en presencia de un catalizador a base de platino(0), en donde el catalizador a base de platino(0) contiene 0.001 equivalentes molares de platino(0) y en presencia de un ácido, en donde el ácido comprende ácido
20 metanosulfónico, para formar AZD9291 anilina o una sal del mismo, en donde la reacción se lleva a cabo en presencia de agua o en presencia de una mezcla de agua y un disolvente miscible con agua;

b) la reacción del AZD9291 anilina resultante o una sal del mismo con cloruro de acrilóilo o cloruro de 3-cloropropanoílo y en caso necesario, el tratamiento con una base para formar AZD9291; y

5 c) la formación opcional de una sal de mesilato.

En un aspecto adicional de la presente divulgación, se proporciona un proceso mejorado para la fabricación de AZD9291 o una sal de mesilato del mismo que comprende:

a) la reacción de AZD9291 nitrodiamina o una sal del mismo con hidrógeno en presencia de un catalizador a base de platino(0), en donde el catalizador a base de platino(0) contiene 0.001 equivalentes molares de platino(0) y en presencia de 1.5 equivalentes molares de ácido, en donde el ácido comprende ácido metanosulfónico, para formar AZD9291 anilina o una sal del mismo, en donde la reacción se lleva a cabo en presencia de agua o en presencia de una mezcla de agua y un disolvente miscible con agua;

10
15

b) la reacción del AZD9291 anilina resultante o una sal del mismo con cloruro de acrilóilo o cloruro de 3-cloropropanoílo y en caso necesario, el tratamiento con una base para formar AZD9291; y

20

c) la formación opcional de una sal de mesilato.

En un aspecto adicional de la presente divulgación, se proporciona un proceso mejorado para la fabricación de AZD9291 o una sal de mesilato del mismo que comprende:

a) la reacción de AZD9291 nitrodiamina o una sal del mismo con hidrógeno en presencia de un catalizador a base de platino(0), en donde el catalizador a base de platino(0) contiene 0.001 equivalentes molares de platino(0) y en presencia de 1.5 equivalentes molares de ácido, en donde el ácido comprende ácido metanosulfónico, para formar AZD9291 anilina o una sal del mismo, en donde la reacción se lleva a cabo en presencia de agua;

b) la reacción del AZD9291 anilina resultante o una sal del mismo con cloruro de acrilóilo o cloruro de 3-cloropropanoílo y en caso necesario, el tratamiento con una base para formar AZD9291; y

c) la formación opcional de una sal de mesilato.

En un aspecto adicional de la presente divulgación, se proporciona un proceso mejorado para la fabricación de AZD9291 o una sal de mesilato del mismo que comprende:

a) la reacción de AZD9291 nitrodiamina o una sal del mismo con hidrógeno en presencia de un catalizador a base de platino(0), en donde el catalizador a base de platino(0) contiene 0.001 equivalentes molares de platino(0) y en presencia de 1.5 equivalentes molares de ácido, en donde el

ácido comprende ácido metanosulfónico, para formar AZD9291 anilina o una sal del mismo, en donde la reacción se lleva a cabo en presencia de una mezcla de agua y un disolvente miscible con agua;

5 b) la reacción del AZD9291 anilina resultante o una sal del mismo con cloruro de acrilóilo o cloruro de 3-cloropropanoílo y en caso necesario, el tratamiento con una base para formar AZD9291; y

 c) la formación opcional de una sal de mesilato.

10 En un aspecto adicional de la presente divulgación, se proporciona un proceso mejorado para la fabricación de AZD9291 o una sal de mesilato del mismo que comprende:

 a) la reacción de AZD9291 nitrodiamina o una sal del mismo con hidrógeno en presencia de un catalizador a base de platino(0), en donde el catalizador a base de platino(0) contiene 0.001 equivalentes molares de platino(0) y en presencia de 1.5 equivalentes molares de ácido, en donde el ácido comprende ácido metanosulfónico, para formar AZD9291 anilina o una sal del mismo, en donde la reacción se lleva a cabo en presencia de una mezcla de agua y un disolvente miscible con agua, en donde el disolvente miscible con agua se selecciona entre metanol, isopropanol, tetrahidrofurano, acetonitrilo, dimetil sulfóxido y N-metilpirrolidin-2-ona;

15

20

b) la reacción del AZD9291 anilina resultante o una sal del mismo con cloruro de acrilóilo o cloruro de 3-cloropropanoílo y en caso necesario, el tratamiento con una base para formar AZD9291; y

5 c) la formación opcional de una sal de mesilato.

En un aspecto adicional de la presente divulgación, se proporciona un proceso mejorado para la fabricación de AZD9291 o una sal de mesilato del mismo que comprende:

a) la reacción de AZD9291 nitrodiamina o una sal del mismo con hidrógeno en presencia de un catalizador a base de platino(0), en donde el catalizador a base de platino(0) contiene 0.001 equivalentes molares de platino(0) y en presencia de 1.6 equivalentes molares de ácido, en donde el ácido comprende ácido metanosulfónico, para formar AZD9291 anilina o una sal del mismo, en donde la reacción se lleva a cabo en presencia de agua o en presencia de una mezcla de agua y un disolvente miscible con agua;

10
15

b) la reacción del AZD9291 anilina resultante o una sal del mismo con cloruro de acrilóilo o cloruro de 3-cloropropanoílo y en caso necesario, el tratamiento con una base para formar AZD9291; y

20

c) la formación opcional de una sal de mesilato.

En un aspecto adicional de la presente divulgación, se proporciona un proceso mejorado para la fabricación de AZD9291 o una sal de mesilato del mismo que comprende:

a) la reacción de AZD9291 nitrodiamina o una sal del mismo con hidrógeno en presencia de un catalizador a base de platino(0), en donde el catalizador a base de platino(0) contiene 0.001 equivalentes molares de platino(0) y en presencia de 1.6 equivalentes molares de ácido, en donde el ácido comprende ácido metanosulfónico, para formar AZD9291 anilina o una sal del mismo, en donde la reacción se lleva a cabo en presencia de agua;

b) la reacción del AZD9291 anilina resultante o una sal del mismo con cloruro de acrilóilo o cloruro de 3-cloropropanoílo y en caso necesario, el tratamiento con una base para formar AZD9291; y

c) la formación opcional de una sal de mesilato.

En un aspecto adicional de la presente divulgación, se proporciona un proceso mejorado para la fabricación de AZD9291 o una sal de mesilato del mismo que comprende:

a) la reacción de AZD9291 nitrodiamina o una sal del mismo con hidrógeno en presencia de un catalizador a base de platino(0), en donde el catalizador a base de platino(0) contiene 0.001 equivalentes molares de platino(0) y en presencia de 1.6 equivalentes molares de ácido, en donde el

ácido comprende ácido metanosulfónico, para formar AZD9291 anilina o una sal del mismo, en donde la reacción se lleva a cabo en presencia de una mezcla de agua y un disolvente miscible con agua;

5 b) la reacción del AZD9291 anilina resultante o una sal del mismo con cloruro de acrilóilo o cloruro de 3-cloropropanoílo y en caso necesario, el tratamiento con una base para formar AZD9291; y

 c) la formación opcional de una sal de mesilato.

10 En un aspecto adicional de la presente divulgación, se proporciona un proceso mejorado para la fabricación de AZD9291 o una sal de mesilato del mismo que comprende:

 a) la reacción de AZD9291 nitrodiamina o una sal del mismo con hidrógeno en presencia de un catalizador a base de platino(0), en donde el catalizador a base de platino(0) contiene 0.001 equivalentes molares de platino(0) y en presencia de 1.6 equivalentes molares de ácido, en donde el ácido comprende ácido metanosulfónico, para formar AZD9291 anilina o una sal del mismo, en donde la reacción se lleva a cabo en presencia de agua o en presencia de una mezcla de agua y un disolvente miscible con agua, en donde el disolvente miscible con agua se selecciona entre metanol, isopropanol, tetrahidrofurano, acetonitrilo, dimetil sulfóxido y N-metilpirrolidin-2-ona;

15

20

b) la reacción del AZD9291 anilina resultante o una sal del mismo con cloruro de acrilóilo o cloruro de 3-cloropropanoílo y en caso necesario, el tratamiento con una base para formar AZD9291; y

5 c) la formación opcional de una sal de mesilato.

En un aspecto adicional de la presente divulgación, se proporciona un proceso mejorado para la fabricación de AZD9291 o una sal de mesilato del mismo que comprende:

a) la reacción de AZD9291 nitrodiamina o una sal del mismo con hidrógeno en presencia de un catalizador a base de paladio(0) y en presencia de 1.4-1.6 equivalentes molares de ácido, en donde el ácido comprende ácido metanosulfónico, para formar AZD9291 anilina o una sal del mismo, en donde la reacción se lleva a cabo en presencia de agua o en presencia de una mezcla de agua y un disolvente miscible con agua;

10
15

b) la reacción del AZD9291 anilina resultante o una sal del mismo con cloruro de acrilóilo o cloruro de 3-cloropropanoílo y en caso necesario, el tratamiento con una base para formar AZD9291; y

20 c) la formación opcional de una sal de mesilato.

En un aspecto adicional de la presente divulgación, se proporciona un proceso mejorado para la fabricación de AZD9291 o una sal de mesilato del mismo que comprende:

a) la reacción de AZD9291 nitrodiamina o una sal del mismo con hidrógeno en presencia de un catalizador a base de paladio(0) y en presencia de 1.5 equivalentes molares de ácido, en donde el ácido comprende ácido metanosulfónico, para formar AZD9291 anilina o una sal del mismo, en donde la reacción se lleva a cabo en presencia de agua o en presencia de una mezcla de agua y un disolvente miscible con agua;

b) la reacción del AZD9291 anilina resultante o una sal del mismo con cloruro de acrilóilo o cloruro de 3-cloropropanoílo y en caso necesario, el tratamiento con una base para formar AZD9291; y

c) la formación opcional de una sal de mesilato.

