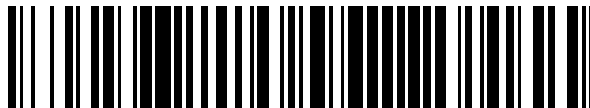


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 956 847**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 519/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.09.2019 PCT/EP2019/074083**

87 Fecha y número de publicación internacional: **19.03.2020 WO20053198**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.09.2019 E 19769738 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.07.2023 EP 3849977**

54 Título: **Método mejorado para la fabricación de 3-[(1s)-1-imidazo[1,2-a]piridin-6-iletil]-5-(1-metilpirazol-4-il)triazolo[4,5-b]pirazina y formas polimórficas de la misma**

30 Prioridad:

11.09.2018 WO PCT/CN2018/104941

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

29.12.2023

73 Titular/es:

**ASTRAZENECA AB (50.0%)
151 85 Södertälje, SE y
HUTCHISON MEDIPHARMA LIMITED (50.0%)**

72 Inventor/es:

**TURNER, ANDREW, ROY;
TURNER, ANDREW, TIMOTHY;
HOWELL, GARETH, PAUL;
GALL, MALCOLM, ALLAN, YOUNG;
MULHOLLAND, KEITH, RAYMOND;
ADLINGTON, NEIL, KEITH;
TIAN, ZHENGPING;
LIU, BO;
GONG, QISUN y
YU, WEI**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 956 847 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Método mejorado para la fabricación de 3-[(1s)-1-imidazo[1,2-a]piridin-6-ilet]l]-5-(1-metilpirazol-4-il)triazolo[4,5-b]pirazina y formas polimórficas de la misma

5

Campo

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

10

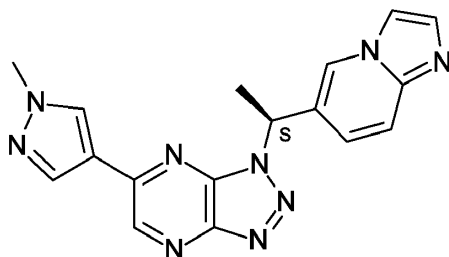
Antecedentes

3-[(1S)-1-imidazo[1,2-a]piridin-6-ilet]l]-5-(1-metilpirazol-4-il)triazolo[4,5-b]pirazina (también conocida como Savolitinib, AZD6094, HMPL-504), o volitinib) es una molécula potente y selectiva (Jia Med et al. Chem. 2014; 57; 7577) actualmente en investigación como 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 pacientes con carcinoma de células renales papilares (PRCC) avanzado o metastásico.

15

20

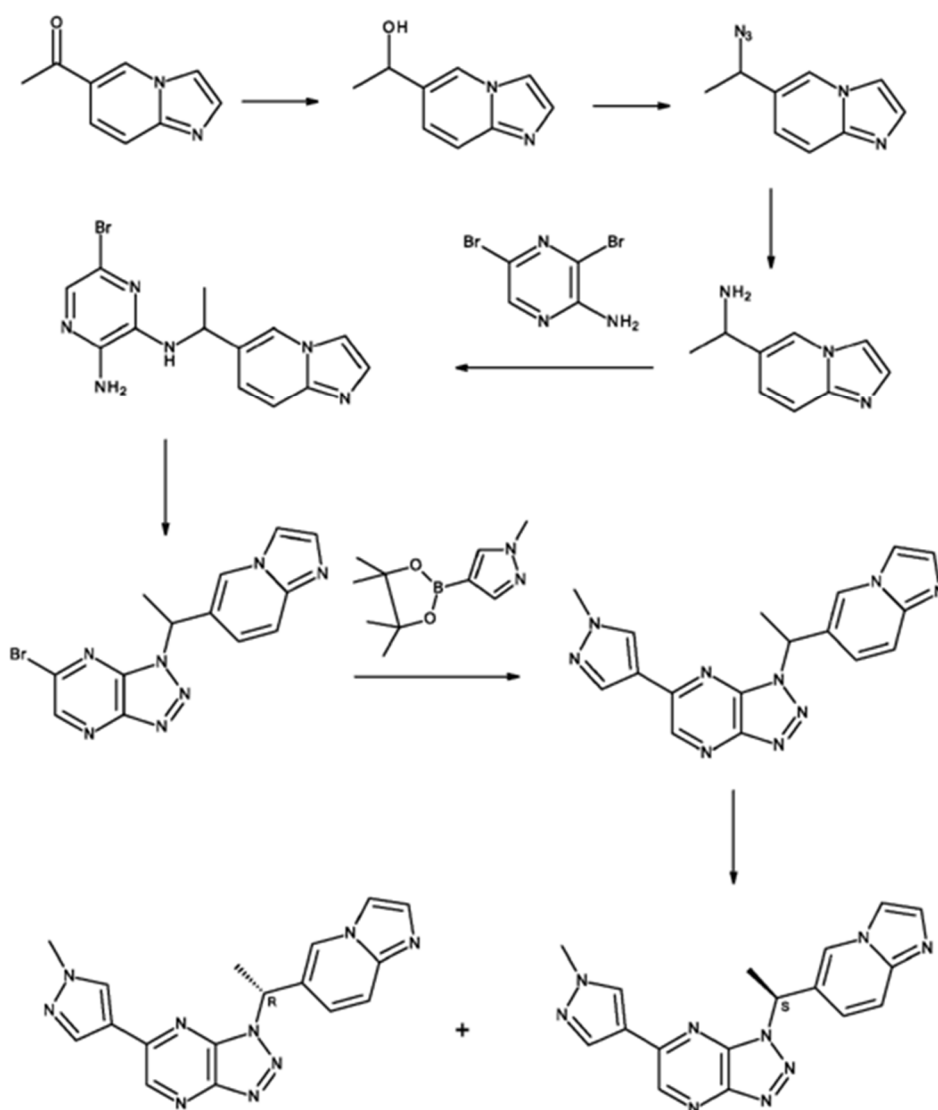
Savolitinib se describe en WO2011079804 y tiene la siguiente estructura:



(I)

WO2011079804 describe una síntesis de 7 pasos de Savolitinib a partir de 1-imidazo[1,2-a]piridin-6-iletanona. La ruta sintética se sintetiza en el Esquema 1 a continuación.

