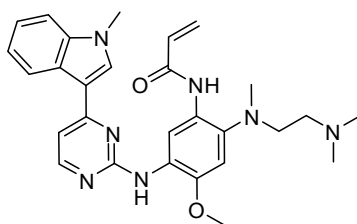


PROCESO MEJORADO PARA LA FABRICACIÓN DE OSIMERTINIB

Esta memoria descriptiva se refiere a un proceso mejorado para la fabricación de osimertinib.

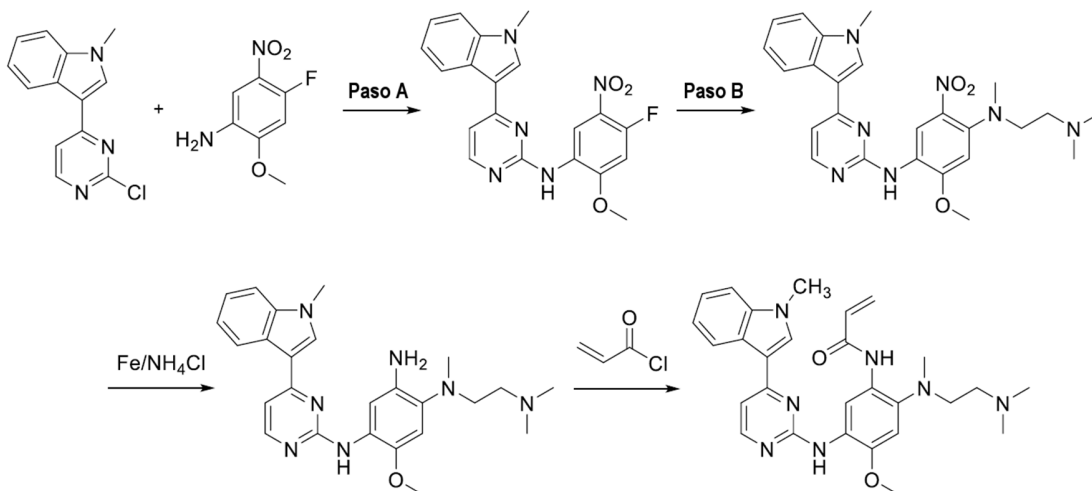
INTRODUCCIÓN

El osimertinib (AZD9291) es un inhibidor de tipo tirosina cinasa (TKI, por sus siglas en inglés) de EGFR (siglas en inglés referentes al receptor del factor de crecimiento epidérmico) de tercera generación. El osimertinib se divulga en el documento WO 2013/014448, cuyo contenido se incorpora por referencia. El osimertinib tiene la siguiente estructura química:



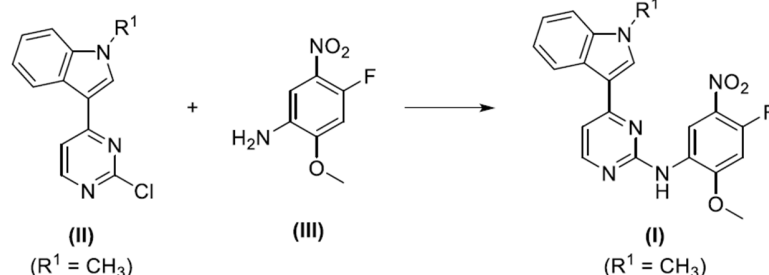
El mesilato de osimertinib es un tratamiento autorizado para el cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC, por sus siglas en inglés) y también se conoce como TAGRISSO™.

El documento WO 2013/014448 divulga la siguiente síntesis de osimertinib.



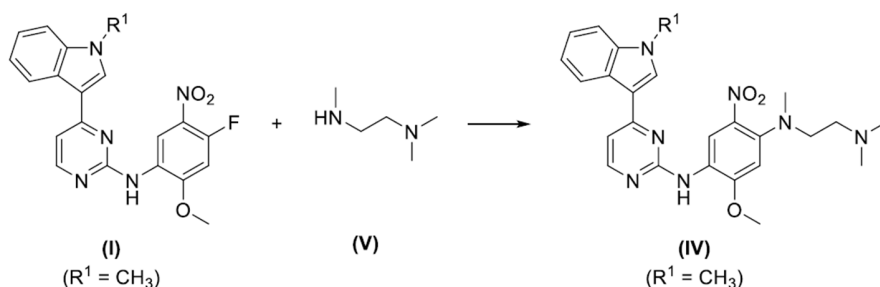
Este proceso sintético incluye el paso de preparar un compuesto de Fórmula (I) (donde $R^1 = CH_3$) a partir de un compuesto de Fórmula (II) y un compuesto de Fórmula (III) (Paso A del presente documento). El documento WO 2013/014448 divulga el uso de ácido p-toluenosulfónico y 2-pentanol a 85 °C durante 3 horas para este paso. El documento CN109134435 divulga el uso de acetonitrilo (MeCN) como disolvente alternativo para este paso, calentándose la reacción hasta 85 °C durante 12 horas.