En un aspecto adicional de la presente divulgación, se proporciona un proceso mejorado para la fabricación de AZD9291 o una sal de mesilato del mismo que comprende:

a) la reacción de AZD9291 nitrodiamina o una sal del mismo con hidrógeno en presencia de un catalizador a base de paladio(0) y en presencia de 1.6 equivalentes molares de ácido, en donde el ácido comprende ácido metanosulfónico, para formar AZD9291 anilina o una sal del mismo, en donde la reacción se lleva a cabo en presencia de agua o en presencia de una mezcla de agua y un disolvente miscible con agua;

b) la reacción del AZD9291 anilina resultante o una sal del mismo con cloruro de acrilóilo o cloruro de 3-

cloropropanoílo y en caso necesario, el tratamiento con una base para formar AZD9291; y

c) la formación opcional de una sal de mesilato.

En un aspecto adicional de la presente divulgación, se
5 proporciona un proceso mejorado para la fabricación de AZD9291 o una sal de mesilato del mismo que comprende:

a) la reacción de AZD9291 nitrodiamina o una sal del mismo con hidrógeno en presencia de un catalizador a base de paladio(0), en donde el catalizador a base de paladio(0)
10 contiene al menos 0.0005 equivalentes molares de un catalizador a base de paladio(0) y en presencia de ácido, en donde el ácido comprende ácido metanosulfónico, para formar AZD9291 anilina o una sal del mismo, en donde la reacción se lleva a cabo en presencia de agua o en presencia de una
15 mezcla de agua y un disolvente miscible con agua;

b) la reacción del AZD9291 anilina resultante o una sal del mismo con cloruro de acríloílo o cloruro de 3-cloropropanoílo y en caso necesario, el tratamiento con una base para formar AZD9291; y

20 c) la formación opcional de una sal de mesilato.

En un aspecto adicional de la presente divulgación, se proporciona un proceso mejorado para la fabricación de AZD9291 o una sal de mesilato del mismo que comprende:

a) la reacción de AZD9291 nitrodiamina o una sal del mismo con hidrógeno en presencia de un catalizador a base de paladio(0), en donde el catalizador a base de paladio(0) contiene 0.005 equivalentes molares de paladio(0) y en presencia de ácido, en donde el ácido comprende ácido metanosulfónico, para formar AZD9291 anilina o una sal del mismo, en donde la reacción se lleva a cabo en presencia de agua o en presencia de una mezcla de agua y un disolvente miscible con agua;

b) la reacción del AZD9291 anilina resultante o una sal del mismo con cloruro de acrilóilo o cloruro de 3-cloropropanoílo y en caso necesario, el tratamiento con una base para formar AZD9291; y

c) la formación opcional de una sal de mesilato.

En un aspecto adicional de la presente divulgación, se proporciona un proceso mejorado para la fabricación de AZD9291 o una sal de mesilato del mismo que comprende:

a) la reacción de AZD9291 nitrodiamina o una sal del mismo con hidrógeno en presencia de un catalizador a base de paladio(0), en donde el catalizador a base de paladio(0) contiene 0.005 equivalentes molares de paladio(0) y en presencia de 1.5 equivalentes molares de ácido, en donde el ácido comprende ácido metanosulfónico, para formar AZD9291 anilina o una sal del mismo, en donde la reacción se lleva a

cabo en presencia de agua o en presencia de una mezcla de agua y un disolvente miscible con agua;

b) la reacción del AZD9291 anilina resultante o una sal del mismo con cloruro de acrilóilo o cloruro de 3-cloropropanoílo y en caso necesario, el tratamiento con una
5 base para formar AZD9291; y

c) la formación opcional de una sal de mesilato.

En un aspecto adicional de la presente divulgación, se proporciona un proceso mejorado para la fabricación de
10 AZD9291 o una sal de mesilato del mismo que comprende:

a) la reacción de AZD9291 nitrodiamina o una sal del mismo con hidrógeno en presencia de un catalizador a base de paladio(0), en donde el catalizador a base de paladio(0) contiene 0.005 equivalentes molares de paladio(0) y en
15 presencia de 1.5 equivalentes molares de ácido, en donde el ácido comprende ácido metanosulfónico, para formar AZD9291 anilina o una sal del mismo, en donde la reacción se lleva a cabo en presencia de agua;

b) la reacción del AZD9291 anilina resultante o una
20 sal del mismo con cloruro de acrilóilo o cloruro de 3-cloropropanoílo y en caso necesario, el tratamiento con una base para formar AZD9291; y

c) la formación opcional de una sal de mesilato.

En un aspecto adicional de la presente divulgación, se proporciona un proceso mejorado para la fabricación de AZD9291 o una sal de mesilato del mismo que comprende:

a) la reacción de AZD9291 nitrodiamina o una sal del mismo con hidrógeno en presencia de un catalizador a base de paladio(0), en donde el catalizador a base de paladio(0) contiene 0.005 equivalentes molares de paladio(0) y en presencia de 1.5 equivalentes molares de ácido, en donde el ácido comprende ácido metanosulfónico, para formar AZD9291 anilina o una sal del mismo, en donde la reacción se lleva a cabo en presencia de una mezcla de agua y un disolvente miscible con agua;

b) la reacción del AZD9291 anilina resultante con cloruro de acrilóilo o cloruro de 3-cloropropanoílo y en caso necesario, el tratamiento con una base para formar AZD9291; y

c) la formación opcional de una sal de mesilato.

En un aspecto adicional de la presente divulgación, se proporciona un proceso mejorado para la fabricación de AZD9291 o una sal de mesilato del mismo que comprende:

a) la reacción de AZD9291 nitrodiamina o una sal del mismo con hidrógeno en presencia de un catalizador a base de paladio(0), en donde el catalizador a base de paladio(0) contiene 0.005 equivalentes molares de paladio(0) y en presencia de 1.5 equivalentes molares de ácido, en donde el

ácido comprende ácido metanosulfónico, para formar AZD9291 anilina o una sal del mismo, en donde la reacción se lleva a cabo en presencia de una mezcla de agua y un disolvente miscible con agua, en donde el disolvente miscible con agua se selecciona entre metanol, isopropanol, tetrahidrofurano, acetonitrilo, dimetil sulfóxido y *N*-metilpirrolidin-2-ona;

b) la reacción del AZD9291 anilina resultante con cloruro de acrilóilo o cloruro de 3-cloropropanoílo y en caso necesario, el tratamiento con una base para formar AZD9291; y

10 c) la formación opcional de una sal de mesilato.

En un aspecto adicional de la presente divulgación, se proporciona un proceso mejorado para la fabricación de AZD9291 o una sal de mesilato del mismo que comprende:

a) la reacción de AZD9291 nitrodiamina o una sal del mismo con hidrógeno en presencia de un catalizador a base de paladio(0), en donde el catalizador a base de paladio(0) contiene 0.005 equivalentes molares de paladio(0) y en presencia de 1.6 equivalentes molares de ácido, en donde el ácido comprende ácido metanosulfónico, para formar AZD9291 anilina o una sal del mismo, en donde la reacción se lleva a cabo en presencia de agua o en presencia de una mezcla de agua y un disolvente miscible con agua;

- b) la reacción del AZD9291 anilina resultante con cloruro de acrilóilo o cloruro de 3-cloropropanoílo y en caso necesario, el tratamiento con una base para formar AZD9291; y
- c) la formación opcional de una sal de mesilato.

5 En un aspecto adicional de la presente divulgación, se proporciona un proceso mejorado para la fabricación de AZD9291 o una sal de mesilato del mismo que comprende:

- a) la reacción de AZD9291 nitrodiamina o una sal del mismo con hidrógeno en presencia de un catalizador a base de paladio(0), en donde el catalizador a base de paladio(0) contiene 0.005 equivalentes molares de paladio(0) y en presencia de 1.6 equivalentes molares de ácido, en donde el ácido comprende ácido metanosulfónico, para formar AZD9291 anilina o una sal del mismo, en donde la reacción se lleva a cabo en presencia de agua;

- b) la reacción del AZD9291 anilina resultante con cloruro de acrilóilo o cloruro de 3-cloropropanoílo y en caso necesario, el tratamiento con una base para formar AZD9291; y
- c) la formación opcional de una sal de mesilato.

20 En un aspecto adicional de la presente divulgación, se proporciona un proceso mejorado para la fabricación de AZD9291 o una sal de mesilato del mismo que comprende:

- a) la reacción de AZD9291 nitrodiamina o una sal del mismo con hidrógeno en presencia de un catalizador a base de

paladio(0), en donde el catalizador a base de paladio(0) contiene 0.005 equivalentes molares de paladio(0) y en presencia de 1.6 equivalentes molares de ácido, en donde el ácido comprende ácido metanosulfónico, para formar AZD9291 anilina o una sal del mismo, en donde la reacción se lleva a cabo en presencia de una mezcla de agua y un disolvente miscible con agua;

b) la reacción del AZD9291 anilina resultante con cloruro de acrilóilo o cloruro de 3-cloropropanoílo y en caso necesario, el tratamiento con una base para formar AZD9291; y

c) la formación opcional de una sal de mesilato.

En un aspecto adicional de la presente divulgación, se proporciona un proceso mejorado para la fabricación de AZD9291 o una sal de mesilato del mismo que comprende:

a) la reacción de AZD9291 nitrodiamina o una sal del mismo con hidrógeno en presencia de un catalizador a base de paladio(0), en donde el catalizador a base de paladio(0) contiene 0.005 equivalentes molares de paladio(0) y en presencia de 1.6 equivalentes molares de ácido, en donde el ácido comprende ácido metanosulfónico, para formar AZD9291 anilina o una sal del mismo, en donde la reacción se lleva a cabo en presencia de una mezcla de agua y un disolvente miscible con agua, en donde el disolvente miscible con agua

se selecciona entre metanol, isopropanol, tetrahidrofurano, acetonitrilo, dimetil sulfóxido y *N*-metilpirrolidin-2-ona;

b) la reacción del AZD9291 anilina resultante con cloruro de acrilóilo o cloruro de 3-cloropropanoílo y en caso
5 necesario, el tratamiento con una base para formar AZD9291; y

c) la formación opcional de una sal de mesilato.