25

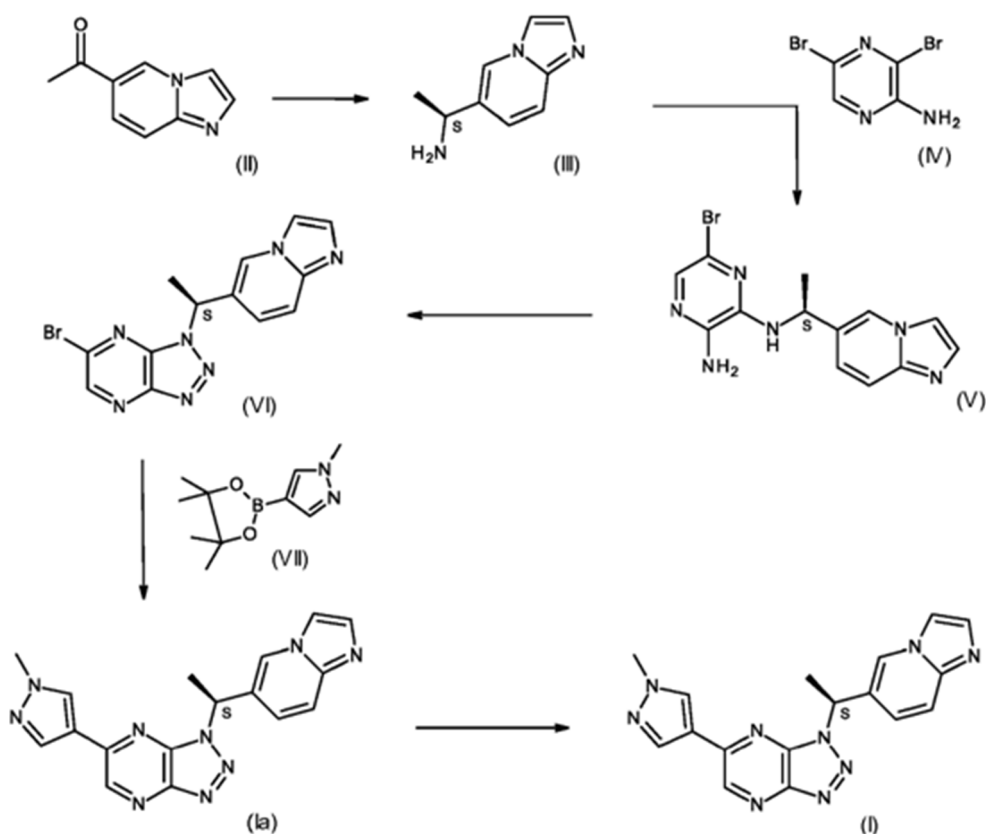


Esquema 1

5 Aunque proporciona un método confiable para producir Savolitinib, la ruta sintética mostrada en el Esquema 1 tiene una serie de inconvenientes, sobre todo el hecho de que el paso 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, lo que resulta en la pérdida de ~50% del material generado durante toda la síntesis. La resolución quiral en este punto es ineficiente y generaría cantidades significativas de residuos químicos a escala industrial, lo cual 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 cromatográfica de 5-bromo-3-(1-imidazo[1,2-a]piridin-6-iletíl)triazolo[4,5-b]pirazina (lo cual sería poco práctico a escala industrial).

10 En síntesis, mientras que la ruta sintética mostrada en el Esquema 1 proporciona un medio para la producción de Savolitinib, existe una clara necesidad de un proceso robusto que sería más aplicable a la producción a escala industrial de este compuesto.

15 Como resultado, se ha desarrollado un proceso sintético mejorado para Savolitinib que supera los inconvenientes descritos anteriormente. A continuación se muestra una síntesis de este proceso mejorado en el esquema 2.

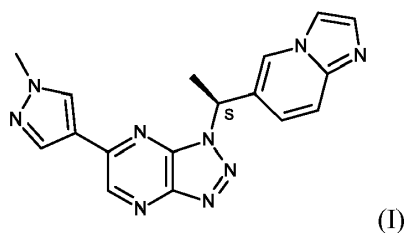


Esquema 2

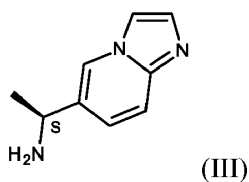
El proceso mejorado no solo es más corto (5 pasos desde 1-imidazo[1,2-a]piridin-6-iletanona en lugar de 7 pasos) y, por lo tanto, más eficiente que la ruta sintética mostrada en el Esquema 1, pero también tiene la ventaja de introducir el centro quiral en el primer paso, produciendo el compuesto intermedio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

Sumario

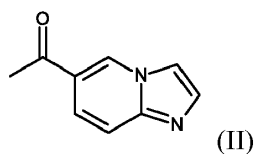
Brevemente, esta especificación describe un proceso para la preparación de Savolinitib (I)



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



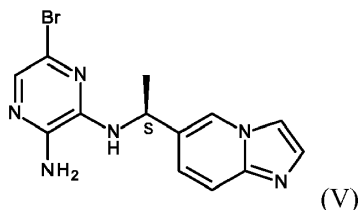
o una sal farmacéutica aceptable de la misma, que comprende los pasos de (i) transaminación asimétrica enzimática de 1-imidazo[1,2-a]piridin-6-iletanona (II),



en la 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.

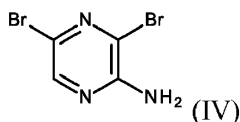
5

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



10

que comprende los pasos de (iii) neutralización de 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),

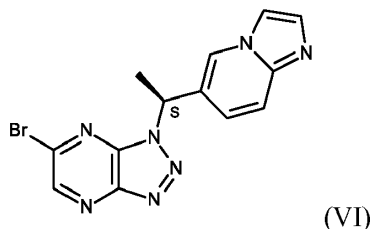


15

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

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

20

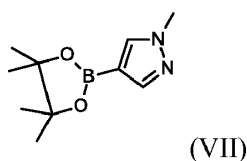


25

o una sal farmacéutica aceptable de la misma, que comprende los pasos de (v) ciclización de 5-bromo-N3-[(1S)-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; y (vi) aislando 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.

30

Esta especificación también describe un proceso para la preparación de Savolinitib (I), que comprende los pasos 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 del mismo, con 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol (VII)



35

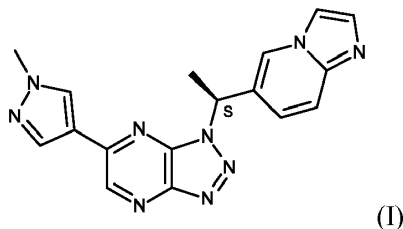
en presencia de un catalizador de paladio y una base adecuada;

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

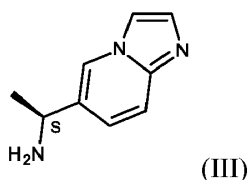
(ix) aislar 3-[(1S)-1-imidazo[1,2-a]piridin-6-iletíl]-5-(1-metilpirazol-4-il)triazolo[4,5-b]pirazina seguido de destilación azeotrópica; y

(x) aislar Savolinitib.

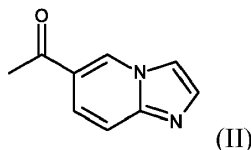
5 Esta especificación también describe el proceso para la preparación de Savolinitib (I)



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

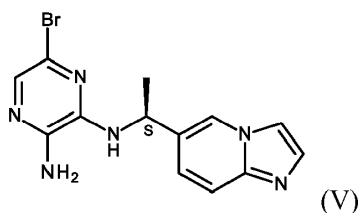


15 o una sal farmacéutica aceptable de la misma, que comprende los pasos de (i) transaminación asimétrica enzimática de 1-imidazo[1,2-a]piridin-6-iletanona (II),

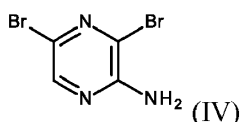


20 En presencia de una enzima, un cofactor enzimático y una fuente de aminas; y ii) aislamiento de (1S)-1-imidazo[1,2-a]piridin-6-iletanamina (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma;

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

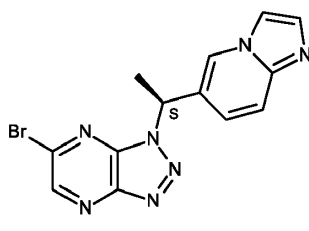


25 que comprende los pasos de (iii) neutralización de una sal farmacéuticamente aceptable de (1S)-1-imidazo[1,2-a]piridin-6-iletanamina (III) con un agente neutralizante; seguido de (iv) la reacción de (1S)-1-imidazo[1,2-a]piridin-6-iletanamina (III) con 3,5-dibromopirazin-2-amina (IV),



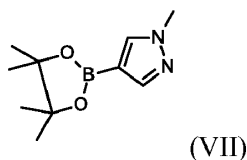
30 en presencia de una base orgánica; y aislando 5-bromo-N3-[(1S)-1-imidazo[1,2-a]piridin-6-iletíl]pirazina-2,3-diamina (V);

35 en 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),



o una sal farmacéutica aceptable de la misma, que comprende los pasos de (v) ciclización de 5-bromo-3-((1S)-1-imidazo[1,2-a]piridin-6-iletil)pirazina-2,3-diamina (V), en presencia de nitrito sódico en condiciones ácidas en un sistema acuoso; y aislando 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 donde dicho proceso comprende adicionalmente la preparación de Savolinitib (i), que comprende los pasos 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 farmacéutica aceptable de la misma, con 1-metil-4-(4,4-5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazola (VII)



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

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

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

(x) aislar Savolinitib.

