

MÉTODO DE FABRICACIÓN DE 3-[(1S)-1-IMIDAZO[1,2-A]PIRIDIN-6-ILETIL]-5-(1-METILPIRAZOL-4-IL)TRIAZOLO [4,5-B] PIRAZINA

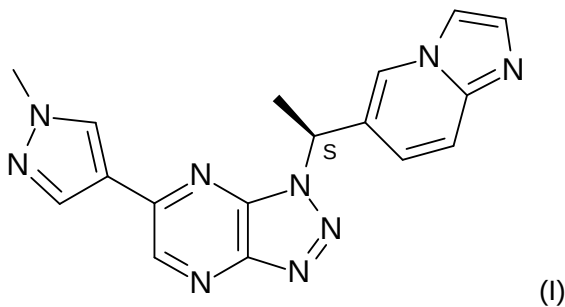
CAMPO

Esta memoria descriptiva se refiere a un método mejorado para la fabricación de 3-[(1S)-1-imidazo[1,2-a]piridin-6-iletíl]-5-(1-metilpirazol-4-il)triazolo[4,5-b]pirazina, o sales farmacéuticamente aceptables de la misma; formas polimórficas de la misma; e intermedios útiles en la fabricación de dichos compuestos y sales de los mismos.

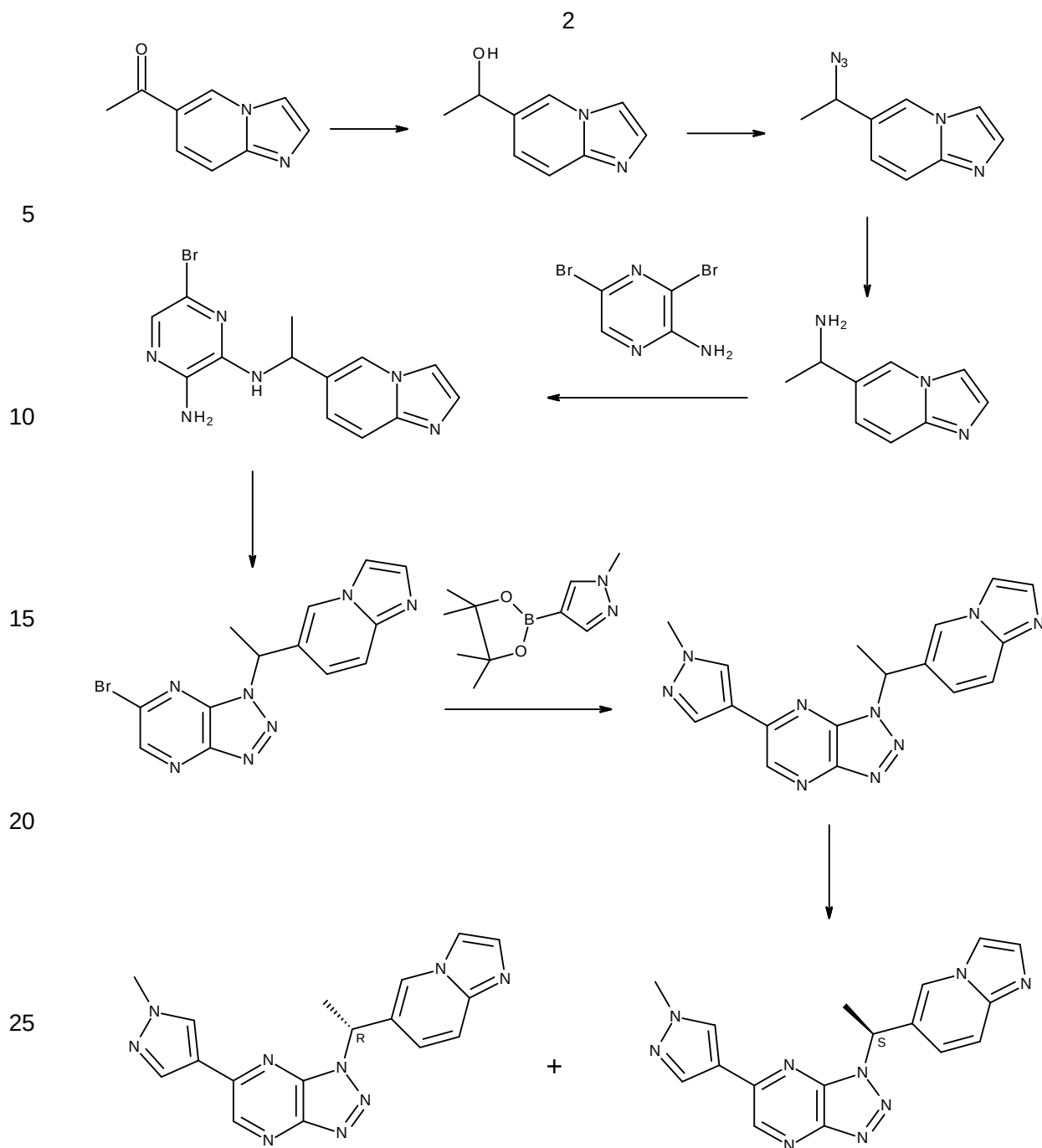
ANTECEDENTES

3-[(1S)-1-imidazo[1,2-a]piridin-6-iletíl]-5-(1-metilpirazol-4-il)triazolo[4,5-b]pirazina (también conocido como "Savolitinib", "AZD6094", "HMPL-504", o "volitinib") es un inhibidor potente y selectivo de la cinasa c-Met de molécula pequeña (Jia H. *et al.*, *J. Med. Chem.* **2014**; 57; 7577) que actualmente se está investigando como una terapia dirigida para pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas en combinación con Osimertinib (Oxnard GR, Ramalingam SS, Ahn M-J, *et al.*, *J Clin Oncol* 33, 2015 (suppl; abstr 2509)), así como para

Savolitinib se describe en el documento WO2011079804, cuyo contenido se incorpora en el presente documento por referencia. Savolitinib tiene la siguiente estructura:



El documento WO2011079804 describe una síntesis de 7 etapas de Savolitinib que parte de 1-imidazo[1,2-a]piridin-6-iletanona. La ruta sintética se resume en el Esquema 1 a continuación.



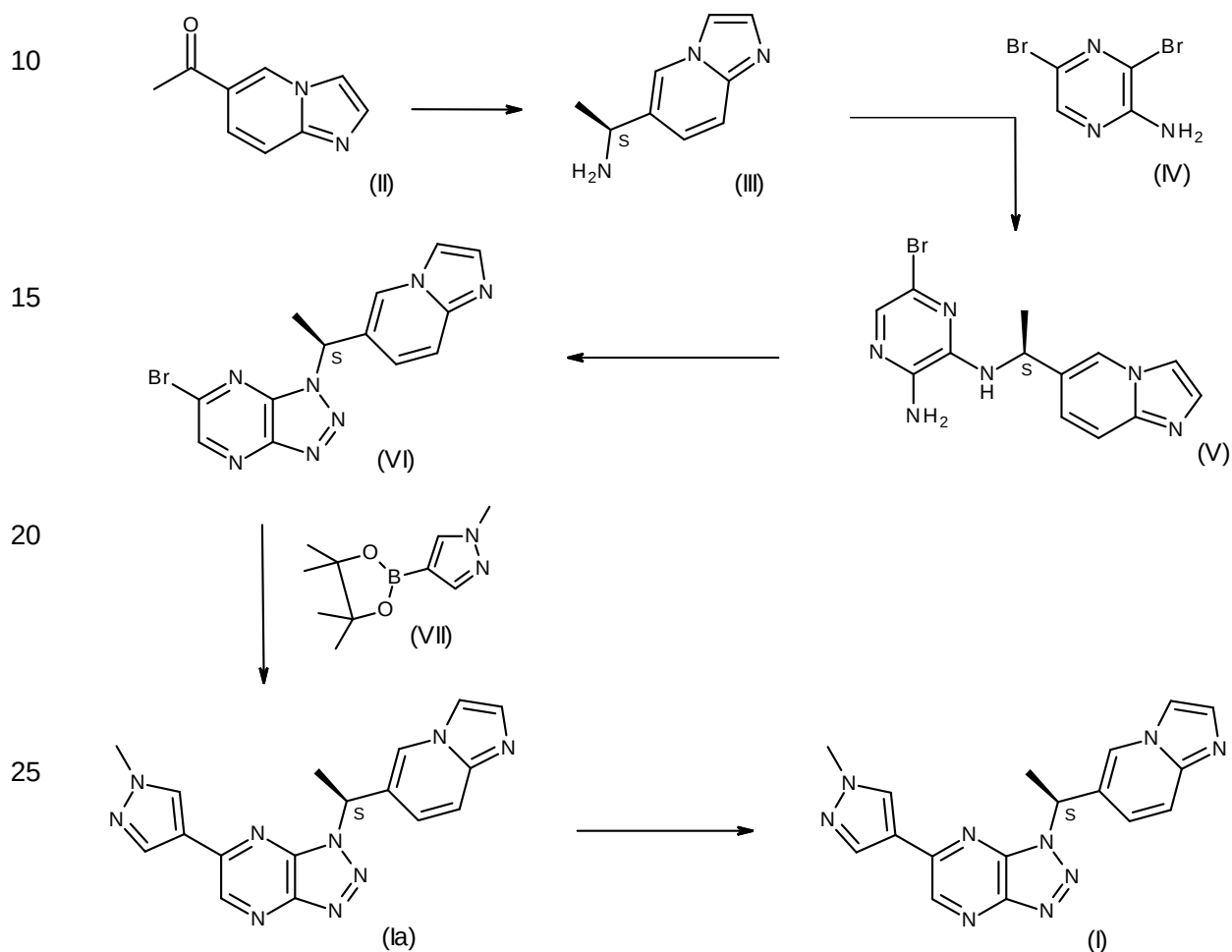
30 Aunque proporciona un método fiable para producir Savolitinib, la ruta sintética que se muestra en el Esquema 1 tiene una serie de inconvenientes, sobre todo el hecho de que la etapa final comprende la resolución quiral de 3-[1-imidazo[1,2-a]piridin-6-iletíl]-5-(1-metilpirrol-3-il)triazolo[4,5-b]pirazina en sus enantiómeros *R* y *S*, dando como resultado la pérdida de ~50% del material generado durante toda la síntesis. La resolución quiral en este punto es

35 ineficiente y generará cantidades significativas de desechos químicos a escala industrial, lo que es indeseable. Además, esta ruta sintética no ofrece muchos puntos de aislamiento controlados para la purificación (lo que sería deseable para la fabricación a escala industrial) y

también requiere la purificación por cromatografía de 5-bromo-3-(1-imidazo[1,2-a]piridin-6-iletíl)triazolo[4,5-b]pirazina (que será poco práctica a escala industrial).

En resumen, si bien la ruta sintética que se muestra en el Esquema 1 proporciona un medio para la producción de Savolitinib, existe una clara necesidad de un proceso fuerte que sea más aplicable a la producción a escala industrial de este compuesto.

Como resultado, se ha desarrollado un proceso sintético mejorado para Savolitinib que supera los inconvenientes descritos anteriormente. Un resumen de este proceso mejorado se muestra en el Esquema 2 a continuación.