En los aspectos anteriores, se entenderá que los equivalentes molares de reactivos usados se indican en relación con la cantidad molar de AZD9291 nitrodiamina usado,
10 es decir, se asume que, por defecto, se usan 1.0 equivalentes molares de AZD9291 nitrodiamina.

En un aspecto adicional de la presente divulgación, se proporciona un proceso mejorado para la formación de AZD9291 anilina o una sal del mismo, que comprende:

15 a) la reacción de AZD9291 nitrodiamina o una sal del mismo con hidrógeno en presencia de un catalizador a base de paladio(0) y/o platino(0) y en presencia de un ácido, para formar AZD9291 anilina o una sal del mismo, en donde la reacción se lleva a cabo en presencia de agua o en presencia
20 de una mezcla de agua y un disolvente miscible con agua; y

b) la filtración opcional de la mezcla resultante.

En un aspecto adicional de la presente divulgación, se proporciona un proceso mejorado para la formación de AZD9291 anilina o una sal del mismo, que comprende:

a) la reacción de AZD9291 nitrodiamina o una sal del mismo con hidrógeno en presencia de un catalizador a base de paladio(0) y/o platino(0) y en presencia de un ácido, en donde el ácido comprende un ácido seleccionado entre un ácido
5 carboxílico, un ácido sulfónico y un ácido mineral, para formar AZD9291 anilina o una sal del mismo, en donde la reacción se lleva a cabo en presencia de agua o en presencia de una mezcla de agua y un disolvente miscible con agua; y

b) la filtración opcional de la mezcla resultante.

10 En un aspecto adicional de la presente divulgación, se proporciona un proceso mejorado para la formación de AZD9291 anilina o una sal del mismo, que comprende:

a) la reacción de AZD9291 nitrodiamina o una sal del mismo con hidrógeno en presencia de un catalizador a base de
15 paladio(0) y/o platino(0) y en presencia de un ácido, en donde el ácido comprende un ácido seleccionado entre (hidrocarbilo C_{1-7})COOH, ácido fórmico, ácido tricloroacético, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido clorhídrico,
20 ácido sulfúrico y ácido fosfórico, para formar AZD9291 anilina o una sal del mismo, en donde la reacción se lleva a cabo en presencia de agua o en presencia de una mezcla de agua y un disolvente miscible con agua; y

b) la filtración opcional de la mezcla resultante.

En un aspecto adicional de la presente divulgación, se proporciona un proceso mejorado para la formación de AZD9291 anilina o una sal del mismo, que comprende:

a) la reacción de AZD9291 nitrodiamina o una sal del mismo con hidrógeno en presencia de un catalizador a base de paladio(0) y/o platino(0) y en presencia de un ácido, en donde el ácido comprende un ácido seleccionado entre ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico, para formar AZD9291 anilina o una sal del mismo, en donde la reacción se lleva a cabo en presencia de agua o en presencia de una mezcla de agua y un disolvente miscible con agua; y

b) la filtración opcional de la mezcla resultante.

En un aspecto adicional de la presente divulgación, se proporciona un proceso mejorado para la formación de AZD9291 anilina o una sal del mismo, que comprende:

a) la reacción de AZD9291 nitrodiamina o una sal del mismo con hidrógeno en presencia de un catalizador a base de paladio(0) y/o platino(0) y en presencia de un ácido, en donde el ácido comprende un ácido seleccionado entre ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico, para formar AZD9291 anilina o una sal del mismo,

en donde la reacción se lleva a cabo en presencia de agua o en presencia de una mezcla de agua y un disolvente miscible con agua; y

b) la filtración opcional de la mezcla resultante.

5 En un aspecto adicional de la presente divulgación, se proporciona un proceso mejorado para la formación de AZD9291 anilina o una sal del mismo, que comprende:

a) la reacción de AZD9291 nitrodiamina o una sal del mismo con hidrógeno en presencia de un catalizador a base de
10 paladio(0) y/o platino(0) y en presencia de al menos 1.0 equivalentes molares de ácido, en donde el ácido comprende un ácido seleccionado entre ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y ácido
15 fosfórico, para formar AZD9291 anilina o una sal del mismo, en donde la reacción se lleva a cabo en presencia de agua o en presencia de una mezcla de agua y un disolvente miscible con agua; y

b) la filtración opcional de la mezcla resultante.

20 En un aspecto adicional de la presente divulgación, se proporciona un proceso mejorado para la formación de AZD9291 anilina o una sal del mismo, que comprende:

a) la reacción de AZD9291 nitrodiamina o una sal del mismo con hidrógeno en presencia de un catalizador a base de

paladio(0) y/o platino(0) y en presencia de al menos 1.0 equivalentes molares de ácido, en donde el ácido comprende un ácido seleccionado entre ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico, para formar AZD9291 anilina o una sal del mismo, en donde la reacción se lleva a cabo en presencia de agua o en presencia de una mezcla de agua y un disolvente miscible con agua, en donde el disolvente miscible con agua se selecciona entre (alquil C₁₋₆)-OH, tetrahidrofurano, acetonitrilo, dimetil sulfóxido, dimetilformamida, dimetilacetamida y N-metilpirrolidin-2-ona; y

b) la filtración opcional de la mezcla resultante.

En un aspecto adicional de la presente divulgación, se proporciona un proceso mejorado para la formación de AZD9291 anilina o una sal del mismo, que comprende:

a) la reacción de AZD9291 nitrodiamina o una sal del mismo con hidrógeno en presencia de un catalizador a base de paladio(0) y/o platino(0) y en presencia de 1.0-2.0 equivalentes molares de ácido, en donde el ácido comprende un ácido seleccionado entre ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico, para formar AZD9291 anilina o una sal del mismo,

en donde la reacción se lleva a cabo en presencia de agua o en presencia de una mezcla de agua y un disolvente miscible con agua; y

b) la filtración opcional de la mezcla resultante.

5 En un aspecto adicional de la presente divulgación, se proporciona un proceso mejorado para la formación de AZD9291 anilina o una sal del mismo, que comprende:

a) la reacción de AZD9291 nitrodiamina o una sal del mismo con hidrógeno en presencia de un catalizador a base de
10 paladio(0) y/o platino(0) y en presencia de 1.4-1.6 equivalentes molares de ácido, en donde el ácido comprende un ácido seleccionado entre ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y ácido
15 fosfórico, para formar AZD9291 anilina o una sal del mismo, en donde la reacción se lleva a cabo en presencia de agua o en presencia de una mezcla de agua y un disolvente miscible con agua; y

b) la filtración opcional de la mezcla resultante.

20 En un aspecto adicional de la presente divulgación, se proporciona un proceso mejorado para la formación de AZD9291 anilina o una sal del mismo, que comprende:

a) la reacción de AZD9291 nitrodiamina o una sal del mismo con hidrógeno en presencia de un catalizador a base de

paladio(0) y/o platino(0), and 1.6 equivalentes molares de ácido, en donde el ácido comprende un ácido seleccionado entre ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico, para formar AZD9291 anilina o una sal del mismo, en donde la reacción se lleva a cabo en presencia de agua o en presencia de una mezcla de agua y un disolvente miscible con agua; y

b) la filtración opcional de la mezcla resultante.

En un aspecto adicional de la presente divulgación, se proporciona un proceso mejorado para la formación de AZD9291 anilina o una sal del mismo, que comprende:

a) la reacción de AZD9291 nitrodiamina o una sal del mismo con hidrógeno en presencia de un catalizador a base de paladio(0) y/o platino(0) y en presencia de 1.5 equivalentes molares de ácido, en donde el ácido comprende un ácido seleccionado entre ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico, para formar AZD9291 anilina o una sal del mismo, en donde la reacción se lleva a cabo en presencia de agua o en presencia de una mezcla de agua y un disolvente miscible con agua; y

b) la filtración opcional de la mezcla resultante.

En un aspecto adicional de la presente divulgación, se proporciona un proceso mejorado para la formación de AZD9291 anilina o una sal del mismo, que comprende:

a) la reacción de AZD9291 nitrodiamina o una sal del mismo con hidrógeno en presencia de un catalizador a base de paladio(0) y en presencia de 1.5 equivalentes molares de ácido, en donde el ácido comprende un ácido seleccionado entre ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico, para formar AZD9291 anilina o una sal del mismo, en donde la reacción se lleva a cabo en presencia de agua o en presencia de una mezcla de agua y un disolvente miscible con agua; y

b) la filtración opcional de la mezcla resultante.

En un aspecto adicional de la presente divulgación, se proporciona un proceso mejorado para la formación de AZD9291 anilina o una sal del mismo, que comprende:

a) la reacción de AZD9291 nitrodiamina o una sal del mismo con hidrógeno en presencia de un catalizador a base de paladio(0), en donde el catalizador a base de paladio(0) contiene al menos 0.0005 equivalentes molares de paladio(0) y en presencia de ácido, en donde el ácido comprende un ácido seleccionado entre ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido

clorhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico, para formar AZD9291 anilina o una sal del mismo, en donde la reacción se lleva a cabo en presencia de agua o en presencia de una mezcla de agua y un disolvente miscible con agua; y

5 b) la filtración opcional de la mezcla resultante.

En un aspecto adicional de la presente divulgación, se proporciona un proceso mejorado para la formación de AZD9291 anilina o una sal del mismo, que comprende:

10 a) la reacción de AZD9291 nitrodiamina o una sal del mismo con hidrógeno y en presencia de un catalizador a base de paladio(0), en donde el catalizador a base de paladio(0) contiene al menos 0.0005 equivalentes molares de paladio(0) y en presencia de 1.5 equivalentes molares de ácido, en donde el ácido comprende un ácido seleccionado entre ácido acético,
15 ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico, para formar AZD9291 anilina o una sal del mismo, en donde la reacción se lleva a cabo en presencia de agua o en presencia de una mezcla de agua y un disolvente miscible
20 con agua; y

 b) la filtración opcional de la mezcla resultante.