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

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

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

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

Savolinitib exhibe propiedades cristalinas, y cuatro formas cristalinas se describen en este documento: Forma I, Forma II, Forma III y Forma IV

Una composición farmacéutica que comprende Savolinitib también se describe en este documento.

Un metabolito de Savolinitib, conocido como "HMPL-504-M2", también se describe en este documento.

Breve descripción de los dibujos

Figura 1: Patrón XRPD de Savolinitib Forma I sólido.

Figura 2: Patrón XRPD de Savolinitib Forma II sólido.

Figura 3: Patrón XRPD de Savolinitib Forma III sólido.

Figura 4: Patrón XRPD de Savolinitib Forma IV sólido.

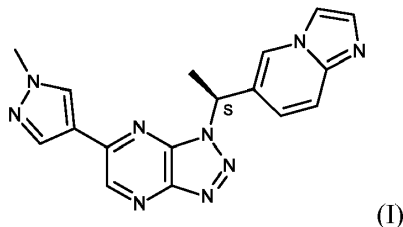
Figura 5: Interconversión de formas polimórficas de Savolinitib con temperatura y actividad del agua (a_w)

Descripción detallada

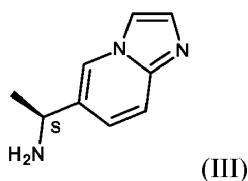
Muchas realizaciones se detallan a lo largo de la especificación y serán evidentes para un lector experto en la técnica. La invención no debe interpretarse como limitada a ninguna realización particular.

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

5

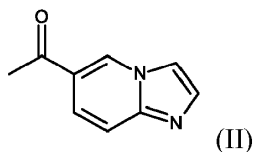


que comprende la preparación de (1S)-1-imidazo[1,2-a]piridin-6-iletanamina (III),



10

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



15

en la 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.

20 En una realización, en el paso (i), la enzima es una amina transaminasa.

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

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

25

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

En una realización, en el paso (i), la fuente de amina es una alquilamina.

30

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

En una realización, en el paso (i), está presente una solución amortiguadora.

35 En una realización, en el paso (i), está presente una solución amortiguadora de pH10.

En una realización, en el paso (i), está presente la solución amortiguadora de tetraborato de sodio (pH10).

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

40

En una realización, en el paso (i), la enzima es ATA-436, el cofactor enzimático es el fosfato piridoxal, la fuente de amina es el clorhidrato de isopropilamina y la solución amortiguadora de tetraborato de sodio (pH10) está presente.

45 En una realización, el paso (i) se lleva a cabo a temperatura elevada.

En una realización, el paso (i) se lleva a cabo a 44-54°C.

En una realización, el paso (i) se lleva a cabo a 49 °C.

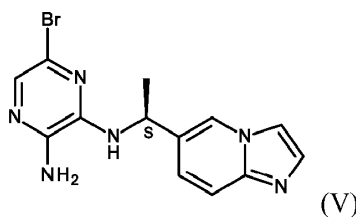
En una realización, en el paso (ii), (1S)-1-imidazo[1,2-a]piridin-6-iletanamina se aísla como una sal farmacéuticamente aceptable de un disolvente alcohólico.

5 En una realización, en el paso (ii), (1S)-1-imidazo[1,2-a]piridin-6-iletanamina se aísla como sal de clorhidrato de un disolvente alcohólico.

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

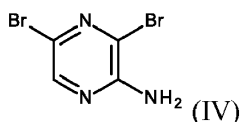
10 En una realización, en el paso (ii), (1S)-1-imidazo[1,2-a]piridin-6-iletanamina se aísla como sal diclorhidrato de n-butanol.

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



que comprende los pasos de (iii) neutralización de 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),

20



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

25 En una realización, en el paso (iii), (1S)-1-imidazo[1,2-a]piridin-6-iletanamina (III) está presente como una sal de ácido clorhídrico.

En una realización, en el paso (iii), (1S)-1-imidazo[1,2-a]piridin-6-iletanamina (III) está presente como sal diclorhidrato.

30 En una realización, en el paso (iii), el agente neutralizante se selecciona de amoníaco; una base sólida; sodio, potasio, litio, cesio, magnesio o hidróxidos de calcio; y sodio, potasio, litio, cesio, alcalóxidos de magnesio o calcio.

En una realización, en el paso (iii), el agente neutralizante se selecciona de amoníaco, Amberlite® IRA-67, hidróxido de sodio, metóxido de sodio, etóxido de sodio e isopropóxido de sodio.

35

En una realización, el paso (iii) se lleva a cabo en un disolvente adecuado seleccionado a partir de diclorometano, metanol, etanol, isopropanol y N-metil-2-pirrolidona.

40 En una realización, el paso (iii) se lleva a cabo en metanol, etanol, isopropanol o N-metil-2-pirrolidona y el agente neutralizante se selecciona de una base sólida, hidróxido de sodio y un alcalóxido de sodio.

En una realización, el paso (iii) se lleva a cabo en diclorometano y el agente neutralizante es el amoníaco.

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

50 En una realización, el paso (iv) se lleva a cabo en un disolvente adecuado seleccionado de alcohol iso-amílico y N-metil-2-pirrolidona.

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

55 En una realización, el paso (iv) se lleva a cabo en N-metil-2-pirrolidona y la base orgánica es N,N-diisopropiletilamina.

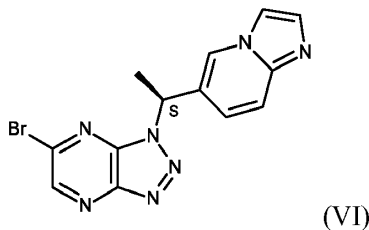
En una realización, el paso (iv) se lleva a cabo sin que se realice el paso (iii).

En una realización, el paso (iv) se lleva a cabo a temperatura elevada.

5 En una realización, el paso (iv) se lleva a cabo a 115-125°C.

En una realización, el paso (iv) se lleva a cabo a 120 °C.

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



15 o una sal farmacéutica aceptable de la misma, que comprende los pasos de (v) ciclización de 5-bromo-N3-[(1S)-1-imidazo[1,2-a]piridin-6-ilet]pirazina-2,3-diamina (V), en presencia de nitrito sódico en condiciones ácidas en un sistema acuoso; y (iv) aislando 5-bromo-3-[(1S)-1-imidazo[1,2-a]piridin-6-ilet]triazolo[4,5-b]pirazina (VI), o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

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

En una realización, en el paso (v), las condiciones ácidas comprenden llevar a cabo la reacción en una mezcla de 2-metiltetrahidrofurano y agua en presencia de ácido acético o ácido clorhídrico.

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

En una realización, el paso (v) se lleva a cabo a temperatura reducida.

30 En una realización, el paso (v) se lleva a cabo a 0-5°C.

En una realización, el paso (i) se lleva a cabo a 3-5°C.

En una realización, el paso (v) se lleva a cabo a 5 °C.

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

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

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

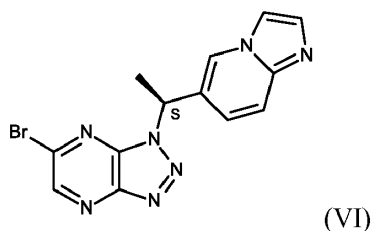
45 En una realización, el paso (vi) se lleva a cabo a temperatura ambiente.

En una realización, el paso (vi) se lleva a cabo a menos de 25 °C.

