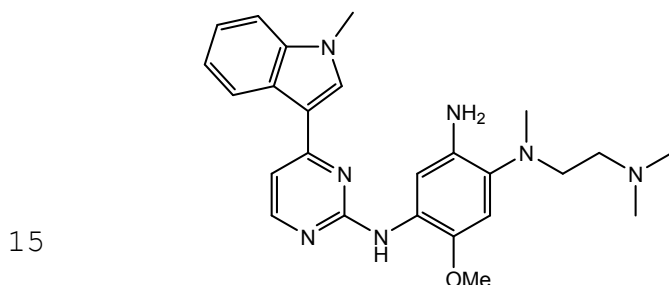


**"PROCESOS MEJORADOS PARA LA PREPARACIÓN DE OSIMERTINIB
(AZD9291) O UNA SAL DEL MISMO Y "AZD9291 ANILINA" O UNA SAL
DEL MISMO"**

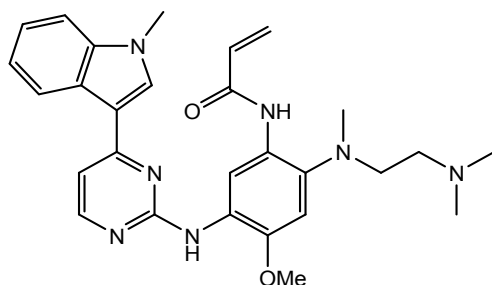
El osimertinib (también conocido como **"AZD9291"**) es un
5 compuesto en desarrollo clínico para ciertos tipos de cáncer,
en particular, ciertos tipos de cáncer de pulmón no
microcítico (NSCLC). Puede usarse en forma de una base libre
o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, tal como,
por 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)

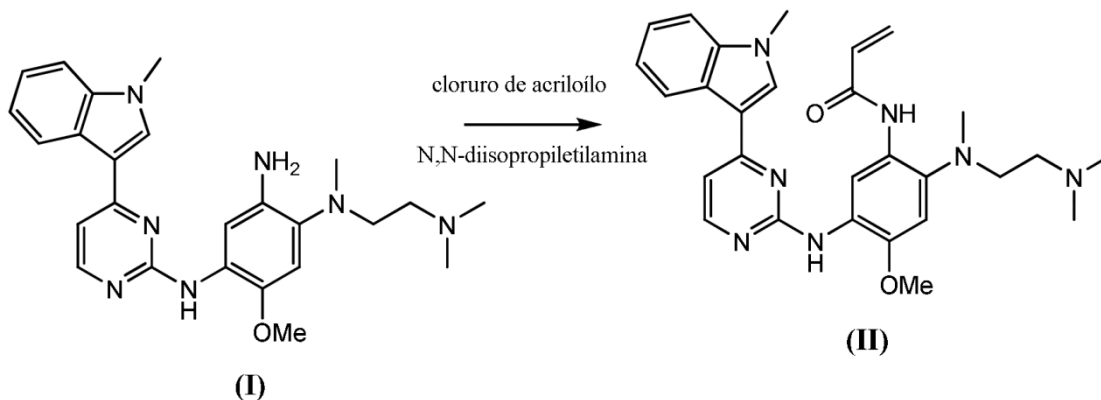
El compuesto de fórmula **(I)** o una sal del mismo es útil
como un intermedio en la etapa tardía en la preparación de
osimertinib y en la preparación de sales farmacéuticamente
20 aceptables de osimertinib. El compuesto de fórmula **(I)** se
cita en el presente documento como **"AZD9291 anilina"** y
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)** :