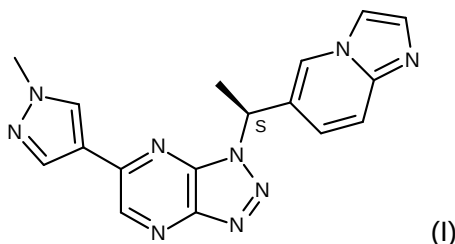


ESQUEMA 2

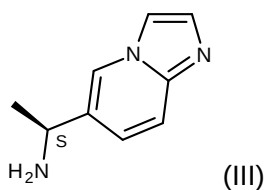
El proceso mejorado no solo es más corto (5 etapas de 1-imidazo[1,2-a]piridin-6-iletanona en lugar de 7 etapas) y, por lo tanto, más eficiente que la ruta sintética que se muestra en el Esquema 1, sino que también tiene la ventaja de introducir el centro quiral en la primera etapa, produciendo el compuesto intermedio quiral (III) que después se lleva a través de toda la síntesis, evitando así la necesidad de una resolución quiral excesiva del producto final. Además, la ruta permite aislar y purificar fácilmente los intermedios (III) y (IV), sin la necesidad de cromatografía.

SUMARIO

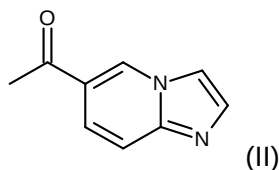
En resumen, esta memoria descriptiva describe un proceso para la preparación de Savolitinib (I)



que comprende la preparación de (1S)-1-imidazo[1,2-a]piridin-6-iletanamina (III),

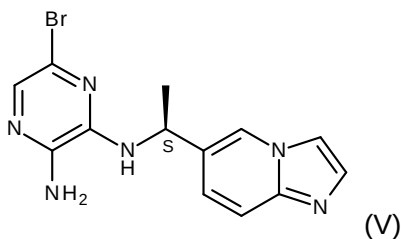


o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, que comprende las etapas de (i) transaminación enzimática asimétrica de 1-imidazo[1,2-a]piridin-6-iletanona (II),

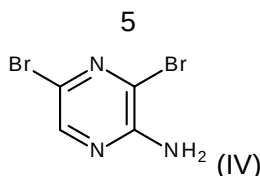


en presencia de una enzima, un cofactor enzimático y una fuente de anima; y (ii) aislamiento de (1S)-1-imidazo[1,2-a]piridin-6-iletanamina (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

Esta memoria descriptiva también describe un proceso para la preparación de Savolitinib, que comprende la preparación de 5-bromo-N3-[(1S)-1-imidazo[1,2-a]piridin-6-iletil]pirazin-2,3-diamina (V),

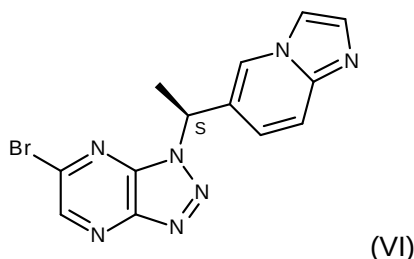


que comprende las etapas de (iii) neutralizar una sal farmacéuticamente aceptable de (1S)-1-imidazo[1,2-a]piridin-6-iletanamina (III) con un agente neutralizante; seguido de (iv) la reacción de (1S)-1-imidazo[1,2-a]piridin-6-iletanamina (III) con 3,5-dibromopirazin-2-amina (IV),



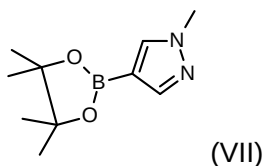
en presencia de una base orgánica; y aislar 5-bromo-N3-[(1S)-1-imidazo[1,2-a]piridin-6-iletil]pirazin-2,3-diamina (V).

Esta memoria descriptiva también describe un proceso para la preparación de Savolitinib, que comprende la preparación de 5-bromo-3-[(1S)-1-imidazo[1,2-a]piridin-6-iletil]triazolo[4,5-b]pirazina (VI),



o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, que comprende las etapas de (v) ciclación de 5-bromo-N3-[(1S)-1-imidazo[1,2-a]piridin-6-iletil]pirazin-2,3-diamina (V), en presencia de nitrito sódico en condiciones ácidas en un sistema acuoso; y (vi) aislar 5-bromo-3-[(1S)-1-imidazo[1,2-a]piridin-6-iletil]triazolo[4,5-b]pirazina (VI) o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

Esta memoria descriptiva también describe un proceso para la preparación de Savolitinib (I), que comprende las etapas de (vii) la reacción de 5-bromo-3-[(1S)-1-imidazo[1,2-a]piridin-6-iletil]triazolo[4,5-b]pirazina (VI), o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, con 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol (VII)



en presencia de un catalizador de paladio y una base adecuada;

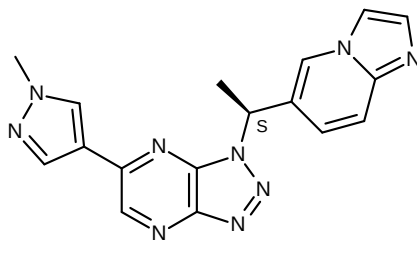
(viii) tratar la 3-[(1S)-1-imidazo[1,2-a]piridin-6-iletil]-5-(1-metilpirazol-4-il)triazolo[4,5-b]pirazina en bruto con un eliminador de paladio;

(ix) aislar la 3-[(1S)-1-imidazo[1,2-a]piridin-6-iletil]-5-(1-metilpirazol-4-il)triazolo[4,5-b]pirazina en bruto después de la destilación azeotrópica; y

(x) aislar Savolitinib.

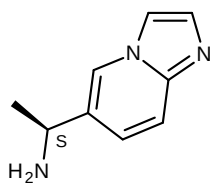
Esta memoria descriptiva también describe un proceso para la preparación de Savolitinib (I)

6



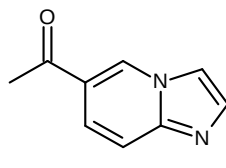
(I)

que comprende la preparación de (1S)-1-imidazo[1,2-a]piridin-6-iletanamina (III),



(III)

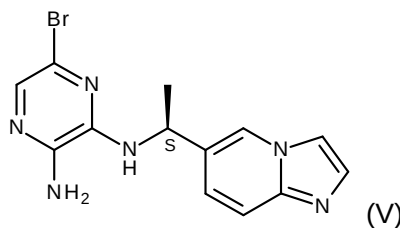
o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, que comprende las etapas de (i) transaminación enzimática asimétrica de 1-imidazo[1,2-a]piridin-6-iletanona (II),



(II)

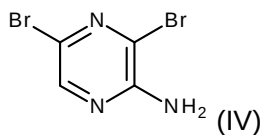
en presencia de una enzima, un cofactor enzimático y una fuente de amina; y (ii) aislamiento de (1S)-1-imidazo[1,2-a]piridin-6-iletanamina (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma;

donde dicho proceso comprende adicionalmente la preparación de 5-bromo-N3-[(1S)-1-imidazo[1,2-a]piridin-6-iletil]pirazin-2,3-diamina (V),



(V)

que comprende las etapas de (iii) neutralizar una sal farmacéuticamente aceptable de (1S)-1-imidazo[1,2-a]piridin-6-iletanamina (III) con un agente neutralizante; seguido de (iv) la reacción de (1S)-1-imidazo[1,2-a]piridin-6-iletanamina (III) con 3,5-dibromopirazin-2-amina (IV),

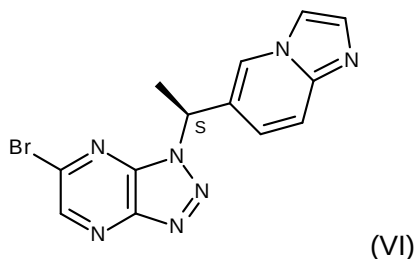


(IV)

en presencia de una base orgánica; y aislar 5-bromo-N3-[(1S)-1-imidazo[1,2-a]piridin-6-iletil]pirazin-2,3-diamina (V);

donde dicho proceso comprende adicionalmente la preparación de 5-bromo-3-[(1S)-1-imidazo[1,2-a]piridin-6-iletíl]triazolo[4,5-b]pirazina (VI),

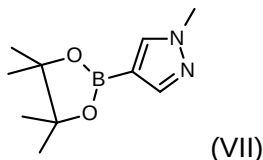
5



o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, que comprende las etapas de (v) ciclación de 5-bromo-N3-[(1S)-1-imidazo[1,2-a]piridin-6-iletíl]pirazin-2,3-diamina (V), en presencia de nitrito sódico en condiciones ácidas en un sistema acuoso; y (vi) aislar 5-bromo-3-[(1S)-1-imidazo[1,2-a]piridin-6-iletíl]triazolo[4,5-b]pirazina (VI) o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma;

donde dicho proceso comprende adicionalmente la preparación de Savolitinib (I), que comprende las etapas de (vii) la reacción de 5-bromo-3-[(1S)-1-imidazo[1,2-a]piridin-6-iletíl]triazolo[4,5-b]pirazina (VI), o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, con 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol (VII)

20



en presencia de un catalizador de paladio y una base adecuada;

(viii) tratar la 3-[(1S)-1-imidazo[1,2-a]piridin-6-iletíl]-5-(1-metilpirazol-4-il)triazolo[4,5-b]pirazina en bruto con un eliminador de paladio;

(ix) aislar la 3-[(1S)-1-imidazo[1,2-a]piridin-6-iletíl]-5-(1-metilpirazol-4-il)triazolo[4,5-b]pirazina en bruto después de la destilación azeotrópica; y

(x) aislar Savolitinib.

Esta memoria descriptiva también describe (1S)-1-imidazo[1,2-a]piridin-6-iletanamina (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

Esta memoria descriptiva también describe una sal farmacéuticamente aceptable de (1S)-1-imidazo[1,2-a]piridin-6-iletanamina (III).

Esta memoria descriptiva también describe una sal clorhidrato de (1S)-1-imidazo[1,2-a]piridin-6-iletanamina (III).

Esta memoria descriptiva también describe una sal diclorhidrato de (1S)-1-imidazo[1,2-a]piridin-6-iletanamina (III).

Savolitinib presenta propiedades cristalinas, y se describen cuatro formas cristalinas en el presente documento: Forma I, Forma II, Forma III y Forma IV.

Se describe además en el presente documento una composición farmacéutica que comprende Savolitinib.

Se describe además en el presente documento un metabolito de Savolitinib, al que se hace referencia como "HMPL-504-M2".

5

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

Figura 1: Patrón XRPD de la Forma I sólida de Savolitinib.

Figura 2: Patrón XRPD de la Forma II sólida de Savolitinib.

Figura 3: Patrón XRPD de la Forma III sólida de Savolitinib.

Figura 4: Patrón XRPD de la Forma IV sólida de Savolitinib.

10

Figura 5: Interconversión de formas polimórficas de savolitinib con temperatura y actividad del agua (a_w)

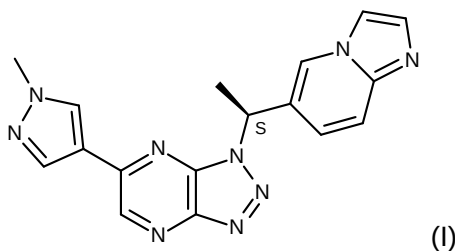
DESCRIPCIÓN DETALLADA

15

Muchas realizaciones se detallan a lo largo de la memoria descriptiva y serán evidentes para un lector experto en la técnica. La invención no debe interpretarse como limitada a ninguna realización particular.