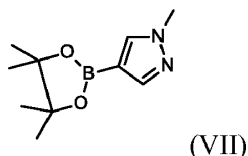
50 En una realización, el paso (vi) se lleva a cabo a 15-25°C.

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

55



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



5

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

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

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

15 (x) aislar Savolinitib.

En una realización, el paso (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).

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

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

25 En una realización, en el paso (vii), el catalizador de paladio se selecciona de:

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

30 $\text{PdCl}_2[\text{P}(\text{tBu})(\text{Cy})_2]_2$ (Pd-166; bis(terc-butildiciclohexilfosfina)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);

35 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ con t-BuPPh₂;

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

40 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ con *t*-Bu₂PMe.HBF₄.

En una realización, en el paso (vii), el catalizador de paladio se selecciona de $\text{Pd}(\text{AmPhos})_2\text{Cl}_2$ (Pd-132; diclorobis[di-terc-butil(4-dimetilaminofenil)fosfina]paladio(II)); $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ con t-BuPPh₂; y $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ con cataCXium® A (di(1-adamantil)-*n*-butifosfina).

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

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

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

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

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

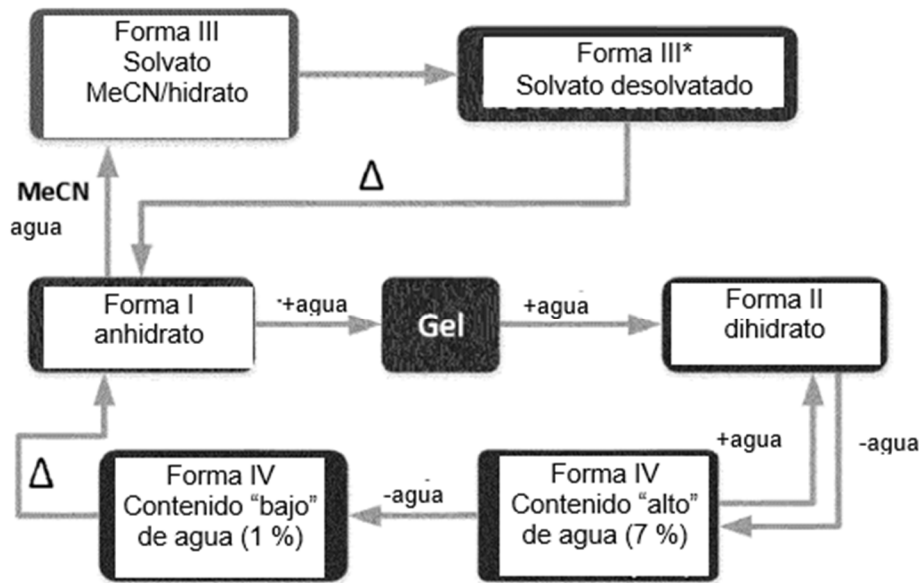
- En una realización, en el paso (vii), la reacción se lleva a cabo en un disolvente alcohólico adecuado o MeCN.
- 5 En una realización, en el paso (vii), la reacción se lleva a cabo en un disolvente alcohólico adecuado seleccionado de un disolvente alcohólico secundario o terciario.
- En una realización, en el paso (vii), la reacción se lleva a cabo en un disolvente alcohólico adecuado seleccionado de *n*-BuOH, *t*-AmOH, IPA y *s*-BuOH.
- 10 En una realización, en el paso (vii), la reacción se lleva a cabo en un disolvente alcohólico adecuado seleccionado de *t*-AmOH, IPA y *s*-BuOH.
- En una realización, en el paso (vii), la reacción se lleva a cabo en un disolvente alcohólico adecuado seleccionado de IPA y *s*-BuOH.
- 15 En una realización, en el paso (vii), la reacción se lleva a cabo en un disolvente alcohólico adecuado que es *s*-BuOH.
- En una realización, en el paso (vii), el catalizador de paladio es Pd(AmPhos)₂Cl₂ (Pd-132; diclorobis[di-*tert*-butil(4-dimetilaminofenil)fosfina]paladio(II)) y la base adecuada es K₂CO₃.
- 20 En una realización, en el paso (vii), la reacción se lleva a cabo en un disolvente alcohólico adecuado que es *s*-BuOH, el catalizador de paladio es Pd(AmPhos)₂Cl₂ (Pd-132; diclorobis[di-*tert*-butil(4-dimetilaminofenil)fosfina]paladio(II)) y la base adecuada es K₂CO₃.
- 25 En una realización, el paso (vii) se lleva a cabo a temperatura elevada.
- En una realización, el paso (vii) se lleva a cabo a 50-70°C.
- En una realización, el paso (vii) se lleva a cabo a 65 °C.
- 30 En una realización, en el paso (viii), el eliminador de paladio se selecciona de un eliminador a base de sílice (por ejemplo, QuadraSil® (Johnson Matthey) o tiol Sillabond (Silicycle)), un eliminador a base de resina de polímero (por ejemplo, QuadraPure® (Johnson Matthey)), un eliminador a base de fibra (por ejemplo, Smopex® (Johnson Matthey))))) L-cisteína y carbón activado.
- 35 En una realización, en el paso (viii), el eliminador de paladio se selecciona a partir de L-cisteína y carbón activado.
- En una realización, en el paso (viii), el eliminador de paladio es la L-cisteína.
- 40 En una realización, el paso (viii) se lleva a cabo a temperatura elevada.
- En una realización, el paso (viii) se lleva a cabo a 55-70°C.
- En una realización, el paso (viii) se lleva a cabo a 65 °C.
- 45 En una realización, en el paso (ix), la destilación azeotrópica se lleva a cabo en presencia de un disolvente seleccionado de etanol, isopropanol, *s*-butanol, alcohol isoamílico, metil etílico cetona, tolueno, ciclohexano, anisol y acetonitrilo.
- En una realización, en el paso (ix), la destilación azeotrópica se lleva a cabo en presencia de un disolvente seleccionado de isopropanol, *s*-butanol, alcohol isoamílico, anisol y acetonitrilo.
- 50 En una realización, en el paso (ix), la destilación azeotrópica se lleva a cabo en presencia de anisol.
- En una realización, el paso (ix) se lleva a cabo a temperatura elevada.
- 55 En una realización, el paso (ix) se lleva a cabo a 65-120°C.
- En una realización, el paso (ix) se lleva a cabo a 90-120°C.
- 60 En una realización, en el paso (x), Savolitinib se aísla de un disolvente alcohólico adecuado, opcionalmente en presencia de carbón activado.
- En una realización, en el paso (x), Savolitinib se aísla de un disolvente adecuado seleccionado de metanol, etanol e isopropanol, opcionalmente en presencia de carbón activado.
- 65 En una realización, en el paso (x), Savolitinib se aísla de un disolvente adecuado seleccionado de metanol, etanol e

