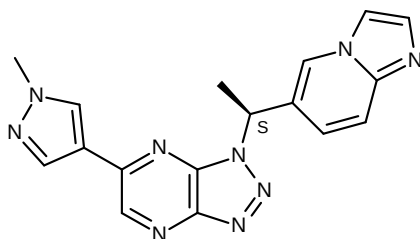


REIVINDICACIONES MODIFICADAS

1. Un proceso para la preparación de Savolitinib (I)

5



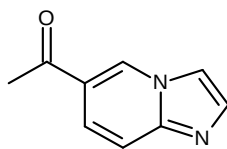
(I),

10

que comprende las etapas de

- (i) transaminación enzimática asimétrica de 1-imidazo[1,2-a]piridin-6-iletanona (II),

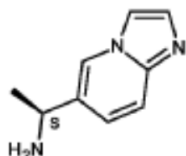
15



(II)

en presencia de una enzima, un cofactor enzimático y una fuente de amina para producir (1S)-1-imidazo[1,2-a]piridin-6-iletanamina (III),

20



(III)

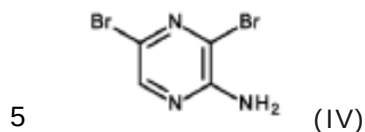
- o una sal farmacéutica aceptable del mismo;
25 en el que la enzima es una amina transaminasa, el cofactor enzimático es fosfato de piridoxal y la fuente de amina es una alquilamina;

(ii) aislamiento de (1S)-1-imidazo[1,2-a]piridin-6-iletanamina (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma;

- 30 (iii) neutralizar una sal farmacéuticamente aceptable de (1S)-1-imidazo[1,2-a]piridin-6-iletanamina (III) con un agente neutralizante seleccionado entre amoníaco; una base con soporte sólido; hidróxidos de sodio, potasio, litio, cesio, magnesio o calcio; y alcóxidos de sodio, potasio, litio, cesio, magnesio o calcio;

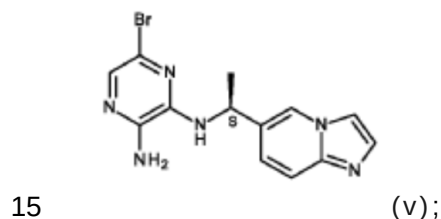
35

(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 seleccionada entre trietilamina, 2,6-di-terc-butilpiridina, 1,5-diazabicyclo(4.3.0)non-5-eno, 1,8-diazabicycloundec-7-eno, diciclohexilmetilamina y N,N-diisopropiletilamina para producir 5-bromo-N3-[(1S)-1-imidazo[1,2-a]piridin-6-iletil]pirazina-2,3-diamina (V),

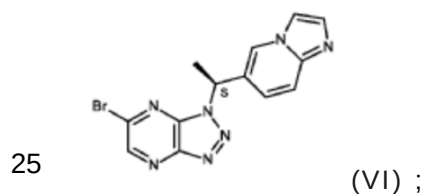
10



y aislar 5-bromo-N3-[(1S)-1-imidazo[1,2-a]piridin-6-iletil]pirazina-2,3-diamina (V);

(v) ciclación de 5-bromo-N3-[(1 S)-1-imidazo[1,2-a]piridin-6-iletil]pirazina-2,3-diamina (V), en presencia de nitrito de sodio en condiciones ácidas en un sistema acuoso para producir 5-bromo-3-[(1S)-1-imidazo[1,2-a]piridin-6-iletil]triazolo[4,5-b]pirazina (VI),

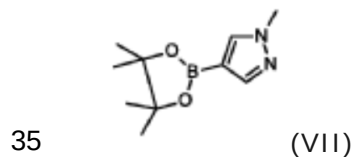
20



(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;

(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),

30



en presencia de un catalizador de paladio y una base adecuada para producir -
[(1S)-1-imidazo[1,2-a]piridin-6-iletíl]-5-(1-metilpirazol-4-il)triazolo[4,5-
b]pirazina,

donde el catalizador de paladio se selecciona de:

Pd(AmPhos) 2Cl_2 (Pd-132; diclorobis[di-terc-butil(4-dimetilaminofenil)fosfina]paladio(II));

PdCl 2 [P(tBu)(Cy) 2] 2 (Pd-166; bis(terc-butildicilcohexilfosfina)dicloropaladio
(II));

Pd(dppf)Cl 2 ([1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II));

Na 2 PdCl 4 con DtBPPS (sulfonato de 3-(di-terc-butilfosfonio)propano);

Pd(OAc) 2 con t-BuPPh 2 ;

Pd(OAc) 2 con Di(1-adamantil)-n-butilfosfina; y

Pd(OAc) 2 con t-Bu 2 PMe.HBF 4 ; y

en donde la base adecuada se selecciona entre K 3 PO 4 , K 2 CO 3 , KHCO 3 , DIPEA,
Cs 2 CO 3 y Na 2 CO 3 ;

(viii) tratar 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 (I).

2. Un proceso según la reivindicación 1, en el que, en la etapa (i), la fuente de amina se selecciona entre clorhidrato de isopropilamina, S-alfametilbencilamina, 1,4-diaminobutano y 1,5-diaminopentano.

3. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, donde, en la etapa (i), la enzima es ATA-436 y la fuente de amina es clorhidrato de isopropilamina.

4. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, la reivindicación 1 o la reivindicación 3, donde la etapa (i) se realiza a 44-54 °C.

5. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, donde 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.

6. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, donde en la etapa (v), las condiciones ácidas comprenden realizar la reacción en una mezcla de ácido acético y agua.

5 7. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, donde, en la etapa (vi) 5-bromo-3-[(1S)-1-imidazo[1,2-a]piridin-6-ilet]triazolo[4,5-b]pirazina (VI) se aísla como una sal clorhidrato de acetato de etilo, y donde la etapa (vi) se realiza a menos de 25 °C.

10 8. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, donde, 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 K_2CO_3 .

9. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, donde, en la etapa (viii), el eliminador de paladio es L-cisteína.

15 10. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, donde, en la etapa (ix), la destilación azeotrópica se realiza usando anisol.

11. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, donde, en la etapa (x), Savolitinib (I) se aísla del 95:5% v/v de etanol:agua en presencia de carbono activado.

20

25

30

35