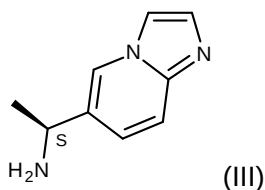
En una realización, se proporciona un proceso para la preparación de Savolitinib (I)

20



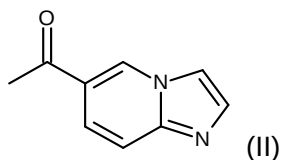
que comprende la preparación de (1S)-1-imidazo[1,2-a]piridin-6-iletanamina (III),

25



o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, que comprende las etapas de (i) transaminación enzimática asimétrica de 1-imidazo[1,2-a]piridin-6-iletanona (II),

30



35

en presencia de una enzima, un cofactor enzimático y una fuente de amina; y (ii) aislamiento de (1S)-1-imidazo[1,2-a]piridin-6-iletanamina (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

En una realización, en la etapa (i), la enzima es una amina transaminasa.

En una realización, en la etapa (i), la enzima es ATA-436.

En una realización, en la etapa (i), el cofactor enzimático es piridoxal fosfato.

En una realización, en la etapa (i), la fuente de amina se selecciona de clorhidrato de isopropilamina, S-alfametilbencilamina, 1,4-diaminobutano y 1,5-diaminopentano.

5 En una realización, en la etapa (i), la fuente de amina es una alquil amina.

En una realización, en la etapa (i), la fuente de amina es clorhidrato de isopropilamina.

En una realización, en la etapa (i), está presente un tampón.

En una realización, en la etapa (i), está presente un tampón a pH 10.

En una realización, en la etapa (i), está presente tampón de tetraborato sódico (pH 10).

10 En una realización, en la etapa (i), la enzima es ATA-436, el cofactor enzimático es piridoxal fosfato y la fuente de amina es clorhidrato de isopropilamina.

En una realización, en la etapa (i), la enzima es ATA-436, el cofactor enzimático es piridoxal fosfato, la fuente de amina es clorhidrato de isopropilamina y está presente un tampón de tetraborato sódico (pH 10).

15 En una realización, la etapa (i) se realiza a temperatura elevada.

En una realización, la etapa (i) se realiza a 44-54 °C.

En una realización, la etapa (i) se realiza a 49 °C.

En una realización, en la etapa (ii), (1S)-1-imidazo[1,2-a]piridin-6-iletanamina se aísla en forma de una sal farmacéuticamente aceptable de un disolvente alcohólico.

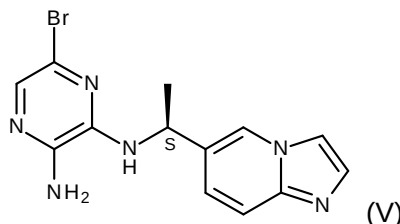
20 En una realización, en la etapa (ii), (1S)-1-imidazo[1,2-a]piridin-6-iletanamina se aísla en forma de una sal clorhidrato de un disolvente alcohólico.

En una realización, en la etapa (ii), (1S)-1-imidazo[1,2-a]piridin-6-iletanamina se aísla en forma de una sal clorhidrato de n-butanol.

25 En una realización, en la etapa (ii), (1S)-1-imidazo[1,2-a]piridin-6-iletanamina se aísla en forma de una sal diclorhidrato de n-butanol.

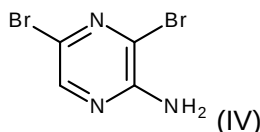
En una realización, también se proporciona un proceso para la preparación de Savolitinib, que comprende la preparación de 5-bromo-N3-[(1S)-1-imidazo[1,2-a]piridin-6-iletil]pirazin-2,3-diamina (V),

30



35 que comprende las etapas de (iii) neutralizar una sal farmacéuticamente aceptable de (1S)-1-imidazo[1,2-a]piridin-6-iletanamina (III) con un agente neutralizante; seguido de (iv) la

reacción de (1S)-1-imidazo[1,2-a]piridin-6-iletanamina (III) con 3,5-dibromopirazin-2-amina (IV),



en presencia de una base orgánica; y aislar 5-bromo-N3-[(1S)-1-imidazo[1,2-a]piridin-6-iletil]pirazin-2,3-diamina (V).

En una realización, en la etapa (iii), (1S)-1-imidazo[1,2-a]piridin-6-iletanamina (III) está presente en forma de una sal del ácido clorhídrico.

En una realización, en la etapa (iii), (1S)-1-imidazo[1,2-a]piridin-6-iletanamina (III) está presente en forma de una sal diclorhidrato.

En una realización, en la etapa (iii), el agente neutralizante se selecciona de amoniaco; una base con soporte sólido; hidróxidos de sodio, potasio, litio, cesio, magnesio o calcio; y alcóxidos de sodio, potasio, litio, cesio, magnesio o calcio.

En una realización, en la etapa (iii), el agente neutralizante se selecciona de amoniaco, Amberlite® IRA-67, hidróxido de sodio, metóxido de sodio, etóxido de sodio y un isopropóxido de sodio.

En una realización, la etapa (iii) se realiza en un disolvente adecuado seleccionado de diclorometano, metanol, etanol, isopropanol y N-metil-2-pirrolidona.

En una realización, la etapa (iii) se realiza en metanol, etanol, isopropanol o N-metil-2-pirrolidona, y el agente neutralizante se selecciona de una base con soporte sólido, hidróxido de sodio y un alcóxido de sodio.

En una realización, la etapa (iii) se realiza en diclorometano y el agente neutralizante es amoniaco.

En una realización, en la etapa (iv), la base orgánica se selecciona de trietilamina, 2,6-di-terc-butilpiridina, 1,5-diazabicyclo(4.3.0)non-5-eno, 1,8-diazabicycloundec-7-eno, dicitlohexilmetilamina y N,N-diisopropiletilamina.

En una realización, en la etapa (iv), la base orgánica es N,N-diisopropiletilamina.

En una realización, la etapa (iv) se realiza en un disolvente adecuado seleccionado de alcohol isoamílico y N-metil-2-pirrolidona.

En una realización, la etapa (iv) se realiza en un disolvente adecuado seleccionado de alcohol isoamílico y N-metil-2-pirrolidona y la base orgánica es N,N-diisopropiletilamina.

En una realización, la etapa (iv) se realiza en N-metil-2-pirrolidona y la base orgánica es N,N-diisopropiletilamina.

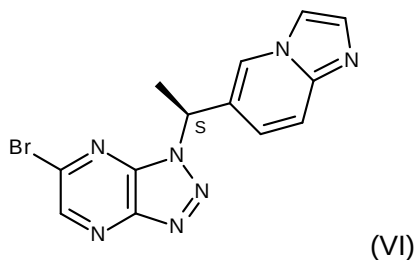
En una realización, la etapa (iv) se lleva a cabo sin realizar la etapa (iii).

En una realización, la etapa (iv) se realiza a temperatura elevada.

En una realización, la etapa (iv) se realiza a 115-125 °C.

En una realización, la etapa (iv) se realiza a 120 °C.

En una realización, también se proporciona un proceso para la preparación de Savolitinib, que comprende la preparación de 5-bromo-3-[(1S)-1-imidazo[1,2-a]piridin-6-iletil]triazolo[4,5-b]pirazina (VI),



o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, que comprende las etapas de (v) ciclación de 5-bromo-N3-[(1S)-1-imidazo[1,2-a]piridin-6-iletil]pirazin-2,3-diamina (V), en presencia de nitrito sódico en condiciones ácidas en un sistema acuoso; y (vi) aislar 5-bromo-3-[(1S)-1-imidazo[1,2-a]piridin-6-iletil]triazolo[4,5-b]pirazina (VI), o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

En una realización, en la etapa (v), las condiciones ácidas comprenden realizar la reacción en una mezcla de tolueno y agua en presencia de ácido acético o ácido clorhídrico.

En una realización, en la etapa (v), las condiciones ácidas comprenden realizar la reacción en una mezcla de 2-metiltetrahidrofurano y agua en presencia de ácido acético o ácido clorhídrico.

En una realización, en la etapa (v), las condiciones ácidas comprenden realizar la reacción en una mezcla de ácido acético y agua.

En una realización, la etapa (v) se realiza a temperatura reducida.

En una realización, la etapa (v) se realiza a 0-5 °C.

En una realización, la etapa (i) se realiza a 3-5 °C.

En una realización, la etapa (v) se realiza a 5 °C.

En una realización, en la etapa (vi), 5-bromo-3-[(1S)-1-imidazo[1,2-a]piridin-6-iletil]triazolo[4,5-b]pirazina (VI) se aísla en forma de una forma de sal farmacéuticamente aceptable de un disolvente orgánico.

En una realización, en la etapa (vi), 5-bromo-3-[(1S)-1-imidazo[1,2-a]piridin-6-iletil]triazolo[4,5-b]pirazina (VI) se aísla en forma de una forma de sal farmacéuticamente aceptable de un disolvente orgánico seleccionado de acetato de etilo, metanol, etanol e isopropanol.

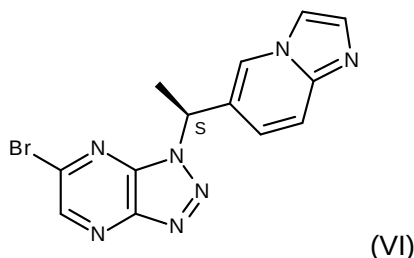
En una realización, en la etapa (vi), 5-bromo-3-[(1S)-1-imidazo[1,2-a]piridin-6-iletil]triazolo[4,5-b]pirazina (VI) se aísla en forma de una sal clorhidrato de acetato de etilo.

En una realización, la etapa (vi) se realiza a temperatura ambiente.

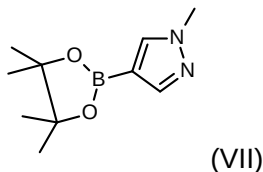
En una realización, la etapa (vi) se realiza a menos de 25 °C.

En una realización, la etapa (vi) se realiza a 15-25 °C.

En una realización, también se proporciona un proceso para la preparación de Savolitinib, que comprende las etapas de (vii) la reacción de 5-bromo-3-[(1S)-1-imidazo[1,2-a]piridin-6-iletil]triazolo[4,5-b]pirazina (VI), o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma,



con 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol (VII)



en presencia de un catalizador de paladio y una base adecuada;

(viii) tratar la 3-[(1S)-1-imidazo[1,2-a]piridin-6-iletil]-5-(1-metilpirazol-4-il)triazolo[4,5-b]pirazina en bruto con un eliminador de paladio;

(ix) aislar la 3-[(1S)-1-imidazo[1,2-a]piridin-6-iletil]-5-(1-metilpirazol-4-il)triazolo[4,5-b]pirazina en bruto después de la destilación azeotrópica; y

(x) aislar Savolitinib.

En una realización, la etapa (vii) comprende la reacción de una sal farmacéuticamente aceptable de 5-bromo-3-[(1S)-1-imidazo[1,2-a]piridin-6-iletil]triazolo[4,5-b]pirazina (VI).

En una realización, la etapa (vii) comprende la reacción de una sal clorhidrato de 5-bromo-3-[(1S)-1-imidazo[1,2-a]piridin-6-iletil]triazolo[4,5-b]pirazina (VI).

En una realización, en la etapa (vii), el catalizador de paladio es un catalizador de paladio homogéneo.