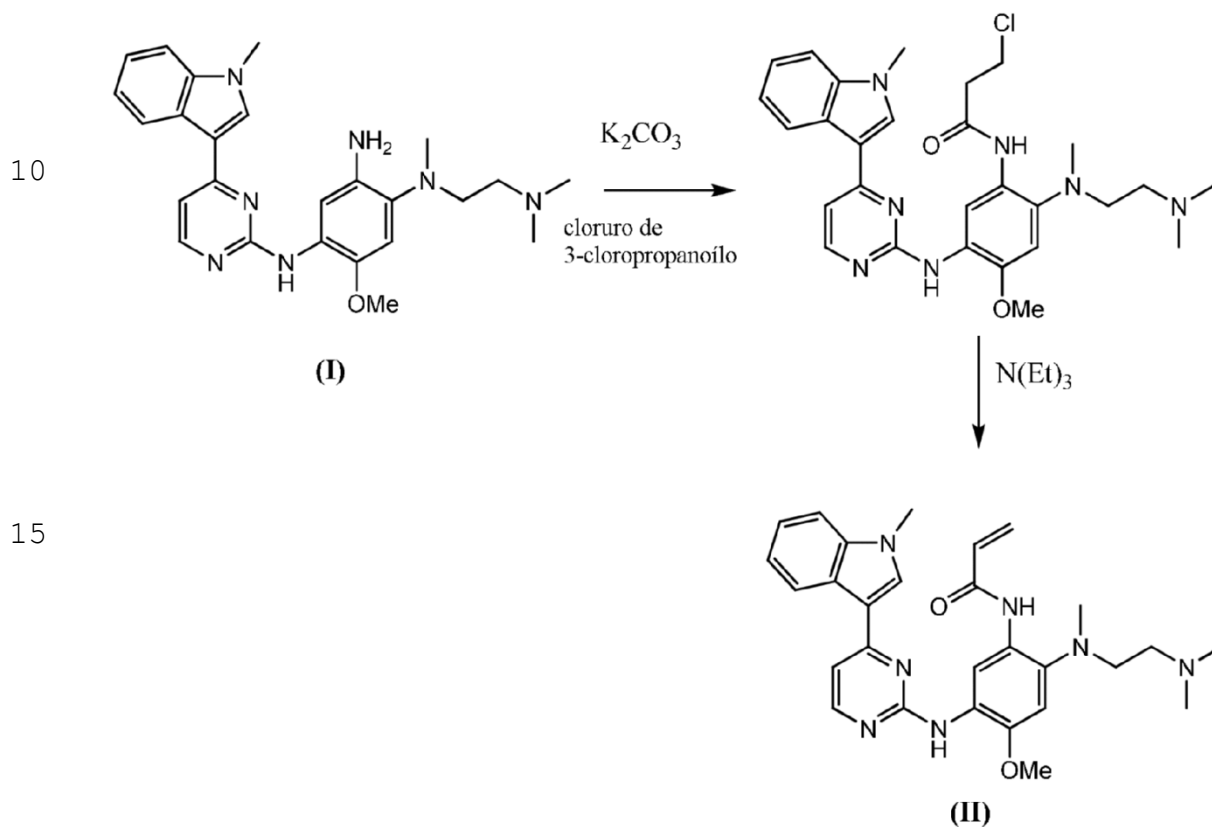
(II)

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:



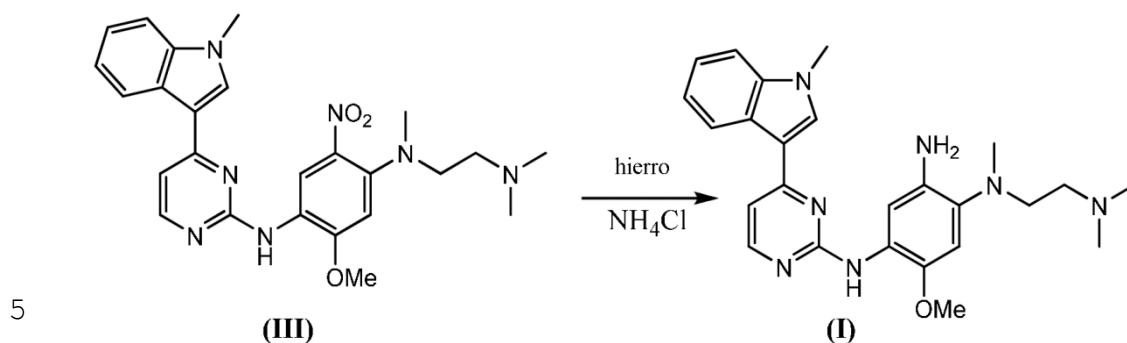
Esquema 1

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.