En un aspecto adicional de la presente divulgación, se proporciona un proceso mejorado para la formación de AZD9291 anilina o una sal del mismo, que comprende:

a) la reacción de AZD9291 nitrodiamina o una sal del mismo con hidrógeno y en presencia de un catalizador a base de paladio(0), en donde el catalizador a base de paladio(0) contiene al menos 0.005 equivalentes molares de paladio(0) y
5 en presencia de 1.5 equivalentes molares de ácido, en donde el ácido comprende un ácido seleccionado entre ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico, para formar AZD9291 anilina o una sal del mismo,
10 en donde la reacción se lleva a cabo en presencia de agua o en presencia de una mezcla de agua y un disolvente miscible con agua; y

b) la filtración opcional de la mezcla resultante.

En un aspecto adicional de la presente divulgación, se
15 proporciona un proceso mejorado para la formación de AZD9291 anilina o una sal del mismo, que comprende:

a) la reacción de AZD9291 nitrodiamina o una sal del mismo con hidrógeno en presencia de un catalizador a base de paladio(0), en donde el catalizador a base de paladio(0)
20 contiene 0.005 equivalentes molares de paladio(0) y en presencia de 1.5 equivalentes molares de ácido, en donde el ácido comprende un ácido seleccionado entre ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y ácido

fosfórico, para formar AZD9291 anilina o una sal del mismo, en donde la reacción se lleva a cabo en presencia de agua o en presencia de una mezcla de agua y un disolvente miscible con agua; y

5 b) la filtración opcional de la mezcla resultante.

En un aspecto adicional de la presente divulgación, se proporciona un proceso mejorado para la formación de AZD9291 anilina o una sal del mismo, que comprende:

10 a) la reacción de AZD9291 nitrodiamina o una sal del mismo con hidrógeno y en presencia de un catalizador a base de platino(0) y en presencia de 1.5 equivalentes molares de ácido, en donde el ácido comprende un ácido seleccionado entre ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido clorhídrico, 15 ácido sulfúrico y ácido fosfórico, para formar AZD9291 anilina o una sal del mismo, en donde la reacción se lleva a cabo en presencia de agua o en presencia de una mezcla de agua y un disolvente miscible con agua; y

 b) la filtración opcional de la mezcla resultante.

20 En un aspecto adicional de la presente divulgación, se proporciona un proceso mejorado para la formación de AZD9291 anilina o una sal del mismo, que comprende:

 a) la reacción de AZD9291 nitrodiamina o una sal del mismo con hidrógeno en presencia de un catalizador a base de

platino(0), en donde el catalizador a base de platino(0) contiene al menos 0.0001 equivalentes molares de platino(0) y en presencia de 1.5 equivalentes molares de ácido, en donde el ácido comprende un ácido seleccionado entre ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o ácido fosfórico, para formar AZD9291 anilina o una sal del mismo, en donde la reacción se lleva a cabo en presencia de agua o en presencia de una mezcla de agua y un disolvente miscible con agua; y

b) la filtración opcional de la mezcla resultante.

En un aspecto adicional de la presente divulgación, se proporciona un proceso mejorado para la formación de AZD9291 anilina o una sal del mismo, que comprende:

a) la reacción de AZD9291 nitrodiamina o una sal del mismo con hidrógeno en presencia de un catalizador a base de platino(0), en donde el catalizador a base de platino(0) contiene al menos 0.001 equivalentes molares de platino(0) y en presencia de 1.5 equivalentes molares de ácido, en donde el ácido comprende un ácido seleccionado entre ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o ácido fosfórico, para formar AZD9291 anilina o una sal del mismo, en donde la reacción se lleva a cabo en presencia de agua o

en presencia de una mezcla de agua y un disolvente miscible con agua; y

b) la filtración opcional de la mezcla resultante.

En un aspecto adicional de la presente divulgación, se
5 proporciona un proceso mejorado para la formación de AZD9291 anilina o una sal del mismo, que comprende:

a) la reacción de AZD9291 nitrodiamina o una sal del mismo con hidrógeno en presencia de un catalizador a base de platino(0), en donde el catalizador a base de platino(0)
10 contiene 0.001 equivalentes molares de platino(0) y en presencia de un ácido, en donde el ácido comprende un ácido seleccionado entre ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico, para formar
15 AZD9291 anilina o una sal del mismo, en donde la reacción se lleva a cabo en presencia de agua o en presencia de una mezcla de agua y un disolvente miscible con agua; y

b) la filtración opcional de la mezcla resultante.

En un aspecto adicional de la presente divulgación, se
20 proporciona un proceso mejorado para la formación de AZD9291 anilina o una sal del mismo, que comprende:

a) la reacción de AZD9291 nitrodiamina o una sal del mismo con hidrógeno en presencia de un catalizador a base de platino(0), en donde el catalizador a base de platino(0)

contiene 0.001 equivalentes molares de platino(0) y en presencia de 1.5 equivalentes molares de ácido, en donde el ácido comprende un ácido seleccionado entre ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico, para formar AZD9291 anilina o una sal del mismo, en donde la reacción se lleva a cabo en presencia de agua o en presencia de una mezcla de agua y un disolvente miscible con agua; y

10 b) la filtración opcional de la mezcla resultante.

En un aspecto adicional de la presente divulgación, se proporciona un proceso mejorado para la formación de AZD9291 anilina o una sal del mismo, que comprende:

15 a) la reacción de AZD9291 nitrodiamina o una sal del mismo con hidrógeno en presencia de un catalizador a base de paladio(0) y/o platino(0) en donde el catalizador a base de paladio(0) (en caso de estar presente) contiene 0.005 equivalentes molares de paladio (0) y el catalizador a base de platino(0) (en caso de estar presente) contiene 0.001
20 equivalentes molares de platino(0) y en presencia de al menos 1.0 equivalentes molares de ácido, en donde el ácido comprende un ácido seleccionado entre ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y ácido

fosfórico, para formar AZD9291 anilina o una sal del mismo, en donde la reacción se lleva a cabo en presencia de agua; y

b) la filtración opcional de la mezcla resultante.

En un aspecto adicional de la presente divulgación, se
5 proporciona un proceso mejorado para la formación de AZD9291 anilina o una sal del mismo, que comprende:

a) la reacción de AZD9291 nitrodiamina o una sal del mismo con hidrógeno en presencia de un catalizador a base de paladio(0) y/o platino(0) en donde el catalizador a base de
10 paladio(0) (en caso de estar presente) contiene 0.005 equivalentes molares de paladio (0) y el catalizador a base de platino(0) (en caso de estar presente) contiene 0.001 equivalentes molares de platino(0) y en presencia de al menos 1.4-1.6 equivalentes molares de ácido, en donde el ácido
15 comprende un ácido seleccionado entre ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico, para formar AZD9291 anilina o una sal del mismo, en donde la reacción se lleva a cabo en presencia de agua; y

20 b) la filtración opcional de la mezcla resultante.

En un aspecto adicional de la presente divulgación, se proporciona un proceso mejorado para la formación de AZD9291 anilina o una sal del mismo, que comprende:

a) la reacción de AZD9291 nitrodiamina o una sal del mismo con hidrógeno en presencia de un catalizador a base de paladio(0) y/o platino(0) en donde el catalizador a base de paladio(0) (en caso de estar presente) contiene 0.005
5 equivalentes molares de paladio (0) y el catalizador a base de platino(0) (en caso de estar presente) contiene 0.001 equivalentes molares de platino(0) y en presencia de 1.5 equivalentes molares de ácido, en donde el ácido comprende un ácido seleccionado entre ácido acético, ácido
10 trifluoroacético, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico, para formar AZD9291 anilina o una sal del mismo, en donde la reacción se lleva a cabo en presencia de agua; y

b) la filtración opcional de la mezcla resultante.

15 En un aspecto adicional de la presente divulgación, se proporciona un proceso mejorado para la formación de AZD9291 anilina o una sal del mismo, que comprende:

a) la reacción de AZD9291 nitrodiamina o una sal del mismo con hidrógeno en presencia de un catalizador a base de
20 paladio(0) y/o platino(0) en donde el catalizador a base de paladio(0) (en caso de estar presente) contiene 0.005 equivalentes molares de paladio (0) y el catalizador a base de platino(0) (en caso de estar presente) contiene 0.001 equivalentes molares de platino(0) y en presencia de 1.6

equivalentes molares de ácido, en donde el ácido comprende un ácido seleccionado entre ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico, para formar AZD9291 anilina o una sal del mismo, en donde la reacción se lleva a cabo en presencia de agua; y

b) la filtración opcional de la mezcla resultante.

En un aspecto adicional de la presente divulgación, se proporciona un proceso mejorado para la formación de AZD9291 anilina o una sal del mismo, que comprende:

a) la reacción de AZD9291 nitrodiamina o una sal del mismo con hidrógeno en presencia de un catalizador a base de paladio(0) y/o platino(0) en donde el catalizador a base de paladio(0) (en caso de estar presente) contiene 0.005 equivalentes molares de paladio (0) y el catalizador a base de platino(0) (en caso de estar presente) contiene 0.001 equivalentes molares de platino(0) y en presencia de al menos 1.0 equivalentes molares de un ácido, en donde el ácido comprende ácido metanosulfónico, para formar AZD9291 anilina o una sal del mismo, en donde la reacción se lleva a cabo en presencia de agua; y

b) la filtración opcional de la mezcla resultante.

En un aspecto adicional de la presente divulgación, se proporciona un proceso mejorado para la formación de AZD9291 anilina, que comprende:

a) la reacción de AZD9291 nitrodiamina o una sal del mismo con hidrógeno en presencia de un catalizador a base de paladio(0) y/o platino(0) en donde el catalizador a base de paladio(0) (en caso de estar presente) contiene 0.005 equivalentes molares de paladio (0) y el catalizador a base de platino(0) (en caso de estar presente) contiene 0.001 equivalentes molares de platino(0) y en presencia de al menos 1.4-1.6 equivalentes molares de un ácido, en donde el ácido comprende ácido metanosulfónico, para formar AZD9291 anilina o una sal del mismo, en donde la reacción se lleva a cabo en presencia de agua; y

b) la filtración opcional de la mezcla resultante.