En una realización, en la etapa (vii), el catalizador de paladio se selecciona de:

$\text{Pd}(\text{AmPhos})_2\text{Cl}_2$ (Pd-132; diclorobis[di-terc-butil(4-dimetilaminofenil)fosfino]paladio (II));

$\text{PdCl}_2[\text{P}(t\text{Bu})(\text{Cy})_2]_2$ (Pd-166; bis(terc-butildicilcohexilfosfina)dicloropaladio (II));

$\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ ([1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II));

Na_2PdCl_4 con DtBPPS (3-(Di-terc-butilfosfonio)propano sulfonato);

$\text{Pd}(\text{OAc})_2$ con t-BuPPh₂;

$\text{Pd}(\text{OAc})_2$ con cataCXium® A (di(1-adametil)-*n*-butilfosfina); y

$\text{Pd}(\text{OAc})_2$ con *t*-Bu₂PMe.HBF₄.

En una realización, en la etapa (vii), el catalizador de paladio se selecciona de $\text{Pd}(\text{AmPhos})_2\text{Cl}_2$ (Pd-132; diclorobis[di-terc-butil(4-dimetilaminofenil)fosfino]paladio (II));

5 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ con *t*-BuPPh₂; y $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ con cataCXium® A (di(1-adametil)-*n*-butilfosfina).

En una realización, en la etapa (vii), el catalizador de paladio es $\text{Pd}(\text{AmPhos})_2\text{Cl}_2$ (Pd-132; diclorobis[di-terc-butil(4-dimetilaminofenil)fosfino]paladio (II)).

En una realización, en la etapa (vii), la base adecuada es una base inorgánica u orgánica.

10 En una realización, en la etapa (vii), la base adecuada se selecciona de K₃PO₄, K₂CO₃, KHCO₃, DIPEA, Cs₂CO₃ y Na₂CO₃.

En una realización, en la etapa (vii), la base adecuada se selecciona de DIPEA y K₂CO₃.

En una realización, en la etapa (vii), la base adecuada es K₂CO₃.

15 En una realización, en la etapa (vii), la reacción se realiza en un disolvente alcohólico adecuado o MeCN.

En una realización, en la etapa (vii), la reacción se realiza en un disolvente alcohólico adecuado seleccionado de un disolvente alcohólico secundario o terciario.

20 En una realización, en la etapa (vii), la reacción se realiza en un disolvente alcohólico adecuado seleccionado de *n*-BuOH, *t*-AmOH, IPA y *s*-BuOH.

En una realización, en la etapa (vii), la reacción se realiza en un disolvente alcohólico adecuado seleccionado de *t*-AmOH, IPA y *s*-BuOH.

En una realización, en la etapa (vii), la reacción se realiza en un disolvente alcohólico adecuado seleccionado de IPA y *s*-BuOH.

25 En una realización, en la etapa (vii), la reacción se realiza en un disolvente alcohólico adecuado que es *s*-BuOH.

En una realización, en la etapa (vii), el catalizador de paladio es $\text{Pd}(\text{AmPhos})_2\text{Cl}_2$ (Pd-132; diclorobis[di-terc-butil(4-dimetilaminofenil)fosfino]paladio (II)) y la base adecuada es K₂CO₃.

30 En una realización, en la etapa (vii), la reacción se realiza en un disolvente alcohólico adecuado que es *s*-BuOH, el catalizador de paladio es $\text{Pd}(\text{AmPhos})_2\text{Cl}_2$ (Pd-132; diclorobis[di-terc-butil(4-dimetilaminofenil)fosfino]paladio (II)) y la base adecuada es K₂CO₃.

En una realización, la etapa (vii) se realiza a temperatura elevada.

En una realización, la etapa (vii) se realiza a 50-70 °C.

35 En una realización, la etapa (vii) se realiza a 65 °C.

En una realización, en la etapa (viii), el eliminador de paladio se selecciona de un eliminador a base de sílice (por ejemplo, QuadraSil® (Johnson Matthey) o Sillabond Thiol

(Silicycle)), un eliminador a base de resina polimérica (por ejemplo, QuadraPure® (Johnson Matthey)), un eliminador a base de fibra (por ejemplo, Smopex® (Johnson Matthey)), L-cisteína y carbono activado.

5 En una realización, en la etapa (viii), el eliminador de paladio se selecciona de L-cisteína y carbono activado.

En una realización, en la etapa (viii), el eliminador de paladio es L-cisteína.

En una realización, la etapa (viii) se realiza a temperatura elevada.

En una realización, la etapa (viii) se realiza a 55-70 °C.

En una realización, la etapa (viii) se realiza a 65 °C.

10 En una realización, en la etapa (ix), la destilación azeotrópica se realiza en presencia de un disolvente seleccionado de etanol, isopropanol, s-butanol, alcohol isoamílico, metil etil cetona, tolueno, ciclohexano, anisol y acetonitrilo.

15 En una realización, en la etapa (ix), la destilación azeotrópica se realiza en presencia de un disolvente seleccionado de isopropanol, s-butanol, alcohol isoamílico, anisol y acetonitrilo.

En una realización, en la etapa (ix), la destilación azeotrópica se realiza en presencia de anisol.

En una realización, la etapa (ix) se realiza a temperatura elevada.

En una realización, la etapa (ix) se realiza a 65-120 °C.

20 En una realización, la etapa (ix) se realiza a 90-120 °C.

En una realización, en la etapa (x), Savolitinib se aísla de un disolvente alcohólico adecuado, opcionalmente en presencia de carbono activado.

25 En una realización, en la etapa (x), Savolitinib se aísla de un disolvente adecuado seleccionado de metanol, etanol e isopropanol, opcionalmente en presencia de carbono activado.

En una realización, en la etapa (x), Savolitinib se aísla de un disolvente adecuado seleccionado de metanol, etanol e isopropanol, opcionalmente en presencia de carbono activado y opcionalmente en presencia de agua como codisolvente.

30 En una realización, en la etapa (x), está presente el 1 %, 2 %, 3 %, 4 % o el 5 % de agua en volumen como codisolvente.

En una realización, en la etapa (x), Savolitinib se aísla de etanol en presencia de carbono activado.

En una realización, en la etapa (x), Savolitinib se aísla del 95:5 % v/v de etanol:agua en presencia de carbono activado.

35 En una realización, la etapa (x) se realiza a temperatura elevada.

En una realización, la etapa (x) se realiza a 60-75 °C.

En una realización, la etapa (x) se realiza a 70 °C.

La expresión "farmacéuticamente aceptable" se usa para especificar que un objeto (por ejemplo, una sal, forma de dosificación, diluyente o vehículo) es adecuado para su uso en pacientes. Se puede consultar una lista a modo de ejemplo de sales farmacéuticamente aceptables en *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use*, P. H. Stahl y C. G. Wermuth, editors, Weinheim/Zürich:Wiley-VCH/VHCA, 2002. Una sal farmacéuticamente aceptable adecuada del compuesto (III) o (VI) es, por ejemplo, una sal de adición de ácidos. Una sal de adición de ácidos se puede formar poniendo en contacto el compuesto con un ácido orgánico o inorgánico adecuado en condiciones conocidas por el experto. Una sal de adición de ácidos se puede formar, por ejemplo, usando un ácido inorgánico seleccionado de ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico. Una sal de adición de ácidos también se puede formar, por ejemplo, empleando un ácido orgánico seleccionado de ácido trifluoroacético, ácido cítrico, ácido maleico, ácido oxálico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido pirúvico, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico y ácido *para*-toluenosulfónico. Se ha de entender que puede ser posible formar sales con ácidos no específicamente enumerados anteriormente, y que, como resultado, la definición más amplia de "farmacéuticamente aceptable" no debe limitarse a solo sales formadas con los ácidos específicamente citados.

Los compuestos y sales que se describen en esta memoria descriptiva pueden existir en formas solvatadas y formas no solvatadas. Por ejemplo, una forma solvatada puede ser una forma hidratada, tal como un hemihidrato, un monohidrato, un hidrato, un trihidrato o una cantidad alternativa de los mismos. Esta memoria descriptiva incluye todas estas formas solvatadas y no solvatadas.

Los átomos de los compuestos y sales que se describen en esta memoria descriptiva pueden existir como sus isótopos. Esta memoria descriptiva incluye todos estos compuestos donde un átomo se reemplaza por uno o más de sus isótopos (por ejemplo, un compuesto donde uno o más átomos de carbono son un isótopo de carbono ^{11}C o ^{13}C , o donde uno o más átomos de hidrógeno son un isótopo ^2H o ^3H).

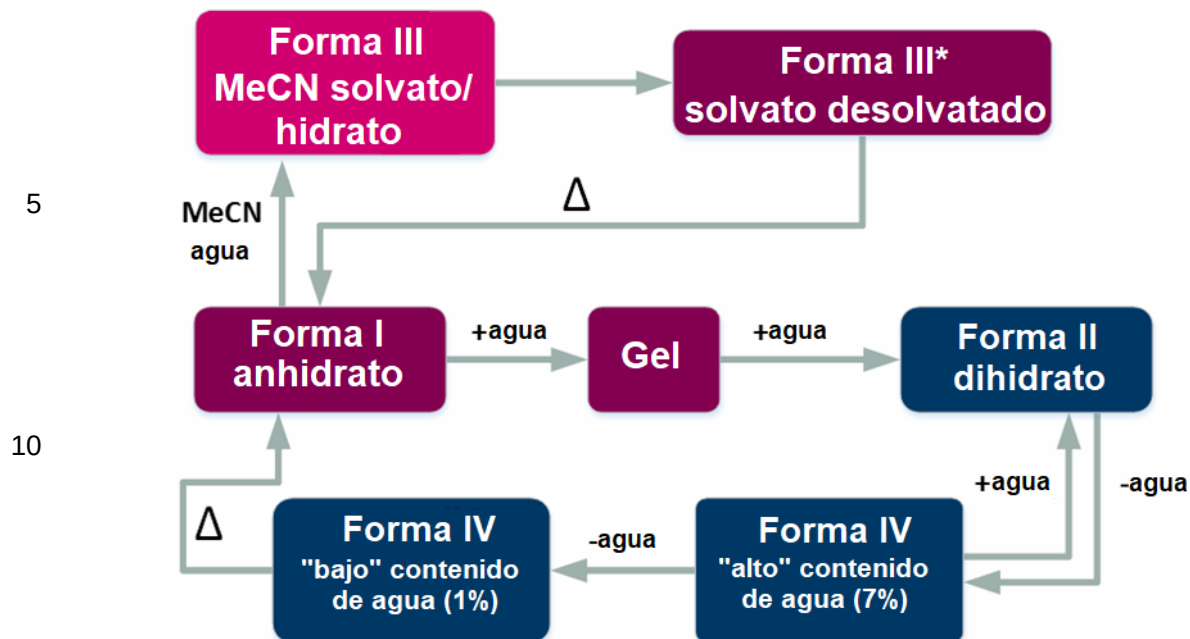
Savolitinib presenta propiedades cristalinas, y se caracterizan cuatro formas cristalinas en el presente documento: Forma I, Forma II, Forma III y Forma IV. Esta memoria descriptiva incluye cualquier forma cristalina o amorfa de Savolitinib, o una mezcla de dichas formas.

Es de conocimiento general que los materiales cristalinos se pueden caracterizar utilizando técnicas convencionales tales como difracción de polvo de rayos X (XRPD), calorimetría diferencial de barrido (DSC), análisis termogravimétrico (TGA), espectroscopía infrarroja por transformada de Fourier con reflectancia difusa (DRIFT), espectroscopía de infrarrojo cercano (NIR), espectroscopía de resonancia magnética nuclear en solución y/o estado sólido. El contenido de agua de dichos materiales cristalinos se puede determinar mediante el análisis de Karl Fischer.