Paso A



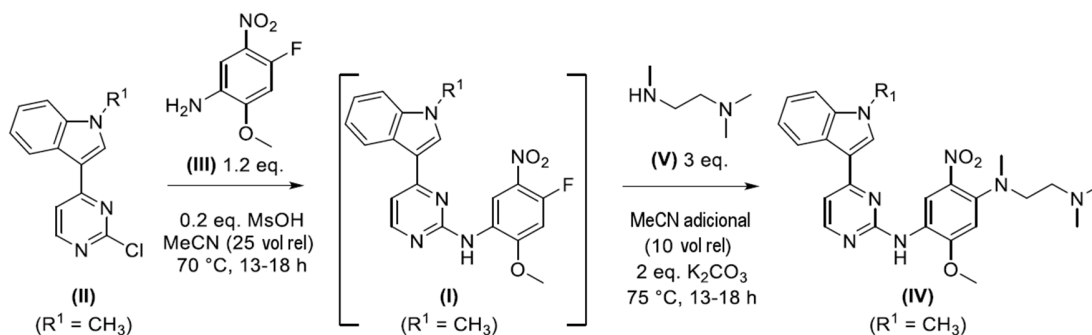
Después del Paso A, el documento WO 2013/014448 divulga que el compuesto de Fórmula (I) (donde R¹ = CH₃) se aisló y se secó al vacío. El documento WO 2013/014448 divulga que el compuesto de Fórmula (I) se convirtió a continuación en un compuesto de Fórmula (IV) mediante la reacción con un compuesto de Fórmula (V) (*N,N',N'*-trimetiletan-1,2-diamina) (Paso B del presente documento) en presencia de *N,N*-diisopropiletilamina (DIPEA) y 2,2,2-trifluoroetanol a 140 °C durante 1 h.

Paso B



Aunque la ruta sintética divulgada en el documento WO 2013/014448 proporciona un método fiable para producir osimertinib, resulta deseable mejorar la economía del proceso para la fabricación a gran escala con el fin de minimizar el impacto medioambiental y reducir el costo de los productos.

Con este fin, se desarrolló un nuevo proceso *one-pot* para combinar el Paso A y el Paso B.



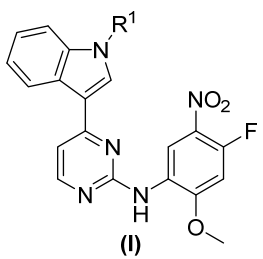
Este nuevo proceso *one-pot* evitó la necesidad de aislar el compuesto de Fórmula (I), con lo que se mejoró la economía global de la fabricación de TKI de EGFR tales como

osimertinib. Sin embargo, una desventaja de este proceso consistía en que se requirió un elevado volumen relativo de acetonitrilo (MeCN). Como se ha expuesto anteriormente, la primera reacción para formar un compuesto de Fórmula (I) requirió 25 volúmenes relativos de acetonitrilo, con 10 volúmenes relativos adicionales de acetonitrilo añadidos para la segunda reacción con el fin de formar un compuesto de Fórmula (IV). Tras completarse la segunda reacción, la mezcla de reacción se diluyó con 15 volúmenes relativos adicionales de acetonitrilo y se purificó mediante una filtración en caliente para eliminar los componentes inorgánicos, lavando con 2 volúmenes relativos adicionales de acetonitrilo. De este modo, se requirió un total de 52 volúmenes relativos de acetonitrilo. Si se utilizó menos acetonitrilo, se observó que el compuesto de Fórmula (IV) cristalizaba antes de la filtración en caliente. Esta cristalización incontrolada del compuesto de Fórmula (IV) resultó ser perjudicial para la pureza del material aislado. Además, esta cristalización incontrolada hizo que fuera más difícil aislar el compuesto de Fórmula (IV) a partir de cualquier sólido inorgánico presente al final de la reacción mediante filtración.

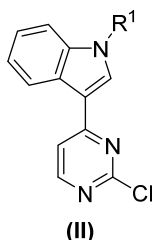
Por consiguiente, se necesita un proceso mejorado adicional para la síntesis del compuesto de Fórmula (IV), como parte de la fabricación de TKI de EGFR tales como osimertinib.

DESCRIPCIÓN GENERAL

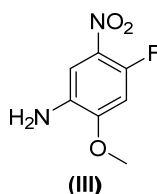
De acuerdo con un aspecto de la memoria descriptiva, se proporciona un proceso para la producción de un compuesto de Fórmula (I):



o una sal de este, que comprende una reacción de un compuesto de Fórmula (II):



o una sal de este, y un compuesto de Fórmula (III):

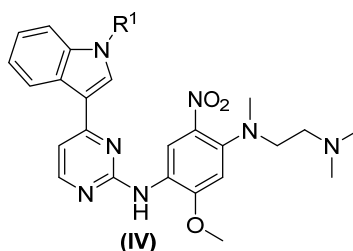


5

o una sal de este, en donde la reacción se lleva a cabo en presencia de un ácido y benzonitrilo, en donde R^1 es alquilo C_{1-3} o ciclopropilo.