En un aspecto adicional de la presente divulgación, se proporciona un proceso mejorado para la formación de AZD9291 anilina o una sal del mismo, que comprende:

a) la reacción de AZD9291 nitrodiamina o una sal del mismo con hidrógeno en presencia de un catalizador a base de paladio(0) y/o platino(0) en donde el catalizador a base de paladio(0) (en caso de estar presente) contiene 0.005 equivalentes molares de paladio (0) y el catalizador a base de platino(0) (en caso de estar presente) contiene 0.001

equivalentes molares de platino(0) y en presencia de 1.5 equivalentes molares de ácido, en donde el ácido comprende un ácido seleccionado entre ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico, para formar AZD9291 anilina o una sal del mismo, en donde la reacción se lleva a cabo en presencia de agua; y

b) la filtración opcional de la mezcla resultante.

En un aspecto adicional de la presente divulgación, se proporciona un proceso mejorado para la formación de AZD9291 anilina o una sal del mismo, que comprende:

a) la reacción de AZD9291 nitrodiamina o una sal del mismo con hidrógeno en presencia de un catalizador a base de paladio(0) y/o platino(0) en donde el catalizador a base de paladio(0) (en caso de estar presente) contiene 0.005 equivalentes molares de paladio (0) y el catalizador a base de platino(0) (en caso de estar presente) contiene 0.001 equivalentes molares de platino(0) y en presencia de 1.6 equivalentes molares de ácido, en donde el ácido comprende un ácido seleccionado entre ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico, para formar AZD9291 anilina o una sal del mismo, en donde la reacción se lleva a cabo en presencia de agua; y

b) la filtración opcional de la mezcla resultante.

En un aspecto adicional de la presente divulgación, se proporciona un proceso mejorado para la formación de AZD9291 anilina o una sal del mismo, que comprende:

5 a) la reacción de AZD9291 nitrodiamina o una sal del mismo con hidrógeno en presencia de un catalizador a base de paladio(0) o un catalizador a base de platino(0) y en presencia de un ácido, en donde el ácido comprende un ácido seleccionado entre ácido acético, ácido trifluoroacético, 10 ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico, para formar AZD9291 anilina o una sal del mismo, en donde la reacción se lleva a cabo en presencia de una mezcla de agua y un disolvente miscible con agua; y

15 b) la filtración opcional de la mezcla resultante.

En un aspecto adicional de la presente divulgación, se proporciona un proceso mejorado para la formación de AZD9291 anilina o una sal del mismo, que comprende:

20 a) la reacción de AZD9291 nitrodiamina o una sal del mismo con hidrógeno en presencia de un catalizador a base de paladio(0) y/o platino(0) en donde el catalizador a base de paladio(0) (en caso de estar presente) contiene 0.005 equivalentes molares de paladio (0) y el catalizador a base de platino(0) (en caso de estar presente) contiene 0.001

equivalentes molares de platino(0) y en presencia de 1.5 equivalentes molares de ácido, en donde el ácido comprende un ácido seleccionado entre ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico, para formar AZD9291 anilina o una sal del mismo, en donde la reacción se lleva a cabo en presencia de una mezcla de agua y un disolvente miscible con agua; y

b) la filtración opcional de la mezcla resultante.

En un aspecto adicional de la presente divulgación, se proporciona un proceso mejorado para la formación de AZD9291 anilina o una sal del mismo, que comprende:

a) la reacción de AZD9291 nitrodiamina o una sal del mismo con hidrógeno en presencia de un catalizador a base de paladio(0) y/o platino(0) en donde el catalizador a base de paladio(0) (en caso de estar presente) contiene 0.005 equivalentes molares de paladio (0) y el catalizador a base de platino(0) (en caso de estar presente) contiene 0.001 equivalentes molares de platino(0) y en presencia de 1.5 equivalentes molares de ácido, en donde el ácido comprende un ácido seleccionado entre ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico, para formar AZD9291 anilina o una sal del mismo,

en donde la reacción se lleva a cabo en presencia de una mezcla de agua y un disolvente miscible con agua seleccionado entre un alcohol, tetrahidrofurano, acetonitrilo, dimetil sulfóxido y *N*-metilpirrolidin-2-ona; y

5 b) la filtración opcional de la mezcla resultante.

En un aspecto adicional de la presente divulgación, se proporciona un proceso mejorado para la formación de AZD9291 anilina o una sal del mismo, que comprende:

10 a) la reacción de AZD9291 nitrodiamina o una sal del mismo con hidrógeno en presencia de un catalizador a base de paladio(0) y/o platino(0) en donde el catalizador a base de paladio(0) (en caso de estar presente) contiene 0.005 equivalentes molares de paladio (0) y el catalizador a base de platino(0) (en caso de estar presente) contiene 0.001
15 equivalentes molares de platino(0) y en presencia de 1.5 equivalentes molares de ácido, en donde el ácido comprende un ácido seleccionado entre ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y ácido
20 fosfórico, para formar AZD9291 anilina o una sal del mismo, en donde la reacción se lleva a cabo en presencia de una mezcla de agua y un disolvente miscible con agua seleccionado entre (alquil C₁₋₆)-OH, tetrahidrofurano, acetonitrilo,

dimetil sulfóxido, dimetilformamida, dimetilacetamida y N-metilpirrolidin-2-ona; y

b) la filtración opcional de la mezcla resultante.

En un aspecto adicional de la presente divulgación, se
5 proporciona un proceso mejorado para la formación de AZD9291 anilina o una sal del mismo, que comprende:

a) la reacción de AZD9291 nitrodiamina o una sal del mismo con hidrógeno en presencia de un catalizador a base de paladio(0) y/o platino(0) en donde el catalizador a base de
10 paladio(0) (en caso de estar presente) contiene 0.005 equivalentes molares de paladio (0) y el catalizador a base de platino(0) (en caso de estar presente) contiene 0.001 equivalentes molares de platino(0) y en presencia de 1.5 equivalentes molares de ácido, en donde el ácido comprende un
15 ácido seleccionado entre ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico, para formar AZD9291 anilina o una sal del mismo, en donde la reacción se lleva a cabo en presencia de una
20 mezcla de agua y un disolvente miscible con agua seleccionado entre metanol, etanol, propanol, tetrahidrofurano, acetonitrilo, dimetil sulfóxido, dimetilformamida, dimetilacetamida y N-metilpirrolidin-2-ona; y

b) la filtración opcional de la mezcla resultante.

En un aspecto adicional de la presente divulgación, se proporciona un proceso mejorado para la formación de AZD9291 anilina o una sal del mismo, que comprende:

- a) la reacción de AZD9291 nitrodiamina o una sal del mismo con hidrógeno en presencia de un catalizador a base de paladio(0) y/o platino(0) en donde el catalizador a base de paladio(0) (en caso de estar presente) contiene 0.005 equivalentes molares de paladio (0) y el catalizador a base de platino(0) (en caso de estar presente) contiene 0.001 equivalentes molares de platino(0) y en presencia de 1.5 equivalentes molares de ácido, en donde el ácido comprende un ácido seleccionado entre ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico, para formar AZD9291 anilina o una sal del mismo, en donde la reacción se lleva a cabo en presencia de una mezcla de agua y un disolvente miscible con agua seleccionado entre metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, tetrahidrofurano, acetonitrilo, dimetil sulfóxido, dimetilformamida, dimetilacetamida y N-metilpirrolidin-2-ona; y
- b) la filtración opcional de la mezcla resultante.

En un aspecto adicional de la presente divulgación, se proporciona un proceso mejorado para la formación de AZD9291 anilina o una sal del mismo, que comprende:

- a) la reacción de AZD9291 nitrodiamina o una sal del mismo con hidrógeno en presencia de un catalizador a base de paladio(0) y/o platino(0) en donde el catalizador a base de paladio(0) (en caso de estar presente) contiene 0.005 equivalentes molares de paladio (0) y el catalizador a base de platino(0) (en caso de estar presente) contiene 0.001 equivalentes molares de platino(0) y en presencia de al menos 1.0 equivalentes molares de ácido, en donde el ácido comprende un ácido seleccionado entre ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico, para formar AZD9291 anilina o una sal del mismo, en donde la reacción se lleva a cabo en presencia de una mezcla de agua y un disolvente miscible con agua seleccionado entre metanol, isopropanol, tetrahidrofurano, acetonitrilo, dimetil sulfóxido y *N*-metilpirrolidin-2-ona; y
- b) la filtración opcional de la mezcla resultante.

En un aspecto adicional de la presente divulgación, se proporciona un proceso mejorado para la formación de AZD9291 anilina o una sal del mismo, que comprende:

a) la reacción de AZD9291 nitrodiamina o una sal del mismo con hidrógeno en presencia de un catalizador a base de paladio(0) y/o platino(0) en donde el catalizador a base de paladio(0) (en caso de estar presente) contiene 0.005
5 equivalentes molares de paladio (0) y el catalizador a base de platino(0) (en caso de estar presente) contiene 0.001 equivalentes molares de platino(0) y en presencia de 1.5 equivalentes molares de ácido, en donde el ácido comprende un ácido seleccionado entre ácido acético, ácido
10 trifluoroacético, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico, para formar AZD9291 anilina o una sal del mismo, en donde la reacción se lleva a cabo en presencia de una mezcla de agua y un disolvente miscible con agua seleccionado
15 entre metanol, isopropanol, tetrahidrofurano, acetonitrilo, dimetil sulfóxido y *N*-metilpirrolidin-2-ona; y

b) la filtración opcional de la mezcla resultante.