Las formas cristalinas específicas descritas en el presente documento proporcionan patrones de XRPD sustancialmente iguales a los patrones de XRPD mostrados en las Figuras, y tienen los diversos valores de 2-theta como se muestra en las Tablas incluidas en el presente documento. Un experto en la técnica comprenderá que puede obtenerse un difractograma o patrón de XRPD que tiene uno o más errores de medición dependiendo de las condiciones de registro, tales como el equipo o la máquina usados. De manera similar, se sabe generalmente que las intensidades en un patrón de XRPD pueden fluctuar dependiendo de las condiciones de medición o la preparación de la muestra como resultado de una orientación preferida. Los expertos en la técnica de XRPD se darán cuenta además de que la intensidad relativa de los picos también se puede ver afectada, por ejemplo, por granos con un tamaño de más de 30 μm y razones de aspecto no unitarias. El experto entiende que la posición de las reflexiones se puede ver afectada por la altura precisa a la que se asienta la muestra en el difractómetro y también la calibración de cero del difractómetro. Puede que también tenga un pequeño efecto la planaridad de la superficie de la muestra.

Como resultado de estas consideraciones, los datos de patrones de difracción presentados no deben tomarse como valores absolutos (Jenkins, R y Snyder, R.L. *"Introduction to X-Ray Powder Diffractometry"* John Wiley & Sons 1996; Bunn, C.W. (1948), *"Chemical Crystallography"*, Clarendon Press, Londres; Klug, H. P. & Alexander, L. E. (1974), *"X-Ray Diffraction Procedures"*). Debe entenderse de forma correspondiente que las formas cristalinas incorporadas en el presente documento no están limitadas a aquellas que proporcionan patrones de XRPD que son idénticos al patrón de XRPD mostrado en las Figuras, y cualquier cristal que proporcione patrones de XRPD sustancialmente iguales a los mostrados en las Figuras está dentro del alcance de la realización correspondiente. Un experto en la técnica de XRPD puede juzgar la identidad sustancial de los patrones XRPD. Por lo general, un error de medición de un ángulo de difracción en un XRPD es de aproximadamente más o menos 0.2° 2-theta, y tal grado de error de medición se debe tener en cuenta cuando se considere el patrón de difracción de polvo de rayos X en las Figuras y cuando se lean los datos contenidos en las Tablas incluidas en el presente documento.

Savolitinib presenta propiedades cristalinas, y se caracterizan cuatro formas cristalinas en el presente documento. La interconversión de las formas polimórficas de Savolitinib con la temperatura y la actividad del agua (a_w) se muestra en la Figura 5, la Tabla 1 y el Esquema 3 a continuación:



ESQUEMA 3

TABLA 1

Actividad del agua (a_w)	≤ 0.7	0.7 – 0.8	≥ 0.8
Forma termodinámicamente estable	I	IV	II

En una realización, se proporciona una forma cristalina, Forma I, de Savolitinib, que tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X que comprende picos específicos a aproximadamente $2\text{-theta} = 13.6^\circ, 16.3^\circ, 18.6^\circ$ y 26.3° .

En una realización, se proporciona una forma cristalina, Forma I, de Savolitinib, que tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X que comprende picos específicos a aproximadamente $2\text{-theta} = 9.5^\circ, 11.3^\circ, 13.6^\circ, 15.3^\circ, 16.3^\circ, 18.6^\circ, 19.1^\circ, 22.4^\circ, 23.0^\circ$ y 26.3° .

En una realización, se proporciona una forma cristalina, Forma I, de Savolitinib, que tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X sustancialmente igual al patrón de difracción de polvo de rayos X mostrado en la figura 1.

En una realización, se proporciona una forma cristalina, Forma II, de Savolitinib, que tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X que comprende picos específicos a aproximadamente $2\text{-theta} = 9.1^\circ, 10.3^\circ, 12.4^\circ$ y 15.8° .

En una realización, se proporciona una forma cristalina, Forma II, de Savolitinib, que tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X que comprende picos específicos a aproximadamente $2\text{-theta} = 3.4^\circ, 6.8^\circ, 9.1^\circ, 10.3^\circ, 12.4^\circ, 13.7^\circ, 15.0^\circ, 15.8^\circ, 18.2^\circ$ y 25.3° .

En una realización, se proporciona una forma cristalina, Forma II, de Savolitinib, que tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X sustancialmente igual al patrón de difracción de polvo de rayos X mostrado en la figura 2.

En una realización, se proporciona una forma cristalina, Forma III, de Savolitinib, que
5 tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X que comprende picos específicos a aproximadamente $2\text{-theta} = 5.3^\circ, 10.6^\circ, 16.0^\circ$ y 18.5° .

En una realización, se proporciona una forma cristalina, Forma III, de Savolitinib, que tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X que comprende picos específicos a aproximadamente $2\text{-theta} = 5.3^\circ, 9.2^\circ, 10.6^\circ, 14.1^\circ, 16.0^\circ, 18.5^\circ, 20.3^\circ, 23.0^\circ, 24.2^\circ$ y 26.0° .

10 En una realización, se proporciona una forma cristalina, Forma III, de Savolitinib, que tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X sustancialmente igual al patrón de difracción de polvo de rayos X mostrado en la figura 3.

En una realización, se proporciona una forma cristalina, Forma IV, de Savolitinib, que tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X que comprende picos específicos a
15 aproximadamente $2\text{-theta} = 9.4^\circ, 12.4^\circ, 12.9^\circ$ y 24.4° .

En una realización, se proporciona una forma cristalina, Forma IV, de Savolitinib, que tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X que comprende picos específicos a aproximadamente $2\text{-theta} = 3.5^\circ, 9.4^\circ, 12.4^\circ, 12.9^\circ, 15.6^\circ, 16.4^\circ, 17.9^\circ, 20.9^\circ, 22.7^\circ$ y 24.4° .

En una realización, se proporciona una forma cristalina, Forma IV, de Savolitinib, que
20 tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X sustancialmente igual al patrón de difracción de polvo de rayos X mostrado en la figura 4.

En el contexto de los valores 2-theta de picos específicos dentro de los patrones de difracción de polvo de rayos X, el término "aproximadamente" se usa para referirse a aproximadamente más o menos $0.2^\circ 2\text{-theta}$.

25 Como resultado de su actividad como inhibidor de la cinasa c-Met, Savolitinib y formas cristalinas del mismo, son útiles en la terapia, por ejemplo, en el tratamiento de enfermedades o afecciones médicas mediadas, al menos en parte, por la cinasa c-Met, incluido el cáncer.

Cuando se menciona "cáncer", este incluye tanto cáncer no metastásico como cáncer metastásico, de modo que el tratamiento del cáncer conlleva el tratamiento tanto de los
30 tumores primarios como de las metástasis tumorales.

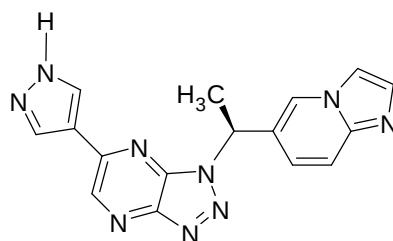
El término "terapia" tiene el significado normal de tratar una enfermedad para aliviar total o parcialmente uno, algunos o todos sus síntomas, o corregir o compensar la patología subyacente. El término "terapia" también incluye la "profilaxis" a menos que se indique específicamente lo contrario. Los términos "terapéutico" y "terapéuticamente" se deben
35 interpretar en consecuencia.

El término "profilaxis" pretende tener su significado normal e incluye profilaxis primaria para prevenir el desarrollo de la enfermedad y profilaxis secundaria mediante la cual la

enfermedad ya se ha desarrollado y el paciente está protegido temporal o permanentemente contra la exacerbación o el empeoramiento de la enfermedad o el desarrollo de nuevos síntomas asociados con la enfermedad.

El término "tratamiento" se usa como sinónimo de "terapia". De manera similar, el término "tratar" puede considerarse como "aplicar terapia" donde "terapia" es como se define en el presente documento.

En una realización, se proporciona un metabolito de Savolitinib, HMPL-504-M2, que tiene la siguiente estructura:



HMPL-504-M2

Savolitinib, preparado por los procesos descritos en el presente documento, puede usarse para proporcionar formulaciones, tales como comprimidos, para su uso como medicamentos para el tratamiento del cáncer. Las formulaciones adecuadas y los usos terapéuticos de los medicamentos preparados de este modo se describen en el documento WO 2011/079804, cuyo contenido se incorpora en la presente por referencia.

En una realización, se proporciona una composición farmacéutica que comprende Savolitinib en forma de comprimido, opcionalmente en forma de comprimido recubierto.

EJEMPLOS

Las diversas realizaciones se ilustran por los siguientes Ejemplos. La invención no ha de interpretarse como limitada a los Ejemplos.

Abreviaturas utilizadas:

CDI	Carbonildiimidazol
DCM	Diclorometano
DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina
DMSO	Sulfóxido de dimetilo
ESI	Ionización por electronebulización
HPLC	Cromatografía líquida de alta resolución
HRMS	Espectrometría de masas de alta resolución
iPrOH	Isopropanol
p.f.	Punto de fusión
NMP	<i>N</i> -metil-2-pirrolidona
RMN	Espectroscopía de resonancia magnética nuclear

Pd-132	Diclorobis[di-terc-butil(4-dimetilaminofenil)fosfino]paladio (II)
PTFE	Politetrafluoroetileno
Q-ToF	Tiempo de vuelo cuádruple
THF	Tetrahidrofurano

5 Los nombres IUPAC se generaron usando Biovia® Draw, versión 18.1.

Los datos de RMN se recogieron utilizando un espectrómetro Bruker Ultrashield AV3 de 400 MHz equipado con una sonda BBFO y que funcionaba con el software Topspin3.5p15.

Los datos de HRMS se recopilaron utilizando un espectrómetro de masas de alta definición Waters Synapt G2-Si con ionización ESI (+ve) y operado con MassLynx V4.1. La introducción de la muestra se realizó mediante un UPLC Waters Aquity H-Class equipado con una columna Waters BEH C18 (100x2.1 mm, 1.7 μ m).

Los datos de punto de fusión se recopilaron utilizando un calorímetro diferencial de barrido Mettler-Toledo equipado con un soporte de muestra chapado en oro de 30 μ l.

EJEMPLO 1

PREPARACIÓN DE (1S)-1-IMIDAZO[1,2-A]PIRIDIN-6-ILETANAMINA (III)

Se disuelven clorhidrato de isopropilamina (379.8 g; 3.97 mol), tetraborato sódico decahidrato (31.22 g; 0.08 mol) y piridoxal fosfato (0.7 g; 0.003 mol) en agua (2000 ml). El pH se ajusta a pH 10 usando NaOH acuoso. La enzima ATA-436 (5.94 g) se carga en el recipiente de reacción. Se carga 1-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)etanona (50 g; 0.30 mol), como una solución en DMSO (500 ml), en el recipiente de reacción. La mezcla de reacción se calienta a 44-54 °C durante 72 h.