En otro aspecto de la memoria descriptiva, se proporciona un proceso para la producción de un compuesto de Fórmula (IV)

10



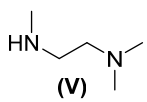
15

o una sal de este, que comprende los siguientes pasos

(i) la producción de un compuesto de Fórmula (I), o una sal de este, que comprende una reacción de un compuesto de Fórmula (II), o una sal de este, y un compuesto de Fórmula (III), o una sal de este, en presencia de un ácido y benzonitrilo; y

20

(ii) la producción del compuesto de Fórmula (IV), o una sal de este, que comprende la reacción del compuesto de Fórmula (I), o una sal de este, y un compuesto de Fórmula (V)



25

o una sal de este, en presencia de benzonitrilo, en donde R^1 es alquilo C_{1-3} o ciclopropilo.

Sorprendentemente, el uso de benzonitrilo como disolvente para la producción de un compuesto de Fórmula (I) produce una mezcla de reacción cruda que es adecuada para la producción de un compuesto de Fórmula (IV) sin la necesidad de aislar el compuesto de Fórmula (I). Esta secuencia *one-pot* del Paso A y el Paso B reduce el impacto medioambiental y mejora el costo global de los productos para la fabricación de TKI de EGFR tales como osimertinib.

30

Además, al utilizar benzonitrilo como disolvente, es posible llevar a cabo esta secuencia *one-pot* utilizando menos volúmenes relativos de disolvente en comparación con el acetonitrilo. Esto se debe a que, cuando se utilizó benzonitrilo, el compuesto de Fórmula (IV) permaneció

35

en solución en unas concentraciones significativamente más elevadas que las que eran posibles utilizando acetonitrilo.

En algunas realizaciones, la reacción del compuesto de Fórmula (I), o una sal de este, y un compuesto de Fórmula (V), o una sal de este, se lleva a cabo en presencia de DBU. Esto presenta la ventaja adicional de que se evita la necesidad de una filtración en caliente para eliminar las impurezas sólidas al final de la reacción para formar el compuesto de Fórmula (IV). Como consecuencia, es posible evitar la necesidad de un equipo de filtración en caliente especializado y reducir el tiempo de fabricación.

Tal como se utiliza en el presente documento, la expresión “**equivalentes molares**” (o “eq.”) se refiere a los equivalentes molares con respecto al compuesto de Fórmula (II), o una sal de este.

Tal como se utiliza en el presente documento, la expresión “**volumen relativo**” (o “vol rel”) se refiere al volumen de disolvente en litros requerido con respecto a la carga del compuesto de Fórmula (II), o una sal de este, en kilogramos.

Tal como se utiliza en el presente documento, el término “**MsOH**” se refiere al ácido metanosulfónico y “**MeCN**” se refiere a acetonitrilo.

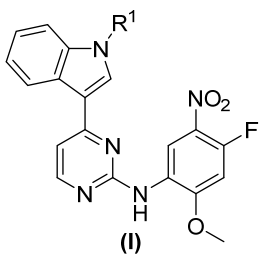
Tal como se utiliza en el presente documento, la expresión “**alquilo C₁₋₃**” se refiere a radicales hidrocarbonados saturados de cadena tanto lineal como ramificada que tienen 1, 2 o 3 átomos de carbono. Son ejemplos de alquilo C₁₋₃ metilo, etilo, n-propilo e isopropilo.

Tal como se utiliza en el presente documento, la expresión “**one-pot**” se refiere al proceso de llevar a cabo dos reacciones de forma secuencial sin el aislamiento del producto de la primera reacción. En el presente documento, se utilizan corchetes para indicar que un material no se aísla antes de someterlo a la siguiente reacción en la secuencia.

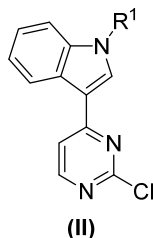
Las unidades, los prefijos y los símbolos se indican con su forma aceptada por el Sistema Internacional de Unidades (SI). Los intervalos numéricos incluyen los números que definen el intervalo.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

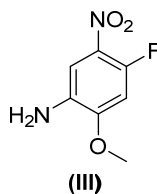
Tal como se ha indicado anteriormente, esta memoria descriptiva proporciona un proceso para la producción de un compuesto de Fórmula (I):



o una sal de este, que comprende una reacción de un compuesto de Fórmula (II):



o una sal de este, y un compuesto de Fórmula (III):



o una sal de este, en donde la reacción se lleva a cabo en presencia de un ácido y benzonitrilo en donde R¹ es alquilo C₁₋₃ o ciclopropilo.

Quando R¹ es metilo, la base libre del compuesto de Fórmula (I) se conoce con el nombre químico *N*-(4-fluoro-2-metoxi-5-nitrofenil)-4-(1-metil-1*H*-indol-3-il)-2-pirimidinamina. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I) es *N*-(4-fluoro-2-metoxi-5-nitrofenil)-4-(1-metil-1*H*-indol-3-il)-2-pirimidinamina.

Quando R¹ es metilo, la base libre del compuesto de Fórmula (II) se conoce con el nombre químico 3-(2-cloro-4-pirimidinil)-1-metil-1*H*-indol (AZD9291 cloropirimidina). En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (II) es 3-(2-cloro-4-pirimidinil)-1-metil-1*H*-indol. El compuesto de Fórmula (II) también puede conocerse con el nombre 3-(2-cloropirimidin-4-il)-1-metil-1*H*-indol.