En un aspecto adicional de la presente divulgación, se proporciona un proceso mejorado para la formación de AZD9291
20 anilina o una sal del mismo, que comprende:

a) la reacción de AZD9291 nitrodiamina o una sal del mismo con hidrógeno en presencia de un catalizador a base de paladio(0) y/o platino(0) en donde el catalizador a base de paladio(0) (en caso de estar presente) contiene 0.005

equivalentes molares de paladio (0) y el catalizador a base de platino(0) (en caso de estar presente) contiene 0.001 equivalentes molares de platino(0) y en presencia de 1.6 equivalentes molares de ácido, en donde el ácido comprende un
5 ácido seleccionado entre ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico, para formar AZD9291 anilina o una sal del mismo, en donde la reacción se lleva a cabo en presencia de una
10 mezcla de agua y un disolvente miscible con agua seleccionado entre metanol, isopropanol, tetrahidrofurano, acetonitrilo, dimetil sulfóxido y *N*-metilpirrolidin-2-ona; y

b) la filtración opcional de la mezcla resultante.

En un aspecto adicional de la presente divulgación, se
15 proporciona un proceso mejorado para la formación de AZD9291 anilina o una sal del mismo, que comprende:

a) la reacción de AZD9291 nitrodiamina o una sal del mismo con hidrógeno en presencia de un catalizador a base de paladio(0) y/o platino(0) en donde el catalizador a base de
20 paladio(0) (en caso de estar presente) contiene 0.005 equivalentes molares de paladio (0) y el catalizador a base de platino(0) (en caso de estar presente) contiene 0.001 equivalentes molares de platino(0) y en presencia de 1.4-1.6 equivalentes molares de ácido, en donde el ácido comprende un

ácido seleccionado entre ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico, para formar AZD9291 anilina o una sal del mismo, en donde la reacción se lleva a cabo en presencia de una mezcla de agua y un disolvente miscible con agua seleccionado entre metanol, isopropanol, tetrahidrofurano, acetonitrilo, dimetil sulfóxido y *N*-metilpirrolidin-2-ona; y

b) la filtración opcional de la mezcla resultante.

En un aspecto adicional de la presente divulgación, se proporciona un proceso mejorado para la formación de AZD9291 anilina o una sal del mismo, que comprende:

a) la reacción de AZD9291 nitrodiamina o una sal del mismo con hidrógeno en presencia de un catalizador a base de paladio(0) y/o platino(0) en donde el catalizador a base de paladio(0) (en caso de estar presente) contiene 0.005 equivalentes molares de paladio (0) y el catalizador a base de platino(0) (en caso de estar presente) contiene 0.001 equivalentes molares de platino(0) y en presencia de al menos 1.0 equivalentes molares de un ácido, en donde el ácido comprende ácido metanosulfónico, para formar AZD9291 anilina o una sal del mismo, en donde la reacción se lleva a cabo en presencia de una mezcla de agua y un disolvente miscible con agua seleccionado entre metanol, isopropanol,

tetrahidrofurano, acetonitrilo, dimetil sulfóxido y *N*-metilpirrolidin-2-ona; y

b) la filtración opcional de la mezcla resultante.

En un aspecto adicional de la presente divulgación, se
5 proporciona un proceso mejorado para la formación de AZD9291 anilina o una sal del mismo, que comprende:

a) la reacción de AZD9291 nitrodiamina o una sal del mismo con hidrógeno en presencia de un catalizador a base de paladio(0) y/o platino(0) en donde el catalizador a base de
10 paladio(0) (en caso de estar presente) contiene 0.005 equivalentes molares de paladio (0) y el catalizador a base de platino(0) (en caso de estar presente) contiene 0.001 equivalentes molares de platino(0) y en presencia de 1.5 equivalentes molares de un ácido, en donde el ácido comprende
15 ácido metanosulfónico, para formar AZD9291 anilina o una sal del mismo, en donde la reacción se lleva a cabo en presencia de una mezcla de agua y un disolvente miscible con agua seleccionado entre metanol, isopropanol, tetrahidrofurano, acetonitrilo, dimetil sulfóxido o *N*-metilpirrolidin-2-ona; y

20 b) la filtración opcional de la mezcla resultante.

En un aspecto adicional de la presente divulgación, se proporciona un proceso mejorado para la formación de AZD9291 anilina o una sal del mismo, que comprende:

a) la reacción de AZD9291 nitrodiamina o una sal del mismo con hidrógeno en presencia de un catalizador a base de paladio(0) y/o platino(0) en donde el catalizador a base de paladio(0) (en caso de estar presente) contiene 0.005
5 equivalentes molares de paladio (0) y el catalizador a base de platino(0) (en caso de estar presente) contiene 0.001 equivalentes molares de platino(0) y en presencia de 1.6 equivalentes molares de un ácido, en donde el ácido comprende ácido metanosulfónico, para formar AZD9291 anilina o una sal
10 del mismo, en donde la reacción se lleva a cabo en presencia de una mezcla de agua y un disolvente miscible con agua seleccionado entre metanol, isopropanol, tetrahidrofurano, acetonitrilo, dimetil sulfóxido y N-metilpirrolidin-2-ona; y

b) la filtración opcional de la mezcla resultante.

15 En un aspecto adicional de la presente divulgación, se proporciona un proceso mejorado para la formación de AZD9291 anilina o una sal del mismo, que comprende:

a) la reacción de AZD9291 nitrodiamina o una sal del mismo con hidrógeno en presencia de un catalizador a base de
20 paladio(0) y/o platino(0) en donde el catalizador a base de paladio(0) (en caso de estar presente) contiene 0.005 equivalentes molares de paladio (0) y el catalizador a base de platino(0) (en caso de estar presente) contiene 0.001 equivalentes molares de platino(0) y en presencia de 1.4-1.6

equivalentes molares de un ácido, en donde el ácido comprende ácido metanosulfónico, para formar AZD9291 anilina o una sal del mismo, en donde la reacción se lleva a cabo en presencia de una mezcla de agua y un disolvente miscible con agua
5 seleccionado entre metanol, isopropanol, tetrahidrofurano, acetonitrilo, dimetil sulfóxido y *N*-metilpirrolidin-2-ona; y

b) la filtración opcional de la mezcla resultante.

En los aspectos anteriores, se entenderá que los equivalentes molares de reactivos usados se indican en
10 relación con la cantidad de AZD9291 nitrodiamina usado, es decir, se asume que, por defecto, se usan 1.0 equivalentes molares de AZD9291 nitrodiamina.

Un aspecto adicional de la presente divulgación proporciona el compuesto AZD9291 o una sal farmacéuticamente
15 aceptable del mismo preparado mediante las etapas a) a c) del proceso como se ha descrito anteriormente en el presente documento.

Un aspecto adicional de la presente divulgación proporciona el compuesto AZD9291 anilina o una sal del mismo
20 preparado mediante la etapa a) del proceso como se ha descrito en cualquiera de los aspectos, las realizaciones o las reivindicaciones divulgadas en el presente documento.

Otro aspecto de la presente divulgación proporciona un proceso para la preparación de AZD9291 anilina o una sal del

mismo, que comprende la etapa a) del proceso descrito en cualquiera de los aspectos, realizaciones o reivindicaciones divulgadas en el presente documento.

Un aspecto adicional de la presente divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende el compuesto AZD9291 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo preparado mediante las etapas a) a c) del proceso descrito en cualquiera de los aspectos, realizaciones o reivindicaciones divulgadas en el presente documento.

Otro aspecto de la presente divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende el compuesto AZD9291 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo preparado mediante las etapas a) a c) del proceso descrito en cualquiera de los aspectos, realizaciones o reivindicaciones divulgadas en el presente documento en asociación con uno o más diluyentes, portadores o excipientes farmacéuticamente aceptables.

Por lo tanto, un aspecto adicional de la presente divulgación proporciona un producto que se puede obtener mediante el proceso descrito por cualquiera de los aspectos, realizaciones o reivindicaciones de la presente divulgación.

Otro aspecto adicional de la presente divulgación proporciona un producto obtenido mediante el proceso descrito

por cualquiera de los aspectos, realizaciones o reivindicaciones de la presente divulgación.

Pueden combinarse entre sí uno o más aspectos, realizaciones y reivindicaciones divulgadas en el presente documento para proporcionar aspectos, realizaciones y reivindicaciones adicionales, en todas las combinaciones, salvo cuando el contexto signifique claramente que una combinación dada no sería apropiada/no tendría sentido.

Abreviaturas

10 Barg presión, en bares, por encima de la presión atmosférica

 Psig libras por pulgada cuadrada en relación con el ambiente

 La presente divulgación se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos.

15 **Ejemplo 1**

 Se mezclaron AZD9291 nitrodiamina (10.0 g), platino al 5% sobre carbón activado (0.001 equivalentes molares, 50% de agua en húmedo, 0.2 g, peso relativo de 0.02), ácido metanosulfónico (3.23 g, 1.6 equivalentes molares) y agua
20 (100 ml, 10 volúmenes relativos) en un autoclave cerrado herméticamente. El espacio de cabeza se inertizó mediante 5 ciclos de presurización con nitrógeno. La mezcla se calentó a 50°C y el espacio de cabeza se purgó mediante 3 ciclos de presurización con hidrógeno. La mezcla se agitó durante 4

horas a 50°C, administrando hidrógeno gaseoso para mantener una presión del espacio de cabeza de 2 barg. El vaso se inertizó mediante ciclos de purga con nitrógeno y la mezcla se filtró para eliminar las partículas de catalizador. Los
5 filtrados transparentes se mezclaron con 2-metiltetrahidrofurano (60 ml, 6 volúmenes relativos) y solución de hidróxido de sodio 2 M en agua (19 ml, 1.8 eq. mol). Después de un periodo de mezclado, se dejó reposar la mezcla y se desechó la fase acuosa inferior. La capa orgánica
10 se lavó una vez con agua (80 ml, 8 volúmenes relativos) y después se diluyó con 2-metiltetrahidrofurano (80 ml, 8 volúmenes relativos). La solución de producto en 2-metiltetrahidrofurano se destiló a 50°C a presión reducida, hasta dar un volumen residual de 60 ml. Se añadió AZD9291
15 anilina (semilla) y la mezcla se enfrió a 0°C a lo largo de 4 horas. La suspensión resultante se filtró y los sólidos recogidos se lavaron con 2-metiltetrahidrofurano (20 ml, 2 volúmenes relativos) para dar AZD9291 anilina en forma de un polvo de color blanquecino (7.0 g, rendimiento del 75%)
20 después de secar al vacío. No se detectaron niveles detectables de AZD9291 hidroxil anilina en el AZD9291 anilina resultante mediante UPLC.