Tras completarse la reacción, la mezcla se enfría y el pH se ajusta de pH 12.0 a 12.5 con NaOH acuoso. Se carga tierra de diatomeas (Celite®) (50 g) y después nBuOH (625 ml) en el recipiente de reacción y el contenido se agita durante aproximadamente 1 h. La mezcla se filtra y se lava con una mezcla de agua-DMSO-nBuOH (160 ml-40 ml-300 ml). El filtrado se diluye además con nBuOH (325 ml) y se carga KCl (350 g) en el recipiente, y el contenido se agita durante un mínimo de 40 min. La fase orgánica se elimina y se conserva; el producto acuoso se extrae de nuevo con más cantidad de nBuOH y la fase orgánica se conserva. Las fases orgánicas retenidas se combinan y se concentran al vacío con calentamiento (hasta 60 °C). La mezcla se enfría y después se filtra. El filtrado se trata con HCl en iPrOH (100 ml; 0.54 mol). La mezcla se filtra y se lava con nBuOH para proporcionar diclorhidrato de (1S)-1-imidazo[1,2-a]piridin-6-iletanamina en forma de un sólido.

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ = 9.17 (s, 1H), 9.11 (s, 3H), 8.49 (dd, J = 2.1, 0.6 Hz, 1H), 8.29 (dd, J = 9.4, 1.6 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.63 (s, 1H), 1.64 (d, J = 6.9 Hz, 3H); ¹³C RMN (DMSO-d₆, 126 MHz): δ = 138.9, 132.7, 128.6, 128.0, 123.8, 115.7, 112.4, 47.2, 19.4 ppm.

Las enzimas amina transaminasa (ATA) están disponibles en Codexis, Inc. (<https://www.codexis-estore.com>; 200 Penobscot Drive, Redwood City, CA 94063, Estados Unidos).

5 1-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)etanona (II) puede prepararse de acuerdo con los métodos descritos en *J. Med. Chem.* **2014**, 57, 7577 (S13-S14) y el documento WO2011079804, o como a continuación:

1-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)etanona

Se añadió N-metoxi-N-metil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida (200 kg) a un recipiente de reacción junto con THF (370 kg). La mezcla de reacción se enfrió a 5-15 °C. Una
10 solución de bromuro de metilmagnesio 3 M en metil-THF (780 kg) se añadió gota a gota a la mezcla de reacción, asegurándose al mismo tiempo de que la temperatura no excediera de 20 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó durante 8 horas a 10-20 °C. Después, la mezcla de reacción se inactivó con agua (10 volúmenes), mientras se aseguro que la temperatura no excediera de 30 °C, y después se agitó durante 2-3 horas más a 10-20 °C. El
15 pH de la mezcla de reacción se ajustó a pH 7-8 usando H₂SO₄ al 10 %, y después la mezcla se agitó durante 3-5 horas más a 10-20 °C. La mezcla de reacción se concentró en 19-20 veces su volumen original (temperatura <30 °C) y después se agitó durante 1-2 horas a 10-20 °C antes de filtrarse. La torta de filtro se lavó con agua y después se secó al vacío (50-60 °C durante 36-48 horas) para producir el producto.

20 *N-metoxi-N-metil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida*

Se añadió ácido imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico (155 kg) a un recipiente de reacción junto con acetonitrilo (1100 kg). Después, se añadió CDI (263 kg) y la mezcla se agitó durante 16 horas a 10-20 °C. Después, se añadió clorhidrato de N-metoximetanamina (121 kg) y la mezcla de reacción se agitó durante 24 horas a 5-12 °C. La mezcla de reacción se inactivó
25 con agua (2 volúmenes) mientras se aseguro que la temperatura no excediera de 20 °C. Después, la mezcla inactivada se concentró en 4-5 veces su volumen original y se extrajo con DCM (2 volúmenes; 5 veces). La capa orgánica se lavó con agua (2 volúmenes; 2 veces) antes de concentrarse en 1.5-2.5 veces su volumen original. Después, el residuo se diluyó con THF (2 volúmenes) para producir una solución del producto.

30 *Ácido imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico*

Se añadió ácido 6-aminopiridin-3-carboxílico (183 kg) a un recipiente de reacción junto con agua (366 kg) y la temperatura de la mezcla se ajustó a 75-80 °C. Se añadió gota a gota 2-cloroacetaldehído (solución acuosa al 40 %; 320 kg) y la mezcla se agitó a 75-80 °C durante 4 horas. Después, la temperatura se ajustó a 45-55 °C y se añadió gota a gota acetona (8
35 volúmenes). Después, la mezcla se agitó a 45-55 °C durante 2-3 horas antes de enfriarse a -10 °C y se agitó a esta temperatura durante 18-24 horas. Después, la mezcla de reacción se

filtró y la torta de filtro se aclaró con acetona y después se secó al vacío (55-60 °C) para producir el producto.

EJEMPLO 2

PREPARACIÓN DE 5-BROMO-N3-[(1S)-1-IMIDAZO[1,2-A]PIRIDIN-6-ILETIL]PIRAZIN-2,3-DIAMINA (V)

5

Se suspende diclorhidrato de (1S)-1-imidazo[1,2-a]piridin-6-iletanamina (70 g, 0.281 mol) en DCM (263 ml), se enfría a 10 °C, y se trata con una solución acuosa al 28 % de NH₃ (76 ml) y agua (259 ml). La reacción se agita a 20 °C durante 30 min a 1 h. Después, la mezcla se deja en reposo, la fase orgánica se separa y se conserva, y la fase acuosa se extrae 4 veces con una mezcla de DCM-iPrOH (441 ml-41 ml) Las fases orgánicas resultantes se combinan y se concentran al vacío para producir (1S)-1-imidazo[1,2-a]piridin-6-iletanamina.

10

Se añaden NMP (89 ml), 3,5-dibromopirazin-2-amina (91.02 g, 0.3599 mol) y DIPEA (96.1 ml, 0.551 mol) a la (1S)-1-imidazo[1,2-a]piridin-6-iletanamina, y la mezcla se calienta a 120 °C durante 20-48 h. Tras completarse la reacción, la mezcla se enfría a 80 °C, se diluye con más cantidad de NMP (89 ml) y la temperatura se mantiene a 80 °C. Después, la mezcla se carga en agua (888 ml, 20°C). La suspensión resultante se agita a 20 °C durante 2 h y después se filtra, y la torta de filtro se lava con agua (89 ml). La torta de filtro se arrastra seca al vacío durante 30 min. Después, la torta de filtro se trata con metanol (222 ml) y se agita a 65-70 °C durante 1 h. La mezcla se mantiene a 20 °C durante 1 h, se filtra, y la torta de filtro se lava 3 veces con más cantidad de metanol (44.4 ml). La torta de filtro se seca a peso constante al vacío para producir 5-bromo-N3-[(1S)-1-imidazo[1,2-a]piridin-6-iletil]pirazin-2,3-diamina en forma de un sólido.

15

20

p.f. 192.8 – 206.1 °C; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 8.49 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.56 (m, 2H), 7.28 (dd, J = 1.2, 9.3 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.89 (d a, J = 6.9 Hz, 1H), 6.31 (s, 2H), 5.11 (quintuplete, J = 6.8 Hz, 1H), 1.55 (d, J = 6.9 Hz, 3H); ¹³C RMN (DMSO-d₆, 101 MHz): δ = 143.9, 143.1, 141.8, 133.2, 128.3, 127.9, 124.2, 123.7, 121.6, 116.6, 113.2, 47.4, 21.7 ppm; HRMS (ESI/Q-ToF) m/z: [M+H]⁺ Calculado para C₁₇H₂₀ON₅ 333.0458; Observado 333.0459.

25

La 3,5-dibromopirazin-2-amina (IV) está comercialmente disponible.

EJEMPLO 3

PREPARACIÓN DE 5-BROMO-3-[(1S)-1-IMIDAZO[1,2-A]PIRIDIN-6-ILETIL]TRIAZOLO[4,5-B]PIRAZINA (VI)

30

Una solución de nitrito sódico (11.3 g, 163.3 mmol) en agua (90 ml) se prepara y se añade gota a gota a una solución en agitación de 5-bromo-N3-[(1S)-1-imidazo[1,2-a]piridin-6-iletil]pirazin-2,3-diamina (45.0 g, 126 mmol) en agua (135 ml) y ácido acético (86.4 ml) a aproximadamente 5 °C. La reacción se agita a aproximadamente 5 °C durante un mínimo de 4 h.

35

Tras completarse la reacción, la solución se carga con 2-metiltetrahidrofurano (450.0 ml) y la mezcla se agita durante 30 min. La mezcla se deja en reposo durante 30 min y después la fase orgánica se extrae y se conserva. Después, el extracto acuoso se carga con 2-metiltetrahidrofurano (225.0 ml) y la mezcla se agita durante 30 min. La mezcla se deja en
 5 reposo durante 30 min y después la fase orgánica se extrae y se conserva. Los extractos de fase orgánica combinados se agitan con tierra de diatomeas (Celite®) (9 g) y cloruro sódico acuoso al 20 % p/p (225.0 ml). El Celite® se elimina por filtración, y los filtrados se separan en fases, y el extracto de fase orgánica se conserva. El extracto de fase acuosa se carga con 2-metiltetrahidrofurano (180.0 ml) y la mezcla se agita durante 30 min, y después la fase
 10 orgánica se extrae y se conserva. Los extractos de fase orgánica combinados se tratan con HCl 1.0 M en acetato de etilo (151.0 ml), manteniendo la temperatura por debajo de 25 °C. La mezcla se agita durante un mínimo de 4 h. La suspensión resultante se filtra, lavándose con 2-metiltetrahidrofurano (360.0 ml). La torta de filtro se seca al vacío a temperatura ambiente a un peso constante para dar clorhidrato de 5-bromo-3-[(1S)-1-imidazo[1,2-a]piridin-6-
 15 iletil]triazolo[4,5-b]pirazina en forma de un sólido.

p.f. 163.9 – 169.6 °C; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 9.07 - 9.04 (m, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.34 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.07 (dd, J = 1.6, 9.5 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 6.64 (c, J = 7.0 Hz, 1H), 2.17 (d, J = 7.1 Hz, 3H); ¹³C RMN (DMSO-d₆, 101 MHz): δ = 147.6, 146.0, 140.7, 139.0, 138.0, 132.4, 129.0, 127.2, 123.7, 115.8, 112.8, 55.0,
 20 20.0 ppm; HRMS (ESI/Q-ToF) m/z: [M+H-N₂]⁺ Calculado para C₁₃H₁₃BrN₅ 318.0349; Observado 318.0200.

EJEMPLO 4

PREPARACIÓN DE 1-METIL-4-(4,4,5,5-TETRAMETIL-1,3,2-DIOXABOROLAN-2-IL)PIRAZOL

(VII)

25 Una mezcla de 4-Bromo-1-metil-1H-pirazol (108 kg, 670.8 mol), borato de tri-isopropilo (158 kg, 838.5 mol), THF (807 l) y tolueno (630 l) se agitan en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agita y se enfría de -75 a -65 °C antes de añadir n-butil litio 2.5 M en hexano (411 l, 279 kg, 1026.3 mol). Después de agitar durante 1 a 1.5 h, la mezcla se trata con pinacol (113 kg, 959.2 mol) y se deja calentar en el ambiente. La reacción se agita a temperatura
 30 ambiente durante 1-2 h.