La base libre del compuesto de Fórmula (III) se conoce con el nombre químico 4-fluoro-2-metoxi-5-nitroanilina (AZD9291 nitroanilina). En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (III) es 4-fluoro-2-metoxi-5-nitroanilina.

Son ácidos adecuados los ácidos de Bronsted, por ejemplo, ácidos carboxílicos, ácidos sulfónicos y ácidos minerales.

En algunas realizaciones, el ácido se selecciona entre un ácido sulfónico, un ácido carboxílico y un ácido mineral.

En algunas realizaciones, el ácido es un ácido sulfónico. En realizaciones adicionales, el ácido sulfónico se selecciona entre ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico y ácido p-toluenosulfónico.

En algunas realizaciones, el ácido es ácido metanosulfónico.

En algunas realizaciones, el ácido es un ácido carboxílico. En realizaciones adicionales, el ácido carboxílico se selecciona 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 realizaciones adicionales, el ácido carboxílico se selecciona entre ácido acético y ácido trifluoroacético.

En algunas realizaciones, el ácido es un ácido mineral. En realizaciones adicionales, el ácido mineral se selecciona entre ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico.

En algunas realizaciones, se utilizan al menos 0.02 equivalentes molares de ácido. En realizaciones adicionales, se utilizan 0.02-1 equivalentes molares de ácido. En realizaciones adicionales, se utilizan 0.02-0.30 equivalentes molares de ácido. En realizaciones adicionales, se utilizan de 0.04 a 0.30 equivalentes molares de ácido. En realizaciones adicionales, se utilizan de 0.02 a 0.15 equivalentes molares de ácido. En realizaciones adicionales, se utilizan de 0.04 a 0.15 equivalentes molares de ácido. En realizaciones adicionales, se utilizan de 0.06 a 0.15 equivalentes molares de ácido. En realizaciones adicionales, se utilizan de 0.04 a 0.12 equivalentes molares de ácido. En realizaciones adicionales, se utilizan de 0.06 a 0.12 equivalentes molares de ácido. En realizaciones adicionales, se utilizan aproximadamente 0.1 equivalentes molares de ácido. En realizaciones adicionales, se utilizan 0.1 equivalentes molares de ácido. En realizaciones adicionales, se utilizan aproximadamente 0.075 equivalentes molares de ácido. En realizaciones adicionales, se utilizan 0.075 equivalentes molares de ácido. Se debe entender que la cantidad (equivalentes molares) de ácido es respecto a la cantidad del compuesto de Fórmula (II), o una sal de este.

En algunas realizaciones, la reacción de un compuesto de Fórmula (II), o una sal de este, y un compuesto de Fórmula (III), o una sal de este, se lleva a cabo a una temperatura de al menos 60 °C. En realizaciones adicionales, la reacción de un compuesto de Fórmula (II), o una sal de este, y un compuesto de Fórmula (III), o una sal de este, se lleva a cabo a una temperatura comprendida en el intervalo de 60 a 130 °C. En realizaciones adicionales, la reacción se lleva a cabo a una temperatura comprendida en el intervalo de 80 a 130 °C. En realizaciones adicionales, la reacción se lleva a cabo a una temperatura comprendida en el intervalo de 60 a 120 °C. En realizaciones adicionales, la reacción se lleva a cabo a una temperatura comprendida en el intervalo de 80 a 120 °C. En realizaciones adicionales, la reacción se lleva a cabo a una temperatura comprendida en el intervalo de 90 a 110 °C. En realizaciones adicionales, la reacción se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente 100 °C. En realizaciones adicionales, la reacción se lleva a cabo a una temperatura de 100 °C. En realizaciones adicionales, la reacción se lleva a cabo a

una temperatura de aproximadamente 105 °C. En realizaciones adicionales, la reacción se lleva a cabo a una temperatura de 105 °C.

5 En algunas realizaciones, la reacción de un compuesto de Fórmula (II), o una sal de este, y un compuesto de Fórmula (III), o una sal de este, se lleva a cabo a una temperatura comprendida en el intervalo de 60 a 130 °C durante un máximo de 24 horas. En realizaciones adicionales, la reacción se lleva a cabo a una temperatura comprendida en el intervalo de 80 a 120 °C durante de 3 a 5 horas. En realizaciones adicionales, la reacción se lleva a cabo a una temperatura comprendida en el intervalo de 90 a 110 °C durante de 3 a 5 horas.

10 En algunas realizaciones, la reacción de un compuesto de Fórmula (II), o una sal de este, y un compuesto de Fórmula (III), o una sal de este, se lleva a cabo con al menos 4 volúmenes relativos de benzonitrilo. En realizaciones adicionales, la reacción se lleva a cabo con de 4 a 10 volúmenes relativos de benzonitrilo. En realizaciones adicionales, la reacción se lleva a cabo con de 4 a 6 volúmenes relativos de benzonitrilo. En realizaciones adicionales, la reacción se lleva a cabo con aproximadamente 5 volúmenes relativos de benzonitrilo. En
15 realizaciones adicionales, la reacción se lleva a cabo con 5 volúmenes relativos de benzonitrilo.