- isopropanol, opcionalmente en presencia de carbón activado y opcionalmente en presencia de agua como codisolvente.
- En una realización, en el paso (x), 1 %, 2 %, 3 %, 4 % o 5 % de agua está presente por volumen como codisolvente.
- 5 En una realización, en el paso (x), Savolitinib se aísla del etanol en presencia de carbón activado.
- En una realización, en el paso (x), Savolitinib se aísla del 95:5 % v/v etanol:agua en presencia de carbón activado.
- En una realización, el paso (x) se lleva a cabo a temperatura elevada.
- 10 En una realización, el paso (x) se lleva a cabo a 60-75°C.
- En una realización, el paso (x) se lleva a cabo a 70 °C.
- 15 El término «farmacéuticamente aceptable» se utiliza para especificar que un objeto (por ejemplo, una sal, una forma de dosificación, un diluyente o un portador) es adecuado para su uso en pacientes. Una lista de ejemplo de sales farmacéuticamente aceptables puede encontrarse en the Handbook de Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use, P. H. Stahl y C. G. Wermuth, editores, Weinheim/Zürich:Wiley-VCHNHCA, 2002. Una sal adecuada para el compuesto (III) o (VI) es, por ejemplo, una sal de adición de ácido. Una sal de adición de ácido puede formarse al poner el compuesto en contacto con un ácido inorgánico u orgánico adecuado en condiciones conocidas por la persona experta. Una sal de adición ácida puede, por ejemplo, formarse utilizando un ácido inorgánico seleccionado de ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico. Una sal de adición ácida también puede formarse, por ejemplo, utilizando un ácido orgánico seleccionado de ácido trifluoroacético, ácido cítrico, ácido maléico, ácido oxálico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido pirúvico, ácido metanosulfónico, ácido benzenesulfónico y ácido paratoluenesulfónico.
- 20 Debe entenderse que puede ser posible formar sales con ácidos no mencionados específicamente anteriormente, y que, como resultado, la definición más amplia de “farmacéuticamente aceptable” no debe limitarse solo a las sales formadas con los ácidos específicamente recitados.
- 30 Los compuestos y sales descritos 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 semihidrato, un monohidrato, un dihidrato, un trihidrato o una cantidad alternativa de los mismos. Esta especificación abarca todas las formas solvatas y no solvatadas.
- 35 Los átomos de los compuestos y sales descritos en esta memoria descriptiva pueden existir como sus isótopos. Esta especificación abarca todos los compuestos donde un átomo se sustituye por uno o más de sus isótopos (por ejemplo, un compuesto donde uno o más átomos de carbono es un isótopo de carbono de ^{11}C o ^{13}C , o donde uno o más átomos de hidrógeno es un isótopo de ^2H o ^3H).
- 40 Savolitinib exhibe propiedades cristalinas, y cuatro formas cristalinas se caracterizan en este documento: Forma I, Forma II, Forma III y Forma IV
- 45 Generalmente se sabe que los materiales cristalinos se pueden caracterizar utilizando técnicas convencionales como la difracción de rayos X en polvo (XRPD), la calorimetría de barrido diferencial (DSC), el análisis gravimétrico térmico (TGA), la espectroscopía de transformada infrarroja de Fourier (DRIFT) de reflectancia difusa, la espectroscopía de infrarrojo cercano (NIR), la solución y/o la espectroscopía de resonancia magnética nuclear de estado sólido. El contenido de agua de tales materiales cristalinos puede determinarse mediante el análisis de Karl Fischer.
- 50 Las formas cristalinas específicas descritas en est documento proporcionan patrones XRPD sustancialmente iguales a los patrones XRPD que se muestran en las Figuras, y tienen los diversos valores de 2-theta como se muestra en las tablas incluidas en este documento. Un experto en la técnica entenderá que se puede obtener un patrón XRPD o difractograma que tiene uno o más errores de medición dependiendo de las condiciones de registro, como el equipo o la máquina utilizada. Del mismo modo, se sabe generalmente que las intensidades en un patrón XRPD pueden fluctuar dependiendo de las condiciones de medición o la preparación de la muestra como resultado de la orientación preferida. Las personas expertas en la técnica de XRPD se darán cuenta además de que la intensidad relativa de los picos también puede verse afectada por, por ejemplo, granos por encima de 30µm en tamaño y proporciones de aspecto no unitarias. La persona experta entiende que la posición de las reflexiones puede verse afectada por la altura exacta en la que la muestra se encuentra en el difractómetro, y también por la calibración a cero del difractómetro. La planitud de la superficie de la muestra también puede tener un pequeño efecto.
- 55 Como resultado de estas consideraciones, los datos del patrón de difracción presentados no deben tomarse como valores absolutos (Jenkins, R & Snyder, R.L. 'Introduction to X-Ray Powder Diffractometry' John Wiley & Sons 1996; Bunn, C.W. (1948), 'Chemical Crystallography', Clarendon Press, London; Klug, H. P. & Alexander, L. E. (1974), 'X-Ray Diffraction Procedures'). En consecuencia, debe entenderse que las formas cristalinas que se incorporan en este documento no se limitan a aquellas que proporcionan patrones XRPD que son idénticos al patrón XRPD que se muestra en las figuras. y cualquier cristal que proporcione patrones XRPD sustancialmente los mismos que los mostrados en las Figuras caen dentro del alcance de la realización correspondiente. Un experto en la técnica de XRPD puede juzgar la identidad
- 60
- 65

sustancial de los patrones de XRPD. Generalmente, un error de medición de un ángulo de difracción en un XRPD es aproximadamente más o menos $0,2^\circ$ 2-theta, y tal grado de error de medición debe tenerse en cuenta al considerar el patrón de difracción de polvo de rayos X en las figuras y al leer los datos contenidos en las tablas incluidas en este documento.

5

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



Esquema 3

Tabla 1

Actividad del agua (a_w)	$\leq 0,7$	0,7 0,8	$\geq 0,8$
Forma termodinámicamente estable	I	IV	II

10

15 La forma I, de Savolitinib, tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X que comprende picos específicos a alrededor de 2-theta $13,6^\circ$, $16,3^\circ$, $18,6^\circ$ y $26,3^\circ$.

La forma I, de Savolitinib, tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X que comprende picos específicos a alrededor de 2-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 $26,3^\circ$.

20 La forma I, de Savolitinib, tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X sustancialmente el mismo que el patrón de difracción de polvo de rayos X que se muestra en la Figura 1.

La forma II, de Savolitinib, tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X que comprende picos específicos a alrededor de 2-theta $9,1^\circ$, $10,3^\circ$, $12,4^\circ$ y $15,8^\circ$.

25

La forma II, de Savolitinib, tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X que comprende picos específicos a alrededor de 2-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 $25,3^\circ$.

La Forma II, de Savolitinib, tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X sustancialmente el mismo que el patrón de difracción de polvo de rayos X que se muestra en la Figura 2.

30

La forma III, de Savolitinib, tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X que comprende picos específicos a alrededor de 2-theta $5,3^\circ$, $10,6^\circ$, $16,0^\circ$ y $18,5^\circ$.

La forma III, de Savolitinib, tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X que comprende picos específicos a alrededor de 2-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 $26,0^\circ$.

35

La Forma III, de Savolitinib, tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X sustancialmente el mismo que el patrón de difracción de polvo de rayos X que se muestra en la Figura 3.

40

La forma IV, de Savolitinib, tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X que comprende picos específicos a alrededor de 2-theta 9,4°, 12,4°, 12,9° y 24,4°.

5 La forma IV, de Savolitinib, tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X que comprende picos específicos a alrededor de 2-theta 3,5°, 9,4°, 12,4°, 12,9°, 15,6°, 16,4°, 17,9°, 20,9°, 22,7° y 24,4°.

La Forma IV, de Savolitinib, tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X sustancialmente el mismo que el patrón de difracción de polvo de rayos X que se muestra en la Figura 4.

10 En el contexto de los valores de 2-theta de picos específicos dentro de los patrones de difracción de polvo de rayos X, el término "alrededor" se utiliza para significar aproximadamente más o menos 0,2° 2-theta.

15 Como resultado de su actividad como inhibidor de la cinasa c-Met, Savolitinib, y sus formas cristalinas, 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.

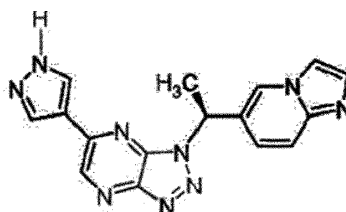
Donde se menciona el "cáncer", esto incluye tanto el cáncer no metastático como el cáncer metastático, de modo que el tratamiento del cáncer implica el tratamiento de los tumores primarios y también de las metástasis tumorales.