Tras la finalización de la reacción, se añade lentamente ácido acético acuoso al 15 % (aproximadamente 432 kg) de 10 a 20 °C para ajustar la mezcla a pH 7-8. Después, la mezcla se agita durante 15 a 30 min y después se deja en reposo durante 15 a 30 min. La fase acuosa se separa y la fase orgánica se conserva. El extracto de fase acuosa se trata con 2-
 35 metiltetrahidrofurano (1026 kg) y la mezcla se agita durante 15 a 30 min y después se deja en reposo durante 15 a 30 min. La fase orgánica se extrae, se combina con la fase orgánica de reacción y se concentra al vacío en 3-4 volúmenes, manteniendo la temperatura a ≤50 °C. La

mezcla se enfría a 20-30 °C y se filtra, lavando con 2-metiltetrahidrofurano (126 kg). Después, el filtrado se trata con heptano (1026 kg) y la mezcla resultante se concentra al vacío en 3-4 volúmenes, manteniendo la temperatura a ≤50°C. La mezcla concentrada se enfría a 20-30 °C y después se trata con heptano (1026 kg). La mezcla resultante se concentra al vacío en 2-3 volúmenes, manteniendo la temperatura a ≤50°C. La mezcla concentrada resultante se enfría de -15 a -5 °C, y se agita de -15 a -5 °C durante 1 a 2 h. Después, la mezcla se filtra, y la torta de filtro se lava con heptano enfriado previamente (-15 a -5 °C) (216 kg). La torta filtrada se seca a 35-45 °C al vacío, para dar 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol.

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ = 7.88 (s, 1H), 7.53 – 7.60 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 1.23 (s, 12H); ¹³C RMN (DMSO-d₆, 126 MHz): δ = 144.5, 137.5, 105.8, 82.8, 38.1, 24.6 ppm.

El 4-bromo-1-metil-1H-pirazol está comercialmente disponible.

EJEMPLO 5

PREPARACIÓN DE LA 3-[(1S)-1-IMIDAZO[1,2-A]PIRIDIN-6-ILETIL]-5-(1-METILPIRAZOL-4-IL)TRIAZOLO[4,5-B]PIRAZINA EN BRUTO (IA)

A una presión de nitrógeno positiva, una mezcla de clorhidrato de 5-bromo-3-[(1S)-1-imidazo[1,2-a]piridin-6-iletíl]triazolo[4,5-b]pirazina (35 g, 85.5 mmol), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (23.8 g, 111 mmol), carbonato potásico (29.6 g, 214 mmol), agua (263 ml) y butan-2-ol (438 ml) se agita durante 5 min. Después, la mezcla se calienta a 30 °C y se trata con catalizador Pd-132 (0.61 g, 0.86 mmol). Después, la mezcla se agita a 65 °C durante 2 h.

Tras la finalización, la mezcla bifásica resultante se ajusta a 55 °C y se agita con L-cisteína (7.77 g, 64.1 mmol), después se agita a 65 °C durante 6 h. Después, la agitación se detiene y la mezcla se deja reposar. La fase acuosa se elimina y la fase orgánica se trata con una solución al 14 % p/p de cloruro sódico (35.0 ml). La mezcla resultante se agita a 65 °C durante 30 min, después la agitación se detiene y la mezcla se deja reposar. La fase acuosa se elimina y la fase orgánica se conserva.

La fase orgánica se diluye con anisol (140 ml) y se agita a 65 °C. La mezcla se filtra. El filtrado se trata con agua (35 ml) y la mezcla resultante se agita a 65 °C durante 30 min. Después, la agitación se detiene y la mezcla se deja reposar. La fase acuosa se elimina y la fase orgánica se seca azeotrópicamente a través de destilación a presión atmosférica. La mezcla se concentra a aproximadamente 8 volúmenes relativos. La temperatura se ajusta a 90 °C y se añade más cantidad de anisol (278 ml). Después, la mezcla se agita y se seca azeotrópicamente por destilación, con la mezcla concentrada a aproximadamente 10 volúmenes relativos. La mezcla se ajusta a 85 °C y se añaden cristales de semilla de 3-[(1S)-1-imidazo[1,2-a]piridin-6-iletíl]-5-(1-metilpirazol-4-il)triazolo[4,5-b]pirazina (0.07 g, 0.2 mmol). La mezcla se agita durante 1 h, después se enfría a 0 °C, con agitación, durante 8 h. La mezcla se agita durante 2 h más a 0 °C antes de filtrar la mezcla. La torta de filtro se lava dos

veces con buan-2-ol enfriado previamente (<5 °C) (35 ml) y después se seca al vacío a 40 °C para dar la 3-[(1S)-1-imidazo[1,2-a]piridin-6-iletíl]-5-(1-metilpirazol-4-il)triazolo[4,5-b]pirazina en bruto en forma de un sólido de color beige/rojo.

EJEMPLO 6

5 PREPARACIÓN DE 3-[(1S)-1-IMIDAZO[1,2-A]PIRIDIN-6-ILETIL]-5-(1-METILPIRAZOL-4-IL)TRIAZOLO[4,5-B]PIRAZINA (I)

Una mezcla de 3-[(1S)-1-imidazo[1,2-a]piridin-6-iletíl]-5-(1-metilpirazol-4-il)triazolo[4,5-b]pirazina en bruto (108 g, 0.31 mol), carbono activado (10.7 g), etanol (2850 ml) y agua (150 ml) se agita al menos a 76 °C durante 2 h. El carbono activado se elimina a través de
10 filtración a >70 °C, lavando con etanol (229 ml) y agua (11.8 ml).

Después, el filtrado resultante se agita a 75 °C para conseguir la disolución completa del sólido. La solución resultante se enfría a 62 °C a una velocidad de 0.1 °C/min. La solución se carga con semilla de 3-[(1S)-1-imidazo[1,2-a]piridin-6-iletíl]-5-(1-metilpirazol-4-il)triazolo[4,5-b]pirazina (5.36 g, 0.02 mol).

15 Un molino húmedo de tipo[†] IKA® (o dispositivo mecánicamente comparable) se configura con la disposición 6F + 2P y se establece a una velocidad de punta de 23 m/s con la camisa del molino húmedo calentada para garantizar que la salida del molino húmedo sea de 65 °C antes del inicio de la molienda.

La mezcla resultante se pasa a través del molino húmedo durante 75-80 pases
20 teóricos y después se agita a 62 °C durante 6 h. Después, la mezcla se enfría a 0 °C a una velocidad de 0.1 °C/min y después se agita durante 2 h a 0 °C. Después, la mezcla se calienta a 65 °C a una velocidad de 0.35 °C/min, y después se agita durante 30 min a 65 °C. Después, la mezcla se enfría a 0 °C a una velocidad de 0.14 °C/min, y después se agita durante 3 h a 0 °C. Después, la mezcla se calienta a 65 °C a una velocidad de 0.35 °C/min y después se
25 agita durante 30 min a 65 °C. Después, la mezcla se enfría a 0 °C a una velocidad de 0.14 °C/min y después se agita durante 3 h a 0 °C.

El molino húmedo se configura con la disposición 6F + 2P y se establece a una velocidad de punta de 20.5 m/s con la refrigeración de la camisa del molino húmedo activada para enfriar el molino a 0 °C antes del inicio de la molienda.

30 La mezcla se pasa a través del molino húmedo durante 80-90 pases teóricos a 0 °C. Después, la mezcla se calienta a 65 °C a una velocidad de 0.35 °C/min, y después se agita durante 30 min a 65 °C. Después, la mezcla se enfría a 0 °C a una velocidad de 0.14 °C/min, y después se agita durante 3 h a 0 °C. Después, la mezcla se calienta a 65 °C a una velocidad de 0.35 °C/min, y después se agita durante 30 min a 65 °C. Después, la mezcla se enfría a
35 0 °C a una velocidad de 0.14 °C/min, y después se agita durante 3-5 h a 0 °C.

Después, la mezcla se filtra, y la torta húmeda se lava con etanol enfriado previamente (<5 °C) (214 ml). La torta se seca a peso constante en un horno de vacío a 45-55 °C para dar

3-[(1S)-1-imidazo[1,2-a]piridin-6-iletíl]-5-(1-metilpirazol-4-il)triazolo[4,5-b]pirazina en forma de un sólido de color blanquecino. El material se disgrega a través de un tamiz de 2 mm.

p.f. 205.9 – 208.8 °C; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 9.19 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.62 - 7.55 (m, 2H), 7.42 (dd, J = 1.7, 9.4 Hz, 1H), 6.45 (c, J = 7.1 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 2.22 (d, J = 7.1 Hz, 3H); ¹³C RMN (DMSO-d₆, 101 MHz): δ = 147.9, 147.2, 143.9, 141.9, 138.5, 137.4, 133.7, 131.6, 125.4, 124.3, 123.9, 119.4, 117.1, 113.8, 55.5, 40.1, 39.1, 19.6 ppm; HRMS (ESI/Q-ToF) m/z: [M+H-N₂]⁺ Calculado para C₁₇H₁₆N₇ 318.1462; Observado 318.1486.

[†]IKA® England Limited, Pure Offices, Suite 1 Fountain House, John Smith Drive, Oxford Business Park, Oxford, OX4 2JY, INGLATERRA

CARACTERIZACIÓN DE FORMAS CRISTALINAS DE SAVOLITINIB

Savolitinib presenta propiedades cristalinas, y en el presente documento se caracterizan cuatro formas cristalinas (Formas I-IV).

El material de **Forma I** se generó de acuerdo con los métodos descritos en el Ejemplo 6 anterior.

Las **Formas II-IV** se generaron como se describe a continuación, utilizando una o más de las siguientes técnicas:

Ciclado de temperatura

En una suspensión de 3-[(1S)-1-imidazo[1,2-a]piridin-6-iletíl]-5-(1-metilpirazol-4-il)triazolo[4,5-b]pirazina, se realizaron de ocho a diez ciclos del siguiente programa de temperatura usando la estación de cristalización Clarity (disponible en www.electrothermal.com):

- Calor de 20 °C a 60-80 °C a 1 °C/min
- Enfriamiento a 20 °C a 1 °C/min
- Velocidad de agitación – 600 rpm

SONICACIÓN

Se añadió 3-[(1S)-1-imidazo[1,2-a]piridin-6-iletíl]-5-(1-metilpirazol-4-il)triazolo[4,5-b]pirazina suficiente a un disolvente seleccionado hasta que quedaron sólidos sin disolver en exceso. Después, la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante una noche y se filtró a través de un filtro de jeringa de PTFE de 0.2 µm. El filtrado se sometió a sonicación al 70 % de intensidad usando un procesador ultrasónico Cole-Parmer® 130W (disponible en www.coleparmer.com) usando un programa pulsado. En casos en los que no precipitaron sólidos a temperatura ambiente, la muestra se almacenó a 4 °C durante 18 horas. Si todavía no estaba presente el precipitado, las muestras se expusieron a técnicas de evaporación lenta o rápida, dependiendo del punto de ebullición del disolvente utilizado. Cuando se usaron disolventes en los que el compuesto mostró una solubilidad inadecuada, se prepararon

suspensiones o pastas y se sometieron a sonicación usando el mismo método. Todos los sólidos recuperados se analizaron usando XRPD.

PRECIPITACIÓN DE CHOQUE

Se prepararon soluciones de 3-[(1S)-1-imidazo[1,2-a]piridin-6-iletíl]-5-(1-metilpirazol-4-il)triazolo[4,5-b]pirazina en diversos disolventes y se filtraron a través de un filtro de PTFE de 0.2 µm. Se añadieron alícuotas (400 µl a 1000 µl) de las soluciones saturadas preparadas al antidisolvente apropiado (10 volúmenes) a temperatura ambiente. Los experimentos que formaron sólidos inmediatamente se filtraron lo antes posible y se secaron al aire antes del análisis. Los experimentos que no precipitaron se almacenaron a 4 °C durante 2 días.