En algunas realizaciones, la reacción de un compuesto de Fórmula (II), o una sal de este, y un compuesto de Fórmula (III), o una sal de este, se lleva a cabo con al menos 1 L de benzonitrilo/mol del compuesto de Fórmula (II), o una sal de este. En realizaciones adicionales, la reacción se lleva a cabo con de 1 a 2.5 L de benzonitrilo/mol del compuesto de Fórmula (II),
20 o una sal de este. En realizaciones adicionales, la reacción se lleva a cabo con de 1 a 1.5 L de benzonitrilo/mol del compuesto de Fórmula (II), o una sal de este. En realizaciones adicionales, la reacción se lleva a cabo con aproximadamente 1.2 L de benzonitrilo/mol del compuesto de Fórmula (II), o una sal de este. En realizaciones adicionales, la reacción se lleva a cabo con 1.2 L de benzonitrilo/mol del compuesto de Fórmula (II), o una sal de este.

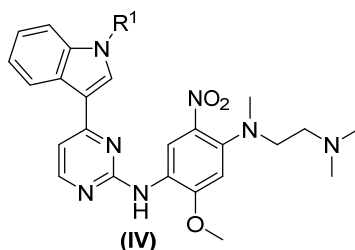
25 En algunas realizaciones, la reacción de un compuesto de Fórmula (II), o una sal de este, y un compuesto de Fórmula (III), o una sal de este, se lleva a cabo con al menos 50 mmol del compuesto de Fórmula (II), o una sal de este. En realizaciones adicionales, la reacción se lleva a cabo con al menos 80 mmol del compuesto de Fórmula (II), o una sal de este.

En algunas realizaciones, la reacción de un compuesto de Fórmula (II), o una sal de este, y un compuesto de Fórmula (III), o una sal de este, se lleva a cabo con al menos 1.0 equivalentes molares del compuesto de Fórmula (III), o una sal de este. En realizaciones
30 adicionales, la reacción se lleva a cabo con 1.0-1.5 equivalentes molares del compuesto de Fórmula (III), o una sal de este. En realizaciones adicionales, la reacción se lleva a cabo con 1.0-1.3 equivalentes molares del compuesto de Fórmula (III), o una sal de este. En realizaciones
35 adicionales, la reacción se lleva a cabo con 1.0-1.2 equivalentes molares del compuesto de

Fórmula (III), o una sal de este. En realizaciones adicionales, la reacción se lleva a cabo con 1.05-1.2 equivalentes molares del compuesto de Fórmula (III), o una sal de este. En realizaciones adicionales, la reacción se lleva a cabo con 1.05-1.15 equivalentes molares del compuesto de Fórmula (III), o una sal de este. En realizaciones adicionales, la reacción se lleva a cabo con aproximadamente 1.1 equivalentes molares del compuesto de Fórmula (III), o una sal de este. En realizaciones adicionales, la reacción se lleva a cabo con 1.1 equivalentes molares del compuesto de Fórmula (III), o una sal de este. Se debe entender que la cantidad (equivalentes molares) de compuesto de Fórmula (III), o una sal de este, es respecto a la cantidad del compuesto de Fórmula (II), o una sal de este.

En algunas realizaciones, se proporciona la reacción de un compuesto de Fórmula (II), o una sal de este, y un compuesto de Fórmula (III), o una sal de este, en donde R¹ es alquilo C₁₋₃ tal como metilo.

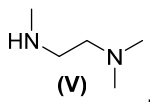
En otro aspecto de la memoria descriptiva, se proporciona un proceso para la producción de un compuesto de Fórmula (IV)



o una sal de este, que comprende los siguientes pasos

(i) la producción de un compuesto de Fórmula (I), o una sal de este, que comprende una reacción de un compuesto de Fórmula (II), o una sal de este, y un compuesto de Fórmula (III), o una sal de este, en presencia de un ácido y benzonitrilo; y

(ii) la producción del compuesto de Fórmula (IV), o una sal de este, que comprende la reacción del compuesto de Fórmula (I), o una sal de este, y un compuesto de Fórmula (V)



o una sal de este, en presencia de benzonitrilo,

en donde R¹ es alquilo C₁₋₃ o ciclopropilo.

En algunas realizaciones, el paso (i) es como se ha descrito en cualquiera de las realizaciones mencionadas anteriormente.

Cuando R¹ es metilo, la base libre del compuesto de Fórmula (IV) se conoce con el nombre químico *N*-[2-(dimetilamino)etil]-5-metoxi-*N*-metil-*N'*-[4-(1-metil-1*H*-indol-3-il)-2-pirimidinil]-2-nitro-1,4-bencenodiamina (AZD9291 nitrodiamina). En algunas realizaciones, el

compuesto de Fórmula (IV) es *N*-[2-(dimetilamino)etil]-5-metoxi-*N*-metil-*N'*-[4-(1-metil-1*H*-indol-3-il)-2-pirimidinil]-2-nitro-1,4-bencenodiamina. Cuando R^1 es metilo, el compuesto de Fórmula (IV) también se puede conocer con el nombre químico *N'*-(2-(dimetilamino)etil)-5-metoxi-*N'*-metil-*N'*-(4-(1-metil-1*H*-indol-3-il)pirimidin-2-il)-2-nitrobenceno-1,4-diamina.