Metodología UPLC

Aparato: Un cromatógrafo de líquidos de ultra rendimiento equipado con un detector UV. El sistema debe ser capaz de proporcionar un gradiente lineal.

Columna: UPLC BEH Fenilo 1.7um, 2.1 x 100mm o
5 equivalente

10

15

20

Fase A : ácido trifluoroacético al 0.06% v/v en agua

Fase B : ácido trifluoroacético al 0.06% v/v en
acetónitrilo

Perfil	de	Tiempo	Fase A	Fase B
5	gradiente ¹	(minutos)	90	10
		0.0	85	15
		13	30	70
		20	90	10
		22		

10 Caudal : 0.6 ml min⁻¹

Volumen de : 1 µl

inyección

Temperatura de : 45°C

la columna

15 Temperatura de : 5°C

la muestra

Longitud de : 245 nm

onda

Concentración : 1.0 mg/ml (aproximada)

20 de la muestra

Diluyente : MeCN/agua/ácido trifluoroacético al
40/60/0.1 v/v

Ejemplo 2

A continuación, se ilustra una síntesis general de AZD9291 anilina, en donde se varían el ácido acuoso, el catalizador y el sistema disolvente. La tabla 1 detalla la identidad de estas variables y las cantidades usadas según corresponda. La tabla 2 proporciona resultados del análisis HPLC de AZD9291 anilina sintetizado de acuerdo con la metodología detallada a continuación.

Síntesis general de AZD9291 anilina

En un inserto de vidrio Biotage Endeavor, se añadió AZD9291 nitrodiamina (290 a 310 mg), catalizador (tipo variable, cantidades variables), disolvente (10 volúmenes relativos, 3.0 ml) y ácido (tipo variable, 1.5 equivalentes molares). El inserto se colocó en el bloque de hidrogenación Endeavor y se selló el bloque. El colector se purgó con nitrógeno. El vaso se purgó con purga de nitrógeno tres veces (a 4 barg, sin agitación). El colector se purgó con hidrógeno. Se inició el programa, con las instrucciones para:

- calentar a 50°C
- Agitar a 300 rpm durante 10 minutos.
- Cargar hidrógeno hasta una presión total del espacio de cabeza de 44 psig, proporcionando una presión parcial de hidrógeno total de 44 psi.
- Agitar a 1000 rpm, mantener la presión de nitrógeno, monitorizar la captación.

La reacción se detuvo entre 3 y 4 horas después en atmósfera de hidrógeno. El bloque se abrió a la atmósfera. La mezcla de reacción se filtró a través de un filtro para jeringa hidrófilo de 0.45 µm (Millipore LHM), para eliminar los restos de catalizador. Se tomaron muestras del filtrado para el análisis por HPLC (1 gota en 1.5 ml de MeCN/agua/ácido trifluoroacético al 75:25:0.1 (v/v/v)).

Metodología HPLC

5

10

15

20

Aparato : Un cromatógrafo de líquidos equipado con un detector UV. El sistema debe ser capaz de proporcionar un gradiente lineal.

Columna : 30 x 4.6 mm XBridge BEH C18 1.7 μm (Waters)
5 o equivalente

Perfil de	:	Tiempo	Agua	Proporción	Acetato de
gradiente ¹	:	(minutos)	Relación	de	amonio
	:	0.0	95	acetonitrilo	(%p/v)
	:	5.2	10	5	0.01
10	:	5.7	10	90	0.01
	:	5.8	95	90	0.01
	:			5	0.01

Tiempo de : 6.2 min

recogida de

15 datos

Tiempo de : 8.5 min, incluyendo equilibrado

ejecución

general

Caudal : 2.0 ml min⁻¹

20 Volumen de : 5 μl

inyección

Temperatura : 40°C

de la

columna

Longitud de : 225 nm

onda

5	Experimento	Ácido	Disolvente	Tipo de metal catalizador	Catalizador (detalles del fabricante)	Cantidad de catalizador añadida (equivalente a ¹ s molares) ²	Tiempo hasta finalizar la captación (horas)
10	A	Ácido metanosulfónico	Agua	Platino/vanadio	CF1082 BV/W (Pt al 1% + V/C al 2%) (Evonik)	0.001 ³	1.5
15	B	Ácido metanosulfónico	Agua	Platino	Tipo 18 (Pt al 5%/C) (Johnson Matthey)	0.001	1.4
20	C	Ácido metanosulfónico	Agua	Paladio	Tipo 490 (Pd al 10%/C) (Johnson Matthey)	0.005	3.3
	D	Ácido	Agua	Rutenio	Tipo 97 (Ru	0.005	Sin

5

10

15

20

Experimento	Ácido	Disolvente	Tipo de metal catalizador	Catalizador (detalles del fabricante)	Cantidad de catalizador añadida (equivalente a ¹ s molares) ²	Tiempo hasta finalizar la captación (horas)
	metanosulfónico			al 5%/C) (Johnson Matthey)		reacción o reacción muy lenta
E	Ácido metanosulfónico	Agua	Rodio	Tipo 592 (Rh al 5%/C) (Johnson Matthey)	0.005	1.3
F	Ácido metanosulfónico	80:20 v/v Metanol/agua	Platino	Tipo 18 (Pt al 5%/C) (Johnson Matthey)	0.001	0.7
G	Ácido metanosulfónico	80:20 v/v Isopropanol/agua	Platino	Tipo 18 (Pt al 5%/C) (Johnson Matthey)	0.001	0.4
H	Ácido	80:20 v/v	Platino	Tipo 18 (Pt	0.001	1.0

5

10

15

20

Experimento	Ácido	Disolvente	Tipo de metal catalizador	Catalizador (detalles del fabricante)	Cantidad de catalizador añadida (equivalente a ¹ s molares) ²	Tiempo hasta finalizar la captación (horas)
	metanosulfónico	Tetrahidrofurano/agua		al 5%/C) (Johnson Matthey)		
J	Ácido metanosulfónico	80:20 v/v Acetona/agua	Platino	Tipo 18 (Pt al 5%/C) (Johnson Matthey)	0.001	1.0
K	Ácido metanosulfónico	80:20 v/v Acetonitrilo/agua	Platino	Tipo 18 (Pt al 5%/C) (Johnson Matthey)	0.001	1.1
L ⁵	Ácido metanosulfónico	80:20 v/v Dimetilsulfóxido/agua	Platino	Tipo 18 (Pt al 5%/C) (Johnson Matthey)	0.001	>4
M	Ácido metanosulfónico	80:20 v/v N-metilpirrolidona/agua	Platino	Tipo 18 (Pt al 5%/C) (Johnson Matthey)	0.001	2.0

5

10

15

20

Experimento	Ácido	Disolvente	Tipo de metal catalizador	Catalizador (detalles del fabricante)	Cantidad de catalizador añadida (equivalente a ¹ s molares) ²	Tiempo hasta finalizar la captación (horas)
		a				
N	Ácido acético	Agua	Platino	Tipo 18 (Pt al 5%/C) (Johnson Matthey)	0.001	1.3
P	Ácido trifluoroacético	Agua	Platino	Tipo 18 (Pt al 5%/C) (Johnson Matthey)	0.001	1.0
Q	Ácido bencenosulfónico	Agua	Platino	Tipo 18 (Pt al 5%/C) (Johnson Matthey)	0.001	2.0
R	Ácido clorhídrico	Agua	Platino	Tipo 18 (Pt al 5%/C) (Johnson Matthey)	0.001	2.6
S	Ácido	Agua	Platino	Tipo 18 (Pt al 5%/C) (Johnson Matthey)	0.001	1.6

5

10

15

20

Experimento	Ácido	Disolvente	Tipo de metal catalizador	Catalizador (detalles del fabricante)	Cantidad de catalizador añadida (equivalente a ¹ s molares) ²	Tiempo hasta finalizar la captación (horas)
	sulfúrico ⁴			al 5%/C) (Johnson Matthey)		
T	Ácido fosfórico	Agua	Platino	Tipo 18 (Pt al 5%/C) (Johnson Matthey)	0.001	1.8
U ⁵	Ácido metanosulfónico	80:20 v/v Dimetil sulfóxido/agua	Platino	Tipo 18 (Pt al 5%/C) (Johnson Matthey)	0.0025	No registrado
V	Ácido trifluoroacético	80:20 v/v Tetrahydrofurano/agua	Platino	Tipo 18 (Pt al 5%/C) (Johnson Matthey)	0.0005	Véase la nota al pie ⁶
W	Ácido sulfúrico ⁴	80:20 v/v N-metilpirrolidona/agua	Paladio	Tipo 490 (Pd al 10%/C) (Johnson	0.01	No registrado

5

10

Experimento	Ácido	Disolvente	Tipo de metal catalizador	Catalizador (detalles del fabricante)	Cantidad de catalizador añadida (equivalente a ¹ s molares) ²	Tiempo hasta finalizar la captación (horas)
		a		Matthey)		
X	Ácido acético	80:20 v/v Acetonitrilo/agua	Paladio	Tipo 490 (Pd al 10%/C) (Johnson Matthey)	0.005	No registrado

Tabla 1: Identidades de ácido, disolvente y catalizador usados y cantidades de ácido y catalizador usadas en la síntesis de AZD9291 anilina, tal como se ilustra en el ejemplo 2.