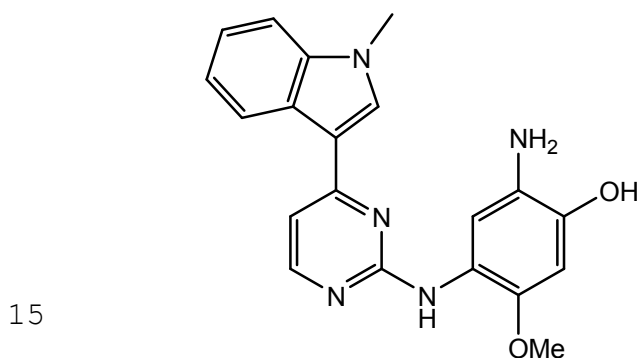
Esquema 3

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-
10 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
15 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).
20 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-
20 3-il)pirimidin-2-ilamino)fenol]. Los presentes inventores
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.

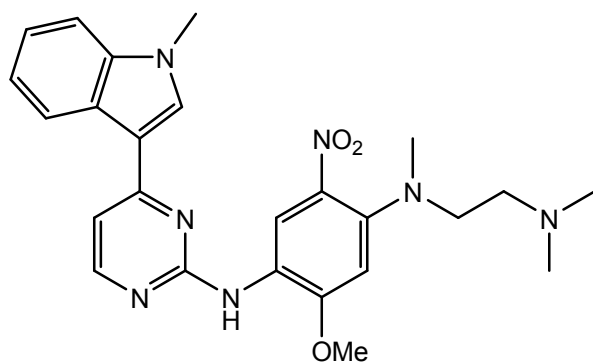
Cabe destacar que en un producto farmacéutico y en los intermedios farmacéuticos de las etapas finales, se necesita
10 un control de los niveles de impurezas hasta un nivel adecuadamente seguro. Para todos los productos farmacéuticos, es importante determinar un proceso de fabricación que sea robusto 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.

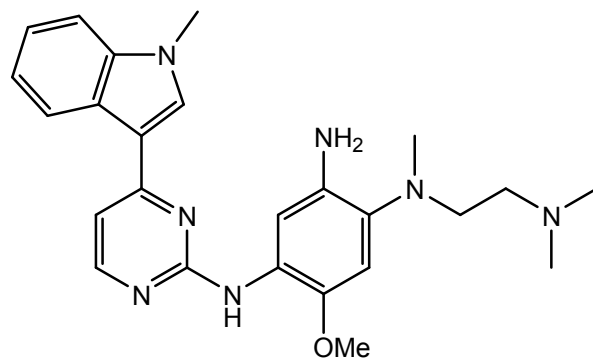
Por consiguiente, se proporciona un proceso mejorado
15 para la preparación de AZD9291 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende:

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



(III)

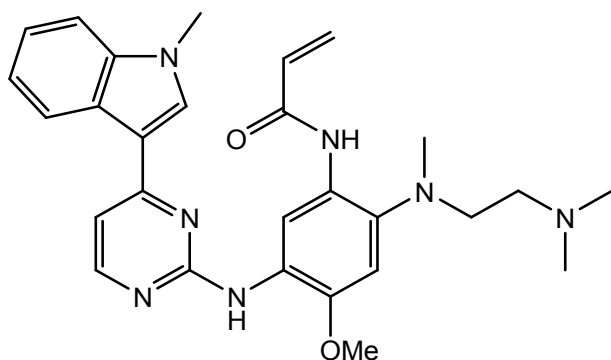
con hidrógeno, en presencia de un catalizador a base de paladio(0)- y/o platino(0) y en presencia de un ácido, para formar AZD9291 anilina de fórmula **(I)** o una sal del mismo



(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;

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.