5 La base libre del compuesto de Fórmula (V) se conoce con el nombre químico *N,N,N'*-trimetiletilendiamina (TriMEDA). En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (V) es *N,N,N'*-trimetiletilendiamina. El compuesto de Fórmula (V) también se puede conocer con el nombre químico *N'*,*N'*,*N'*-trimetiletan-1,2-diamina.

10 En algunas realizaciones, la reacción del compuesto de Fórmula (I), o una sal de este, y un compuesto de Fórmula (V), o una sal de este, se lleva a cabo en presencia de una base. Son bases adecuadas las bases de Bronsted, por ejemplo, una base orgánica o una base inorgánica.

En algunas realizaciones, la base es una base de tipo amidina o una base de tipo guanidina.

15 En algunas realizaciones, la base es 1,8-diazabicyclo(5.4.0)undec-7-eno (DBU), 1,1,3,3-tetrametilguanidina (TMG), 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), 7-metil-1,5,7-triazabicyclo(4.4.0)dec-5-eno (MTBD) o triazabicyclodeceno (TBD). En realizaciones adicionales, la base es DBU.

20 En algunas realizaciones, la base se selecciona entre carbonato de potasio (K_2CO_3), hidrogenocarbonato de potasio ($KHCO_3$), carbonato de sodio (Na_2CO_3), hidrogenocarbonato de sodio ($NaHCO_3$), hidróxido de sodio (NaOH), hidróxido de potasio (KOH), hidróxido de litio (LiOH), hidróxido de cesio (CsOH), hidróxido de calcio ($Ca(OH)_2$), carbonato de calcio ($CaCO_3$), hidróxido de bario ($Ba(OH)_2$) y carbonato de cesio (Cs_2CO_3).

25 En algunas realizaciones, la reacción del compuesto de Fórmula (I), o una sal de este, y un compuesto de Fórmula (V), o una sal de este, se lleva a cabo con al menos 2 equivalentes molares de la base. En realizaciones adicionales, la reacción se lleva a cabo con al menos 2.2 equivalentes molares de la base. En realizaciones adicionales, la reacción se lleva a cabo con de 2.0 a 2.5 equivalentes molares de la base. En realizaciones adicionales, la reacción se lleva a cabo con de 2.0 a 2.4 equivalentes molares de la base. En realizaciones adicionales, la reacción se lleva a cabo con de 2.2 a 2.5 equivalentes molares de la base. En realizaciones adicionales, la reacción se lleva a cabo con de 2.2 a 2.4 equivalentes molares de la base. En realizaciones adicionales, la reacción se lleva a cabo con aproximadamente 2.3 equivalentes molares de la base. En realizaciones adicionales, la reacción se lleva a cabo con 2.3 equivalentes molares de la base. Se debe entender que la cantidad (equivalentes molares) de
35 base es respecto a la cantidad del compuesto de Fórmula (II), o una sal de este.

En algunas realizaciones, la reacción del compuesto de Fórmula (I), o una sal de este, y un compuesto de Fórmula (V), o una sal de este, se lleva a cabo en presencia de un atrapador de fluoruros. En realizaciones adicionales, el atrapador de fluoruros es una sal de calcio. En realizaciones adicionales, el atrapador de fluoruros se selecciona entre hidróxido de calcio (5 $(\text{Ca}(\text{OH})_2)$), carbonato de calcio (CaCO_3), propionato de calcio ($\text{Ca}(\text{C}_2\text{H}_5\text{COO})_2$), acetato de calcio ($(\text{Ca}(\text{OAc})_2)$), citrato de calcio, gluconato de calcio y cloruro de calcio (CaCl_2).

En algunas realizaciones, la reacción del compuesto de Fórmula (I), o una sal de este, y un compuesto de Fórmula (V), o una sal de este, se lleva a cabo con al menos 2 equivalentes molares del atrapador de fluoruros. En realizaciones adicionales, la reacción se lleva a cabo con al menos 2.2 equivalentes molares del atrapador de fluoruros. En realizaciones adicionales, la reacción se lleva a cabo con de 2.0 a 2.5 equivalentes molares del atrapador de fluoruros. En realizaciones adicionales, la reacción se lleva a cabo con de 2.0 a 2.4 equivalentes molares del atrapador de fluoruros. En realizaciones adicionales, la reacción se lleva a cabo con de 2.2 a 2.5 equivalentes molares del atrapador de fluoruros. En realizaciones adicionales, la reacción se lleva a cabo con de 2.2 a 2.4 equivalentes molares del atrapador de fluoruros. En realizaciones adicionales, la reacción se lleva a cabo con aproximadamente 2.3 equivalentes molares del atrapador de fluoruros. En realizaciones adicionales, la reacción se lleva a cabo con 2.3 equivalentes molares del atrapador de fluoruros. Se debe entender que la cantidad (equivalentes molares) de atrapador de fluoruros es respecto a la cantidad del compuesto de 20 Fórmula (II), o una sal de este.