¹ En relación con AZD9291 nitrodiamina

² La cantidad de catalizador añadida se refiere a la cantidad de metal precioso añadida a la mezcla de reacción en lugar de la cantidad de catalizador.

³ Carga relativa de catalizador respecto de la cantidad de platino en el catalizador.

⁴ Para las reacciones que usan ácido sulfúrico, la carga fue de 0.75 eq molares, ya que el ácido sulfúrico es diprótico y el segundo pKa (2) es lo suficientemente ácido como para tener el mismo efecto que el primero.

5 ⁵ La reacción L se repitió (véase la reacción U) con una carga mayor de catalizador (0.0025 eq. molares, frente a 0.001 eq. molares), para obtener una conversión completa.

6 Este experimento fue mucho más lento de lo esperado, por lo que después de la reacción N, P, Q, R, S y T, que se efectuaron simultáneamente a la reacción V, se completaron y tomaron muestras para el análisis HPLC, se añadió más catalizador (16 mg, 0.003 eq. molares) a la reacción V y se reinició la reacción. Se tomó una muestra de la reacción V después de otros 60 minutos en las mismas condiciones, tras lo cual se completó la reacción.

	Análisis HPLC-% de área ¹		
Experimento	AZD9291 anilina	AZD9291 nitrodiamina	AZD9291 hidroxi anilina
A	98.67	ND	ND
B	98.47	ND	ND
C	98.54	ND	0.16

	D ²	Sin datos	Sin datos	Sin datos
	E	97.37	ND	0.76
	F	98.99	ND	ND
	G	99.17	ND	ND
5	H	99.23	ND	ND
	J ³	96.36	ND	ND
	K	98.73	0.43	ND
	L	78.10	20.59	ND
	M	98.89	ND	ND
10	N	99.00	ND	ND
	P	98.94	ND	ND
	Q	99.14	ND	ND
	R	99.21	ND	ND
	S	98.91	ND	ND
15	T	98.98	ND	ND
	U	98.67	ND	ND
	V	98.93	ND	ND
	W	96.68	ND	0.10
20	X	94.00	4.93	ND

Tabla 2: Análisis HPLC de AZD9291 anilina sintetizado de acuerdo con el ejemplo 2

¹ND=no detectado. El límite de detección estimado del método es <0.1 % del área

²No se observó reacción o esta fue muy lenta para este experimento. No se recogieron datos de HPLC.

³Se observaron niveles no detectables de AZD9291 hidroxianilina en este experimento; sin embargo, debido a la presencia de acetona en la mezcla de reacción, se observaron otras impurezas. El nivel total de otras impurezas se determinó como un 2.91 % del área.

Se hace constar que, con relación a esta fecha, el mejor método conocido por la solicitante para llevar a la práctica la citada invención, es el que resulta claro de la presente descripción de la invención.

15

20

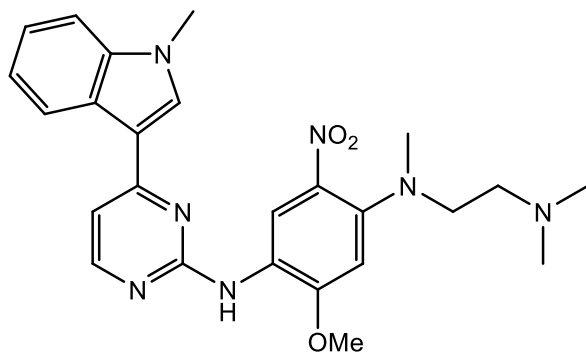
NOVEDAD DE LA INVENCION

Habiendo descrito la presente invención como antecede,
se considera como una novedad y, por lo tanto, se reclama
5 como propiedad lo contenido en las siguientes:

REIVINDICACIONES

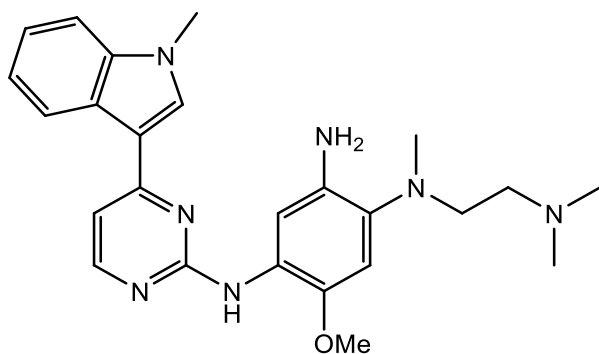
1. Un proceso para la preparación de AZD9291 o una sal
farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende:

10 a) la reacción de AZD9291 nitrodiamina de fórmula **(III)**
o una sal del mismo



(III)

con hidrógeno, en presencia de un catalizador a base de
paladio(0)- y/o platino(0) y en presencia de un ácido, para
20 formar AZD9291 anilina de fórmula **(I)** o una sal del mismo



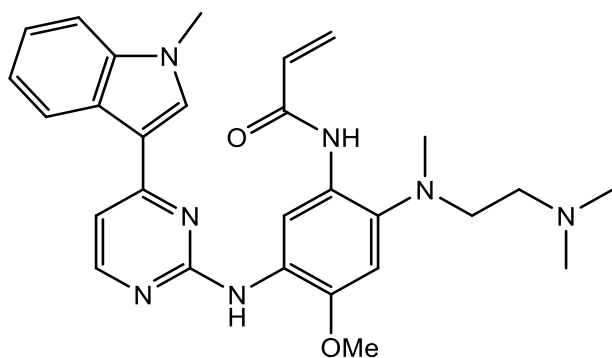
5

(I)

en donde la reacción se lleva a cabo en presencia de agua o en presencia de una mezcla de agua y un disolvente miscible con agua;

10

b) la reacción del AZD9291 anilina resultante o una sal del mismo con un derivado o precursor del ácido acrílico activado y en caso necesario, el tratamiento con una base para formar AZD9291 de fórmula **(II)**:



15

(II)

20

; y

c) la formación opcional de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un proceso para la preparación de AZD9291 anilina o una sal del mismo, que comprende la etapa a) del proceso según la reivindicación 1.

3. Un proceso según cualquiera de las reivindicaciones
5 anteriores, en donde el ácido comprende un ácido seleccionado entre un ácido carboxílico, un ácido sulfónico y un ácido mineral.

4. Un proceso según la reivindicación 3, en donde el ácido carboxílico comprende un ácido seleccionado entre
10 (hidrocarbilo C_{1-7})COOH, ácido fórmico, ácido tricloroacético y ácido trifluoroacético.

5. Un proceso según la reivindicación 3, en donde el ácido sulfónico comprende un ácido seleccionado entre ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico y ácido *p*-
15 toluenosulfónico.

6. Un proceso según la reivindicación 3, en donde el ácido mineral comprende un ácido seleccionado entre ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico.

7. Un proceso según cualquiera de las reivindicaciones
20 anteriores, en donde se usan al menos 1.0 equivalentes molares de ácido.

8. Un proceso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde se usan 1.0-2.0 equivalentes molares de ácido.

9. Un proceso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde se usan 1.5 equivalentes molares de ácido.

10. Un proceso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el catalizador a base de paladio(0) y/o de platino(0) comprende un catalizador a base de paladio(0).

11. Un proceso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el catalizador a base de paladio(0) y/o de platino(0) contiene al menos 0.0005 equivalentes molares de paladio(0).

12. Un proceso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el catalizador a base de paladio(0) y/o de platino(0) comprende un catalizador a base de platino(0).

13. Un proceso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el catalizador a base de paladio(0) y/o de platino(0) contiene al menos 0.0001 equivalentes molares de platino(0).

14. Un proceso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el disolvente miscible con agua se selecciona entre un alcohol, tetrahidrofurano, acetonitrilo, dimetil sulfóxido, dimetilformamida, dimetilacetamida y N-metilpirrolidin-2-ona.

15. Un proceso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el disolvente miscible con agua se

selecciona entre metanol, iso-propanol, tetrahidrofurano, acetonitrilo, dimetil sulfóxido y *N*-metilpirrolidin-2-ona.

16. Un proceso según las reivindicaciones 1-13, en donde la reacción se lleva a cabo en agua.

5 17. Un proceso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el derivado o precursor del ácido acrílico activado es cloruro de acrilóilo o cloruro de 3-cloropropanoílo.

10 18. Un proceso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el derivado o precursor del ácido acrílico activado es cloruro de acrilóilo.

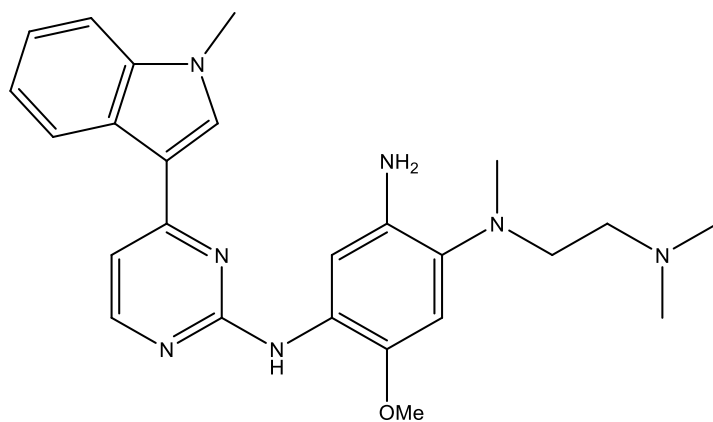
19. Un proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, en donde el derivado o precursor del ácido acrílico activado es cloruro de 3-cloropropanoílo.

15 20. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto AZD9291 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, producido mediante las etapas a) a c) del proceso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores.

RESUMEN

**"PROCESOS MEJORADOS PARA LA PREPARACIÓN DE OSIMERTINIB
(AZD9291) O UNA SAL DEL MISMO Y "AZD9291 ANILINA" O UNA SAL
DEL MISMO"**

Un proceso químico mejorado para la fabricación del compuesto de fórmula **(I)**, que es útil, por ejemplo, como intermedio químico de las etapas finales en la producción de osimertinib (AZD9291) y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.



(I)