EXPERIMENTOS DE SUSPENSIÓN

Se añadió 3-[(1S)-1-imidazo[1,2-a]piridin-6-iletíl]-5-(1-metilpirazol-4-il)triazolo[4,5-b]pirazina suficiente a un disolvente dado hasta que quedaron sólidos sin disolver a la temperatura deseada (5 o 50 °C). El vial se selló y la suspensión se mantuvo a la temperatura seleccionada y se agitó mediante agitación magnética durante 6-9 días. Los sólidos se aislaron por filtración/centrifugación y se secaron al aire antes del análisis por XRPD.

ENFRIAMIENTO LENTO

Se añadió 3-[(1S)-1-imidazo[1,2-a]piridin-6-iletíl]-5-(1-metilpirazol-4-il)triazolo[4,5-b]pirazina suficiente a un disolvente dado hasta que quedaron sólidos sin disolver a 3 °C al punto de ebullición del disolvente. La suspensión caliente se filtró a través de un filtro de jeringa de PTFE precalentado (50 °C) de 0.2 µm en un vial de HPLC precalentado (punto de ebullición de disolvente a -3 °C) en la estación Clarity (disponible en www.electrothermal.com). Las soluciones se enfriaron a 0.1 °C/min hasta una temperatura final de -10 °C. Los experimentos que precipitaron sólidos se filtraron inmediatamente y se secaron al aire antes del análisis.

EVAPORACIÓN RÁPIDA

Una solución rápida de 3-[(1S)-1-imidazo[1,2-a]piridin-6-iletíl]-5-(1-metilpirazol-4-il)triazolo[4,5-b]pirazina se preparó en cada disolvente y se filtró a través de un filtro de PTFE de 0.2 µm. La solución filtrada se evaporó en una campana extractora a temperatura ambiente en un vial tapado en una corriente de nitrógeno. Los sólidos resultantes se analizaron por XRPD.

El material de **Forma II** se observó a partir de experimentos que emplearon ciclos de temperatura y métodos de sonicación usando tetrahidrofurano:agua (67:33 % v/v) y precipitación de choque de 1,2 propanodiol usando agua como antidisolvente. En todos los casos, fue necesario un secado muy limitado del sólido recuperado para evitar la conversión en la Forma IV.

El material de **Forma III** se generó a partir de técnicas experimentales de ciclado por temperatura, suspensión en alta y baja temperatura, enfriamiento lento y sonicación usando la mezcla de disolventes acetonitrilo:agua (87:13 % v/v).

El material de **Forma IV** se recuperó de la evaporación lenta y de los experimentos de suspensión tanto de alta como baja temperatura en tetrahidrofurano:agua (67:33 % v/v); ciclos de temperatura y sonicación en presencia de agua; o liofilización o evaporación rápida del dioxano:agua (18 % v/v).

Las trazas de XRPD se recogieron utilizando un difractómetro Panalytical Xpert Pro equipado con un tubo de rayos X de Cu y un sistema detector Pixcel. Las muestras isotérmicas se analizaron en modo de transmisión y se mantuvieron entre películas de polietileno de baja densidad. Se usó el programa XRPD predeterminado (intervalo 3-40°2 θ , tamaño de paso 0.013°, tiempo de recuento 99 s, ~22 min de tiempo de ejecución).

Los datos de XRPD para cada una de las Formas I-IV se proporcionan en la Tabla 2 a continuación.

15

TABLA 2

20

25

30

35

Posiciones pico de la Forma I (2 θ (°))	Posiciones pico de la Forma II (2 θ (°))	Posiciones pico de la Forma III (2 θ (°))	Posiciones pico de la Forma IV (2 θ (°))
7.645	3.386	5.276	3.522
9.503	6.830	9.191	7.113
11.281	9.059	10.627	9.428
13.643	10.282	14.105	12.385
15.336	12.379	15.996	12.872
16.344	13.743	18.499	15.609
18.624	14.985	19.266	16.422
19.076	15.765	20.277	17.927
20.744	17.215	20.985	18.644
21.118	18.229	21.408	20.912
21.683	19.186	22.980	21.602
21.864	20.513	24.212	21.837
22.401	20.501	25.411	22.726
22.978	21.006	25.970	24.400
23.806	21.728	26.505	25.967
23.964	21.538	27.620	27.917
24.484	22.208	28.659	28.878
25.456	22.733	30.127	32.684
25.735	23.788	31.625	

	26.304	24.203	34.350	
	27.236	24.538		
	27.639	25.274		
	28.159	25.742		
5	28.779	26.689		
	29.502	27.228		
	30.169	27.316		
	30.378	28.022		
	30.656	29.333		
10	30.989	29.716		
	31.184	30.557		
	31.559	31.784		
	31.598	32.316		
	32.276	33.266		
15	32.557	34.364		
	33.340			
	33.843			
	34.544			
	34.999			
20	35.521			
	35.703			
	36.040			
	36.920			
25	37.777			
	38.050			
	38.218			
	38.723			
	38.957			

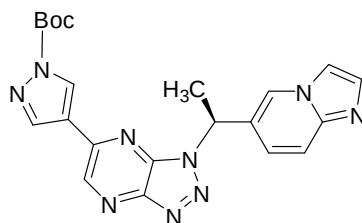
30

PREPARACIÓN DE HMPL-504-M2ETAPA A

PREPARACIÓN DE (S)-4-(1-(1-(IMIDAZO[1,2-A]PIRIDIN-6-IL)ETIL)-1H-[1,2,3]TRIAZOLO[4,5-B]PIRAZIN-6-IL)-1H-PIRAZOL-1-CARBOXILATO DE TERC-BUTILO (BOC-HMPL-504-M2)

35

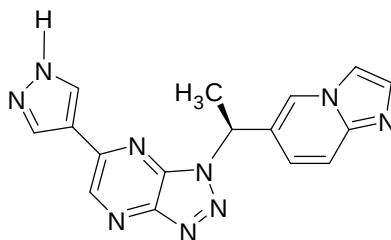
30

**Boc-HMPL-504-M2**

En un matraz de fondo redondo de tres bocas equipado con un agitador mecánico, controlador de la temperatura y un burbujeador de nitrógeno, se añadieron 50.0 g de 5-bromo-3-[(1S)-1-imidazo[1,2-a]piridin-6-ilet]triazolo[4,5-b]pirazina (VI) (ensayo de potencia 70 %, 0.15 mol), 67.2 g (0.23 mol, 1.5 eq) de éster de 1-Boc-4-bromo-1H-pirazolborato, 47.7 g Na_2CO_3 (0.45 mol, 3 eq), 500 mL de dioxano y 50 mL de agua. Se burbujeó nitrógeno gaseoso en la parte inferior de la solución para reemplazar el aire durante 15 minutos, a continuación se añadieron 7.7 g de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (0.07 eq) y todo el proceso se protegió con nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó hasta un reflujo moderado (de 90 a 95 °C) y se mantuvo a esta temperatura durante más de 4 horas hasta que LC-MS (o HPLC) mostró que la reacción había finalizado. La mezcla de reacción se enfrió hasta 50 °C y se filtró a través de un lecho de Celite. El filtrado se concentró a presión reducida. Se añadió DMC (800 mL) al residuo y la fase orgánica se separó y se lavó con agua (200 mL x 3). La fase orgánica se concentró hasta 200 mL que se utilizaron a continuación en la siguiente etapa directamente.

ETAPA B

PREPARACIÓN DE (S)-1-(1-(IMIDAZO[1,2-A]PIRIDIN-6-IL)ETIL)-6-(1H-PIRAZOL-4-IL)-1H-[1,2,3]TRIAZOLO[4,5-B]PIRAZINA (HMPL-504-M2)

**HMPL-504-M2**

Al residuo obtenido en la Etapa A anterior, se añadieron 200 mL de diclorometano, seguidos de una solución de HCl concentrada (50 mL). La solución se agitó durante 4 h y se monitorizó mediante LC-MS. Cuando la reacción hubo finalizado, se eliminó el disolvente. Al residuo se añadió una solución de NaOH diluida para obtener un pH final de 7~8. El sólido formado se recogió por filtración y el producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 18 g de un sólido amarillo claro con una pureza quiral del 100 % e.e. La pureza química del producto fue del 99.03 % (HPLC, a 254 nm). El

rendimiento fue del 38 % para la etapa de acoplamiento cruzado de Suzuki y el paso de desprotección combinados.

¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 13.43 (s, a, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.52 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 7.35 (dd, J = 9.4, 1.5 Hz, 1H), 6.39 (c, J = 7.0 Hz, 1H), 2.15 (d, J = 7.1 Hz, 4H).

¹³C RMN (DMSO-d₆, 100 MHz): δ 148.77, 147.56, 144.28, 142.64, 138.91, 137.78, 134.15, 129.98, 125.92, 124.69, 124.33, 119.26, 117.52, 114.17, 55.87, 19.98.

LC-MS: Calc. para C₁₆H₁₃N₉ (M + H) 332.33, observada 332.30.

PREPARACIÓN DE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA DE SAVOLITINIB

A continuación, se muestra en la Tabla 3 una composición de ejemplo de un comprimido recubierto con película de savolitinib.

TABLA 3

Componentes	Cantidad % p de comprimido recubierto
Núcleo del comprimido	
Savolitinib	30-45
Manitol	20-40
Celulosa microcristalina	20-40
Hidroxipropilcelulosa poco sustituida	3-6
Estearato de magnesio	0.5-2.5
Peso del núcleo del comprimido	95-98
Recubrimiento del comprimido	
Hidroxipropilmetilcelulosa	3
Dióxido de titanio	1
Polietilenglicol 400	0.6
Óxido de hierro amarillo	0.1
Óxido de hierro rojo	0.0004
Óxido de hierro negro	0.0004
Agua purificada	cs
Peso del comprimido recubierto nominal	100

Los comprimidos recubiertos con película de savolitinib se producen utilizando técnicas de mezcla, granulación en seco, compresión y recubrimiento con película conocidas por los expertos en la técnica. El proceso de producción comprende las siguientes etapas:

1. Se añaden los siguientes ingredientes a un mezclador por difusión adecuado: savolitinib, manitol, celulosa microcristalina e hidroxipropilcelulosa poco sustituida. A continuación, se mezclan los ingredientes.

2. Se añade estearato de magnesio intragranular a los polvos y se mezcla antes
5 de la compactación con rodillo.

3. Se producen cintas mediante la compactación con rodillos de la mezcla lubricada. Posteriormente, las cintas se muelen en gránulos haciendo pasar las cintas a través de un molino adecuado.

4. Los gránulos se mezclan con estearato de magnesio extragranular utilizando
10 un mezclador por difusión adecuado.

5. Los gránulos lubricados se comprimen en núcleos de comprimidos utilizando una prensa de comprimidos adecuada.

6. Se prepara la suspensión del recubrimiento en película y los núcleos de los comprimidos se recubren con una película de recubrimiento amarilla, que se aplica a los
15 núcleos de comprimidos utilizando un proceso de recubrimiento con película convencional.

7. Los comprimidos recubiertos acabados se empaquetan en un paquete primario o a granel apropiado.

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
20 descripción de la invención.

25

30

35