En algunas realizaciones, la reacción del compuesto de Fórmula (I), o una sal de este, y un compuesto de Fórmula (V), o una sal de este, se lleva a cabo con al menos 1 equivalente molar del compuesto de Fórmula (V), o una sal de este. En una realización, la reacción se lleva a cabo con al menos 1.3 equivalentes molares del compuesto de Fórmula (V), o una sal de este. 25 En una realización, la reacción se lleva a cabo con de 1.3 a 3 equivalentes molares del compuesto de Fórmula (V), o una sal de este. En una realización, la reacción se lleva a cabo con de 1.5 a 2.5 equivalentes molares del compuesto de Fórmula (V), o una sal de este. En una realización, la reacción se lleva a cabo con de 1.5 a 2.2 equivalentes molares del compuesto de Fórmula (V), o una sal de este. En una realización, la reacción se lleva a cabo con de 1.8 a 2.5 equivalentes molares del compuesto de Fórmula (V), o una sal de este. En una realización, la reacción se lleva a cabo con de 1.8 a 2.2 equivalentes molares del compuesto de Fórmula (V), o una sal de este. En una realización, la reacción se lleva a cabo con aproximadamente 2 equivalentes molares del compuesto de Fórmula (V), o una sal de este. En una realización, la reacción se lleva a cabo con 2 equivalentes molares del compuesto de Fórmula (V), o una sal de este. Se debe entender que la cantidad (equivalentes molares) de compuesto de Fórmula 35

(V), o una sal de este, es respecto a la cantidad del compuesto de Fórmula (II), o una sal de este.

En algunas realizaciones, la reacción del compuesto de Fórmula (I), o una sal de este, y un compuesto de Fórmula (V), o una sal de este, se lleva a cabo a una temperatura de al menos 40 °C, tal como al menos 60 °C. En realizaciones adicionales, la reacción se lleva a cabo a una temperatura comprendida en el intervalo de 40 a 100 °C. En realizaciones adicionales, la reacción se lleva a cabo a una temperatura comprendida en el intervalo de 60 a 100 °C. En realizaciones adicionales, la reacción se lleva a cabo a una temperatura comprendida en el intervalo de 60 a 90 °C. En realizaciones adicionales, la reacción se lleva a cabo a una temperatura comprendida en el intervalo de 70 a 100 °C. En realizaciones adicionales, la reacción se lleva a cabo a una temperatura comprendida en el intervalo de 70 a 90 °C. En realizaciones adicionales, la reacción se lleva a cabo a una temperatura comprendida en el intervalo de 70 a 85 °C. En realizaciones adicionales, la reacción se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente 70 °C. En realizaciones adicionales, la reacción se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente 80 °C. En realizaciones adicionales, la reacción se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente 80 °C.

En algunas realizaciones, se proporciona la reacción del compuesto de Fórmula (I), o una sal de este, y un compuesto de Fórmula (V), o una sal de este, en donde R¹ es alquilo C₁₋₃ tal como metilo.

En algunas realizaciones, el paso (i) y el paso (ii) se llevan a cabo de forma secuencial sin el aislamiento del compuesto de Fórmula (I), o una sal de este, a partir del benzonitrilo del paso (i). En realizaciones adicionales, el paso (ii) se lleva a cabo sin la adición de benzonitrilo adicional.

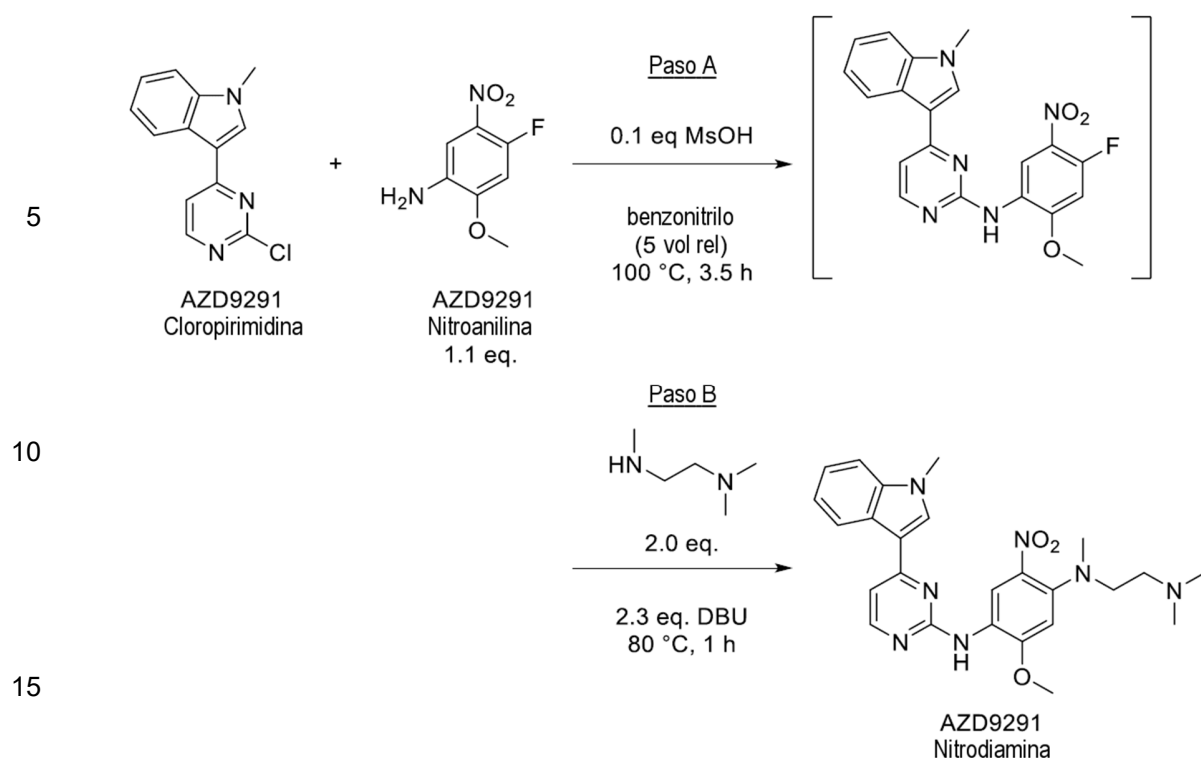
En algunas realizaciones, el paso (i) y el paso (ii) se llevan a cabo *one-pot*.