20 Se pretende que el término "terapia" tenga su significado normal de tratar una enfermedad con el fin de aliviar total o parcialmente uno, algunos o todos sus síntomas, o para corregir o compensar la patología subyacente. El término "terapia" también incluye "profilaxis" a menos que haya indicaciones específicas al contrario. Los términos "terapéutico" y "terapéuticamente" deben interpretarse de manera correspondiente.

25 El término "profilaxis" pretende tener su significado normal e incluye la profilaxis primaria para prevenir el desarrollo de la enfermedad y la profilaxis secundaria mediante la cual la enfermedad ya se ha desarrollado y el paciente está temporal o permanentemente protegido contra la exacerbación o el empeoramiento de la enfermedad o el desarrollo de nuevos síntomas asociados con la enfermedad.

30 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 este documento.

Un metabolito de Savolitinib, HMPL-504-M2, tiene la siguiente estructura:



HMPL-504-M2

35

Savolitinib, preparado por los procesos descritos en este documento, se puede utilizar para proporcionar formulaciones, tales como tabletas, para su uso como medicamentos para el tratamiento del cáncer. Las formulaciones adecuadas y los usos terapéuticos de los medicamentos así preparados se describen en WO2011079804.

40

Como referencia, se proporciona una composición farmacéutica que comprende Savolitinib en forma de tableta, opcionalmente en forma de tableta recubierta.

EJEMPLOS

45

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

Abreviaturas utilizadas:

50

CDI Carbonildiimidazol

DCM Diclorometano

55

DIPEA *N,N*-diisopropilcintiamina

DMSO Dimetilsulfóxido

	ESI	Ionización por electropulverización
	HPLC	Cromatografía de líquidos de alta resolución
5	HRMS	Espectrometría de masas de alta resolución
	iPrOH	Isopropanol
10	mp	Punto de fusión
	NMP	N-Metil-2-pirrolidona
	NMR	Espectroscopia de resonancia magnética nuclear
15	Pd-132	Diclorobis[di-tert-butil(4-dimetilaminofenil)fosfina]paladio(II)
	PTFE	Politetrafluoroetileno
20	Q-ToF	Tiempo de vuelo cuádruple
	THF	Tetrahidrofurano

Los nombres IUPAC se generaron utilizando Biovia® Draw, versión 18,1.

Los datos de RMN se recolectaron utilizando un espectrómetro Bruker Ultrashield A V3 400 MHz equipado con una sonda BBFO y operando con el software Topspin3.5pl5.

Los datos de HRMS se recolectaron utilizando un espectrómetro de masas de alta definición Waters Synapt G2-Si con ionización ESI (+ve) y se operó con MassLynx V4.1. La introducción de la muestra fue a través de un UPLC Waters Aquity Clase H equipado con una columna Waters BEH C18 (100x2.1 mm, 1,7µm).

Los datos del punto de fusión se recolectaron utilizando un calorímetro de barrido diferencial Mettler-Toledo equipado con un porta muestras de 30 µL bañado en oro.

35 Ejemplo 1

Preparación de (1S)-1-imidazo[1,2-a]piridin-6-iletanamina (III)

40 El clorhidrato de isopropilamina (379,8g; 3,97mol), el tetraborato sódico decahidrato (31,22g; 0,08mol) y el fosfato piridoxal (0,7g; 0,003 mol) se disuelven en agua (2000ml). El pH se ajusta a pH10 usando NaOH acuoso. La enzima ATA-436 (5,94g) se carga en el recipiente de reacción. 1-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)etanona (50g; 0,30mol), como solución en DMSO (500ml), se carga al recipiente de reacción. La mezcla de reacción se calienta a 44-54°C durante 72h.

45 Tras la reacción completa, la mezcla se enfría y el pH se ajusta a pH 12,0 a 12,5 con NaOH acuoso. La tierra diatomácea (Celite®) (50g), luego nBuOH (625ml) se carga al recipiente de reacción y el contenido se agita durante aproximadamente 1h. La mezcla se filtra y se lava con una mezcla de agua-DMSO-nBuOH (160ml-40ml-300ml). El filtrado se diluye aún más con nBuOH (325ml) y KCl (350g) se carga en el recipiente y el contenido se agita durante un mínimo de 40min. La fase orgánica se elimina y retiene; la acuosa se extrae de nuevo con nBuOH adicional y la fase orgánica retenida. Las fases orgánicas retenidas se combinan y concentran al vacío con calentamiento (hasta 60 °C). La mezcla se enfría y luego se filtra. El filtrado se trata con HCl en iPrOH (100ml; 0,54mol). La mezcla se filtra y se lava con nBuOH para proporcionar diclorhidrato de (1S)-1-imidazo[1,2-a]piridin-6-iletanamina como un sólido.

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

60 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 WO2011079804, o como se indica a continuación:

65 1-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)etanona

Se añadió N-metoxi-N-metil-imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida (200 kg) a un vaso de reacción junto con THF (370 kg).

La mezcla de reacción se enfrió a 5-15°C. Se añadió una solución de bromuro metilmagnesio 3 M en metil-THF (780 kg) a la mezcla de reacción, garantizando al mismo tiempo que la temperatura no superara los 20 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó durante 8 horas a 10-20°C. La mezcla de reacción fue entonces apagada con agua (10 volúmenes), mientras que aseguraba que la temperatura no excediera los 30°C, y luego agitada durante otras 2-3 horas a 10-20°C. El pH de la mezcla de reacción se ajustó a pH 7-8 usando 10 % de H₂SO₄ y luego la mezcla se agitó durante otras 3-5 horas a 10-20°C. La mezcla de reacción se concentró a 19-20 veces su volumen original (temperatura <30°C) y luego se agitó durante 1-2 horas a 10-20°C antes de ser filtrada. La torta de filtro se lavó con agua y luego se secó al vacío (50-60°C durante 36-48 horas) para producir el producto.

10 *N*-metoxi-*N*-metilimidazo[1,2-*a*]piridina-6-carboxamida

Se añadió ácido imidazo[1,2-*a*]piridin-6-carboxílico (155 kg) a un recipiente de reacción junto con acetonitrilo (1100 kg). Luego se añadió CDI (263 kg) y se removió la mezcla durante 16 horas a 10-20°C. A continuación, se añadió el 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 apagó con agua (2 volúmenes) mientras se asegura que la temperatura no exceda los 20°C. La mezcla apagada se concentró entonces a 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 contraerla hasta 1,5-2,5 veces su volumen original. El residuo se diluyó con THF (2 volúmenes) para producir una solución del producto.

20 *Ácido imidazo[1,2-*a*]piridina-6-carboxílico*

Se añadió ácido 6-aminopiridina-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 2-cloroacetaldehído (solución acuosa al 40 %; 320 kg) y la mezcla se removió a 75-80°C durante 4 horas. Después se ajustó la temperatura a 45-55°C y se añadió gota a gota acetona (8 volúmenes). La mezcla fue entonces removida a 45-55°C durante 2-3 horas antes de ser enfriada a -10°C y removida a esta temperatura durante 18-24 horas. La mezcla de reacción se filtró y la torta de filtro se enjuagó con acetona y luego se secó al vacío (55-60°C) para producir el producto.

30 **Ejemplo 2**

Preparación de 5-bromo-N3-[(1*S*)-1-imidazo[1,2-*a*]piridin-6-iletil]pirazina-2,3-diamina (V)

El diclorhidrato de (1*S*)-1-imidazo[1,2-*a*]piridin-6-iletanamina (70g, 0,281mol) se suspende en DCM (263 ml), se enfría a 10 °C y se trata con una solución acuosa de NH₃ al 28 % (76 ml) y agua (259 ml). La reacción se agitó a 20 °C durante 30 min a 1h. La mezcla se deja sedimentar, la fase orgánica se separa y retiene, y la fase acuosa se extrae 4 veces con una mezcla de DCM-*i*PrOH (441ml-41ml). Las fases orgánicas resultantes se combinan y concentran en vacío para producir (1*S*)-1-imidazo[1,2-*a*]piridin-6-iletanamina.