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);

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.

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.

5 En una realización, el ácido comprende un ácido 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
5 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 de un (hidrocarbilo C_6)COOH es el ácido benzoico.

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

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

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

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

En otra realización, el ácido comprende un ácido seleccionado entre (hidrocarbilo C_{1-7})COOH, ácido fórmico, 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.

En una realización, el ácido comprende ácido acético.

En una realización, el ácido comprende ácido fórmico.

En una realización, el ácido comprende ácido tricloroacético.

En una realización, el ácido comprende ácido trifluoroacético.

En una realización, el ácido comprende ácido metanosulfónico.

En una realización, el ácido comprende ácido bencenosulfónico.

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.

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.

5 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.

10 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
15 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
20 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

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
5 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.

10 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
15 agua se selecciona entre un alcohol, tetrahidrofurano, acetonitrilo, dimetil sulfóxido, dimetilformamida, dimetilacetamida y *N*-metilpirrolidin-2-ona.

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

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

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, 5 tetrahidrofurano, 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 10 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 15 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.

20 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 comprende isopropanol.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

15 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.

20 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.

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).

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 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 documento se llevan a cabo preferentemente a una temperatura de $>0^{\circ}\text{C}$, por ejemplo, $0-70^{\circ}\text{C}$. 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 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

10 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

15 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*

20 *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-cloropropanoílo.

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 un aspecto, se proporciona la reacción del AZD9291 anilina resultante (o una sal del mismo) con un haluro de acríloílo 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 farmacéuticamente aceptable del mismo). En una realización, se proporciona la reacción del AZD9291 anilina resultante (o una sal del mismo) con un haluro de acríloílo 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 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
farmacéuticamente aceptable del mismo). En otra realización,
se proporciona la reacción del AZD9291 anilina resultante (o
5 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
10 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
15 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
20 (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
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 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;

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 un ácido, en donde el ácido comprende un ácido seleccionado entre ácido
15 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
20 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/o platino(0) y en presencia de al menos 1.0
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 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:

- 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 1.0-2.0 moles de ácido, en donde el ácido comprende un ácido seleccionado entre ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido
10 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;
- 15 b) la reacción del AZD9291 anilina resultante o una sal del mismo con cloruro de acrilóilo o cloruro de 3-cloropropanoilo 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 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 moles 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 paladio(0) y/o platino(0) y en presencia de 1.6 equivalentes moles 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
5 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
10 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
15 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
20 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-
5 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
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) 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 base de platino(0) (en caso de estar presente) contiene al menos 0.0001 equivalentes molares de platino(0) y en
20 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;

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:

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
15 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
20 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.

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) 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
10 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
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;

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 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 un ácido, en donde el ácido comprende un ácido seleccionado entre ácido acético, ácido
15 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;

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 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;

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 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

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 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 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 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 paladio(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, 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;

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 1.5 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 al menos 1.0 equivalentes
10 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
15 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
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 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;
- 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 1.4-1.6 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 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 1.6 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;

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 1.5 equivalentes molares de ácido, en donde el ácido comprende un ácido seleccionado entre ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, 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;

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 un ácido, en donde el ácido comprende ácido metanosulfónico, para formar
15 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
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:

- 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 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-
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

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
5 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 en presencia de un ácido, en donde el ácido comprende ácido metanosulfónico, para formar AZD9291 anilina
20 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 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;

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 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;
- 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 un alcohol, tetrahidrofurano, acetonitrilo, dimetil sulfóxido y
5 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

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 un ácido, en donde el ácido comprende un ácido seleccionado entre ácido
20 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;

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 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
20 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 (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-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 una mezcla de agua y un disolvente miscible con agua, en
20 donde el disolvente miscible con agua se selecciona entre metanol, etanol, propanol, 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

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 metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, tetrahidrofurano,
20 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.