EJEMPLOS

Ejemplo 1: Síntesis *one-pot* de N-[2-(dimetilamino)etil]-5-metoxi-N-metil-N'-[4-(1-metil-1*H*-indol-3-il)-2-pirimidinil]-2-nitro-1,4-bencenodiamina (AZD9291 nitrodiamina)

30

35



Paso A

20 A una mezcla agitada de 3-(2-cloro-4-pirimidinil)-1-metil-1*H*-indol (AZD9291 cloropirimidina, 25.00 g, 1.00 eq. mol) y 4-fluoro-2-metoxi-5-nitroanilina (AZD9291 nitroanilina, 21.00 g, 1.10 eq. mol) en benzonitrilo (125 mL, 5.0 vol rel) a 60 °C, se añadió ácido metanosulfónico (0.99 g, 0.1 eq. mol). La mezcla resultante se calentó hasta 100 °C durante 3.5-4 horas. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió hasta 40 °C.

Paso B

25 A continuación, se añadió a la mezcla de reacción 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU, 37.8 g, 37.1 mL, 2.30 eq. mol), manteniendo la temperatura por debajo de 45 °C. A continuación, se añadió a la mezcla de reacción *N,N,N'*-trimetiletilendiamina (TriMEDA, 21.0 g, 26.3 mL, 2.0 eq. mol), manteniendo la temperatura por debajo de 45 °C. A continuación, la mezcla de reacción se calentó hasta 80 °C durante 1 hora y a continuación se enfrió hasta 70 °C y se le añadió un núcleo de cristalización de AZD9291 nitrodiamina. A continuación, la mezcla

30 se mantuvo a 70 °C durante 1 hora, a continuación se enfrió hasta 5 °C con una velocidad de 0.1 °C/min a lo largo de 11 horas. Se aisló el material sólido mediante una filtración al vacío y se lavó dos veces con isopropanol (125 mL, a continuación 75 mL). El material sólido se secó al vacío a 50 °C para obtener el compuesto del título (42.1 g, 86.3 %); ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃, 27°C): 9.55, 8.38, 8.37, 8.26, 8.16, 8.15, 7.52, 7.40, 7.38, 7.32, 7.31, 7.30, 7.30, 7.29, 7.27, 7.26,

35 7.26, 7.18, 7.17, 6.66, 3.97, 3.93, 3.29, 3.28, 3.26, 2.90, 2.58, 2.57, 2.55, 2.26, 1.80. ¹³C RMN

(126 MHz, CDCl₃, 27°C): 161.50, 158.97, 157.61, 151.98, 142.66, 137.79, 133.66, 132.76, 125.48, 122.93, 122.06, 121.03, 120.41, 116.02, 113.40, 109.85, 107.90, 101.38, 56.78, 55.76, 53.90, 45.61, 40.93, 33.16. [M+H]⁺: 476.32.

5 El núcleo de cristalización de AZD9291 nitrodiamina se puede preparar mediante la recristalización de AZD9291 nitrodiamina (a la que se puede acceder de acuerdo con el documento WO 2013/014448) en benzonitrilo. Por ejemplo, se puede disolver AZD9291 nitrodiamina en una cantidad mínima benzonitrilo a 70 °C, a continuación se enfría hasta 5 °C con una velocidad de 0.1 °C/min a lo largo de 11 horas.

10 Se pretende que la descripción anterior de las realizaciones ilustrativas sea para que otros expertos en la técnica conozcan la memoria descriptiva del solicitante, sus principios y su aplicación práctica, de manera que otros expertos en la técnica puedan adaptar y aplicar fácilmente la memoria descriptiva en sus numerosas formas, ya que pueden adaptarse mejor a los requisitos de un uso particular. Esta descripción y sus ejemplos específicos, aunque indican realizaciones de esta memoria descriptiva, están destinados a fines de ilustración solamente.

15 Esta memoria descriptiva, por lo tanto, no se limita a las realizaciones ilustrativas descritas en esta memoria descriptiva, y puede modificarse de diversas maneras. Además, se debe apreciar que diversas características de la memoria descriptiva que, por razones de claridad, se describen en el contexto de realizaciones separadas, también se pueden combinar para formar una única realización. Por el contrario, diversas características de la memoria descriptiva que,

20 por razones de brevedad, se describen en el contexto de una única realización, también se pueden combinar para formar subcombinaciones de estas.

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.

25

30

35