Se añaden NMP (89 ml), 3,5-dibromopiracina-2-amina (91,02g-0,3599mol) y DIPEA (96,1 ml, 0,551 mol) se agregan a la (1*S*)-1-imidazo[1,2-*a*]piridin-6-iletanamina, y la mezcla se calienta a 120°C durante 20-48 h. Al finalizar la reacción, la mezcla se enfría a 80 °C, se diluye con más NMP (89 ml) y la temperatura se mantiene a 80 °C. A continuación, la mezcla se carga en agua (888 ml, 20 °C). La suspensión resultante se agita a 20 °C durante 2h y luego se filtra, y la torta de filtro se lava con agua (89 ml). La torta de filtro se seca bajo vacío durante 30min. La torta de filtro se trata con metanol (222 ml) y se revuelve a 65-70 °C durante 1h. La mezcla se mantiene a 20°C durante 1h, se filtra, y la torta de filtro se lava 3 veces con metanol adicional (44,4 ml). La torta de filtro se seca a un peso constante bajo vacío para producir 5-bromo-N3-[(1*S*)-1-imidazo[1,2-*a*]piridin-6-iletilo]pirazina-2,3-diamina como un sólido.

mp 192,8 - 206,1 °C; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) 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 (a d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 6,31 (s, 2H), 5,11 (quin, *J* = 6,8 Hz, 1H), 1,55 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H); ¹³C RMN (DMSO-*d*₆, 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/C-ToF) *m/z*: [M+H]⁺ Calculado para C₁₇H₂₀ON₅ 333,0458; Encontrado 333,0459.

3,5-dibromopiracina-2-amina (IV) está disponible en el mercado.

55 **Ejemplo 3**

Preparación de 5-bromo-3-[(1*S*)-1-imidazo[1,2-*a*]piridin-6-iletil]triazolo[4,5-*b*]pirazina (VI)

Se prepara una solución de nitrito de sodio (11,3 g, 163,3 mmol) en agua (90mL) y se añadió gota a gota a una solución en agitación de 5-bromo-N3-[(1*S*)-1-imidazo[1,2-*a*]piridin-6-iletil]pirazina-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 agitó a aproximadamente 5°C durante un mínimo de 4 h.

Tras la reacción completa, la solución se carga con 2-metiltetrahidrofurano (450,0 ml) y la mezcla se agita durante 30 minutos. La mezcla se deja reposar durante 30 min y luego se extrae y retiene la fase orgánica. El extracto acuoso se carga con 2-metiltetrahidrofurano (225,0 ml) y la mezcla se agita durante 30 min. La mezcla se deja reposar durante 30

min y luego se extrae y retiene la fase orgánica. Los extractos combinados de fase orgánica se agitan con tierra diatomácea (Celite®) (9g) y cloruro de sodio acuoso al 20 % peso/peso (225,0 ml). El Celite® se elimina por filtración y los filtrados se separan por fase y se retiene el extracto de fase orgánica. El extracto de fase acuosa se carga con 2-metiltetrahidrofurano (180,0 ml) y la mezcla se agita durante 30 minutos, y luego se extrae y retiene la fase orgánica. Los extractos combinados de fase orgánica se tratan con 1,0 HCl en acetato de etilo (151,0 ml), manteniendo la temperatura por debajo de 25°C. La mezcla se agita durante un mínimo de 4h. 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-iletil]triazolo[4,5-b]pirazina como un sólido.

mp 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, 20,0 ppm; HRMS (ESI/C-ToF) m/z: [M+H-N₂]⁺ Calculado para C₁₃H₁₃BrN₅ 318,0349; Encontrado 318,0200.

15 Ejemplo 4

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

Una mezcla de 4-Bromo-1-metil-1H-pirazol (108kg, 670,8 mol), triisopropilborato (158kg, 838,5 mol), THF (807 l) y tolueno (630 l) se agitan bajo nitrógeno. La mezcla se agita y se enfría a -75 °C a 65 °C antes de añadir 2,5 M de litio n-butilo en hexano (411 l, 279kg, 1026,3 mol). Después de remover de 1 a 1,5h, la mezcla se trata con pinacol (113kg, 959,2 mol) y se deja calentar a temperatura ambiente. La reacción se agita a temperatura ambiente durante 1-2h.

Una vez finalizada la reacción, se añade lentamente ácido acético acuoso al 15 % (alrededor de 432kg) a una temperatura de 10 a 20 °C para ajustar la mezcla a pH 7-8. La mezcla se agita durante 15 a 30 minutos y luego se deja reposar durante 15 a 30 minutos. La fase acuosa se separa y se retiene la fase orgánica. El extracto en fase acuosa se trata con 2-metiltetrahidrofurano (1026kg) y la mezcla se agita durante 15 a 30 minutos y luego se deja reposar durante 15 a 30 minutos. Se extrae la fase orgánica, combinada con la fase orgánica de reacción y concentrada al vacío a 3-4 volúmenes, manteniendo la temperatura a ≤50°C. La mezcla se enfría a 20-30°C y se filtra, lavándose con 2-metiltetrahidrofurano (126 kg). El filtrado se trata con heptano (1026 kg) y la mezcla resultante se concentra al vacío a 3-4 volúmenes, manteniendo la temperatura a ≤50°C. La mezcla concentrada se enfría a 20-30°C y luego se trata con heptano (1026 kg). La mezcla resultante se concentra bajo vacío a 2-3 volúmenes, manteniendo la temperatura a ≤50°C. La mezcla concentrada resultante se enfría entre -15 y 5 °C y se agita entre -15 y 5 °C durante 1 a 2 h. Luego se filtra la mezcla y la torta de filtración se lava con heptano (216 kg) preenfriado (-15 a -5°C). La torta filtrada se seca a 35-45°C bajo 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.

40 4-Bromo-1-metil-1H-pirazol está disponible en el mercado.

Ejemplo 5

Preparación de 3-[(1S)-1-imidazo[1,2-a]piridin-6-iletil]-5-(1-metilpirazol-4-il)triazolo[4,5-b]pirazina cruda (Ia)

Bajo presión positiva de nitrógeno, se añadió una mezcla de clorhidrato de 5-bromo-3-[(1S)-1-imidazo[1,2-a]piridin-6-iletil]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 de potasio (29,6 g, 214 mmol), agua (263 ml) y butan-2-ol (438 ml) se agita durante 5 min. A continuación, la mezcla se calienta a 30 °C y se trata con catalizador PD-132 (0,61g, 0,86 mmol). Luego la mezcla se agita a 65°C durante 2 h.

Al finalizar, la mezcla bifásica resultante se ajusta a 55 °C y se agita con L-cisteína (7,77g, 64,1 mmol), luego se agita a 65 °C durante 6h. A continuación, se detiene la agitación y se deja que la mezcla se asiente. La fase acuosa se elimina y la fase orgánica se trata con una solución de cloruro de sodio (35,0 ml) al 14 % p/p. La mezcla resultante se agita a 65 °C durante 30 minutos, luego se detiene la agitación y se deja que la mezcla se asiente. Se elimina la fase acuosa y se retiene la fase orgánica.

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 30min. A continuación, se detiene la agitación y se deja que la mezcla se asiente. La fase acuosa se elimina y la fase orgánica se seca azeotrópicamente mediante destilación a presión atmosférica. La mezcla se concentra a aproximadamente 8 volúmenes relativos. La temperatura se ajusta a 90 °C y se añade más anisol (278 ml). A continuación, 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-iletil]-5-(1-metilpirazol-4-il)triazolo[4,5-b]pirazina (0,07g, 0,2 mmol). La mezcla se agita durante 1h, luego se enfría a 0 °C, con agitación, más de 8h. La mezcla se agita durante 2h a 0 °C antes de filtrar la mezcla. La torta de filtración se lava dos veces con butan-2-ol (35 ml) preenfriado (<5 °C) y luego se seca al vacío a 40 °C para dar 3-[(1S)-

1-imidazo[1,2-a]piridin-6-iletíl]-5-(1-metilpirazol-4-il)triazolo[4,5-b]pirazina cruda como un sólido color beige/rojo.