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 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 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) 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
10 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
- 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
20 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;

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 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
20 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.

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) 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
10 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
15 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 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.

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:

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) 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;

20 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 0.005 equivalentes molares de paladio (0) y el catalizador a base
10 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
15 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
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 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 1.4-1.6 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, en donde el
15 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-
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) 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
10 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
15 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,
20 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.

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 platino(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;

15 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 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

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
5 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

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
15 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 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
20 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:

5 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
10 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 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 0.001 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 1.5 equivalentes molares de ácido, en donde el
20 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

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;

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;

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, en donde el disolvente miscible con agua se selecciona entre metanol, isopropanol, tetrahidrofurano, acetonitrilo, dimetil sulfóxido y *N*-metilpirrolidin-2-ona;

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;

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

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), en donde el catalizador a base de platino(0)
10 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;

15 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 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

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;

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 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;

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 de mesilato.

En un aspecto adicional de la presente divulgación, se
10 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
15 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
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) 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
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 al menos 0.0005 equivalentes molares de un
15 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 mezcla de agua y un disolvente miscible con 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 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 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;

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 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
15 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.

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 1.5 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
- 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
5 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:

10 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
15 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
20 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;

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
5 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 los aspectos anteriores, se entenderá que los equivalentes molares de reactivos usados se indican en
10 relación con la cantidad molar de AZD9291 nitrodiamina usado, 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
15 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, para formar AZD9291 anilina o una sal del mismo, en donde la
20 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 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; 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 (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 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 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; 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) 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
5 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
10 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
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 agua o
20 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 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.

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 1.4-1.6 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 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), 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.

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 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
15 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 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

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 0.0005 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, 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:

5 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 en presencia de 1.5 equivalentes molares de ácido, en donde
10 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; 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), 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 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 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, 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 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 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 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 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

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 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 1.4-1.6 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 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 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 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 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

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, 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 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

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 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 1.6

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) 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, 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
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; 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:

- 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 1.5 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

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 (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) 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, propanol, tetrahidrofurano, acetonitrilo, dimetil sulfóxido, dimetilformamida, dimetilacetamida 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 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
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
1.0 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 una
20 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 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, 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 1.6 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 1.4-1.6 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 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 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 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 o 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 1.6 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 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 1.4-1.6 equivalentes molares de un ácido, en donde el ácido comprende

5 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

10 b) la filtración opcional de la mezcla resultante.

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

15 molares de AZD9291 nitrodiamina.

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

20 documento.

Un aspecto adicional de la presente divulgación proporciona el compuesto AZD9291 anilina o una sal del mismo 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

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.

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 (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
5 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
filtrados transparentes se mezclaron con 2-
10 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
se lavó una vez con agua (80 ml, 8 volúmenes relativos) y
15 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
anilina (semilla) y la mezcla se enfrió a 0°C a lo largo de 4
20 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%)
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
5 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
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
acetonitrilo

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)
o equivalente

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

Tiempo de : 6.2 min

recogida de

datos

Tiempo de : 8.5 min, incluyendo equilibrado
ejecución

general

Caudal : 2.0 ml min⁻¹

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

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)
5						
10		metanosulfónico	Tetrahidrofurano/agua	al 5%/C) (Johnson Matthey)		
10	J	Ácido metanosulfónico	80:20 v/v Acetona/agua	Platino Tipo 18 (Pt al 5%/C) (Johnson Matthey)	0.001	1.0
15	K	Ácido metanosulfónico	80:20 v/v Acetonitrilo/agua	Platino Tipo 18 (Pt al 5%/C) (Johnson Matthey)	0.001	1.1
20	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	de (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 4900 (Pd al 10%/C) (Johnson Matthey)	0.005	No registrado

15

20

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 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