Ejemplo 6

5 Preparación de 3-[(1S)-1-imidazo[1,2-a]piridin-6-iletíl]-5-(1-metilpirazol-4-il)triazolo[4,5-b]pirazina (1)

Una mezcla cruda de 3-[(1S)-1-imidazo[1,2-a]piridin-6-iletíl]-5-(1-metilpirazol-4-il)triazolo[4,5-b]pirazina (108g, 0,31 mol), carbón activado (10,7g), etanol (2850 ml) y agua (150 ml) se agita a al menos 76 °C durante 2 h. El carbón activado se elimina mediante filtración a > 70 °C, lavándose con etanol (229 ml) y agua (11,8 ml).

10

El filtrado resultante se agita a 75 °C para lograr la disolución completa del sólido. La solución resultante se enfría a 62 °C a una tasa 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 ajusta 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.

20

La mezcla resultante se pasa a través del molino húmedo durante 75-80 pasadas teóricas y luego se agita a 62 °C durante 6h. A continuación, la mezcla se enfría a 0 °C a una tasa de 0,1 °C/min y, a continuación, se agita durante 2h a 0 °C. A continuación, la mezcla se calienta a 65 °C a una velocidad de 0,35 °C/min y, a continuación, se agita durante 30 minutos a 65 °C. A continuación, la mezcla se enfría a 0 °C a una velocidad de 0,14 °C/min y, a continuación, se agita durante 3h a 0 °C. A continuación, la mezcla se calienta a 65 °C a una velocidad de 0,35 °C/min y, a continuación, se agita durante 30 minutos a 65 °C. A continuación, la mezcla se enfría a 0 °C a una tasa de 0,14 °C/min y, a continuación, se agita durante 3h a 0 °C.

25

El molino húmedo se configura con la disposición 6F + 2P y se ajusta a una velocidad de punta de 20,5 m/s con el enfriamiento de la camisa del molino húmedo activado 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 pasadas teóricas a 0 °C. A continuación, la mezcla se calienta a 65 °C a una tasa de 0,35 °C/min y, a continuación, se agita durante 30 minutos a 65 °C. A continuación, la mezcla se enfría a 0 °C a una tasa de 0,14 °C/min y, a continuación, se agita durante 3h a 0 °C. A continuación, la mezcla se calienta a 65 °C a una tasa de 0,35 °C/min y, a continuación, se agita durante 30 min a 65 °C. A continuación, la mezcla se enfría a 0 °C a una tasa de 0,14 °C/min y, a continuación, se agita durante 3-5h a 0 °C.

35

A continuación, se filtra la mezcla y se lava la torta húmeda con etanol (214 ml) preenfriado (< 5°C). La torta se seca a un peso constante en un horno al 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 como un sólido de color blanquecino. El material se desgruma a través de una criba de 2 mm. mp 205,9-208,8°C; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) 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); ^{13}C RMN (DMSO- d_6 , 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/C-ToF) m/z : $[\text{M}+\text{H}-\text{N}_2]^+$ Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_7$ 318,1462; Encontrado 318,1486.

40

45

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

Caracterización de las formas cristalinas de Savolitinib (para Referencia)

50

Savolitinib exhibe propiedades cristalinas, y cuatro formas cristalinas (Formas I-IV) se caracterizan en este documento.

El material del Formulario 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:

55

Ciclo de temperatura

A 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 doce ciclos del siguiente programa de temperatura utilizando la estación de cristalización Clarity (disponible en www.electrothermal.com):

60

- Calor de 20°C a 60-80°C a 1°C/min

- Frío a 20 °C a 1 °C/min

65

- Velocidad del agitador: 600 rpm

Sonicación

Se añadió suficiente 3-[(1S)-1-imidazo[1,2-a]piridin-6-iletíl]-5-(1-metilpirazol-4-il)triazolo[4,5-b]pirazina a un disolvente seleccionado hasta que quedara un exceso de sólidos no disueltos. La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se filtró a través de un filtro de jeringa de PTFE de 0,2 µm. El filtrado se sonicó a una intensidad del 70 % utilizando un procesador ultrasónico Cole-Parmer ® 130W (disponible en www.coleparmer.com) mediante un programa de impulsos. En los casos donde no se precipitaron sólidos a temperatura ambiente, la muestra se almacenó a 4 °C durante 18 horas. Si aún no había precipitado presente, las muestras se exponían a técnicas de evaporación lenta o rápida dependiendo del punto de ebullición del disolvente utilizado. Cuando se utilizaron disolventes en los que el compuesto mostraba una solubilidad inadecuada, se prepararon suspensiones o pastas y se sonicaron utilizando el mismo método. Todos los sólidos recuperados fueron analizados 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 varios disolventes y se filtró a través de un filtro de PTFE de 0,2 µm. Se añadieron alícuotas (de 400µL a 1000µl) de las soluciones saturadas preparadas en el antidisolvente apropiado (10 volúmenes) a temperatura ambiente. Los experimentos que destruyeron los sólidos inmediatamente se filtraron lo antes posible y se secaron al aire antes del análisis. Los experimentos que no precipitaron fueron almacenados a 4°C durante 2 días.

Experimentos de suspensión

Se añadió suficiente 3-[(1S)-1-imidazo[1,2-a]piridin-6-iletíl]-5-(1-metilpirazol-4-il)triazolo[4,5-b]pirazina a un determinado disolvente hasta que los sólidos no disueltos permanecieran 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 mediante XRPD.

Enfriamiento lento

Se añadió suficiente 3-[(1S)-1-imidazo[1,2-a]piridin-6-iletíl]-5-(1-metilpirazol-4-il)triazolo[4,5-b]pirazina a un determinado disolvente hasta que los sólidos no disueltos permanecieran a 3°C por debajo del punto de ebullición del disolvente. La suspensión tibia se filtró a través de un filtro de jeringa de PTFE de 0,2 µm precalentado (50 °C) en un vial de HPLC precalentado (punto de ebullición del disolvente - 3 °C) en la estación Clarity (disponible en www.electrothermal.com). Las soluciones se enfriaron a 0,1°C/min a una temperatura final de -10°C. Los experimentos que precipitaron sólidos se filtraron inmediatamente y se secaron al aire antes del análisis.

Evaporación rápida

Se preparó una solución de 3-[(1S)-1-imidazo[1,2-a]piridin-6-iletíl]-5-(1-metilpirazol-4-il)triazolo[4,5-b]pirazina 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 bajo una corriente de nitrógeno. Los sólidos resultantes fueron analizados por XRPD.

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

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

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

Las trazas de XRPD se recogieron con 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 utilizó el programa XRPD predeterminado (intervalo 3-40°2θ, tamaño de paso 0,013°, tiempo de conteo 99 segundos, tiempo de ejecución de ~22 minutos).

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

ES 2 956 847 T3

Tabla 2

Posiciones de pico de la forma I (2θ (°))	Posiciones de pico de la forma II (2θ (°))	Posiciones de pico de la forma III (2θ (°))	Posiciones de pico de la forma IV (2θ (°))
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		
28,779	26,689		
29,502	27,228		
30,169	27,316		
30,378	28,022		
30,656	29,333		
30,989	29,716		
31,184	30,557		
31,559	31,784		
31,598	32,316		
32,276	33,266		
32,557	34,364		
33,340			
33,843			
34,544			
34,999			
35,521			
35,703			

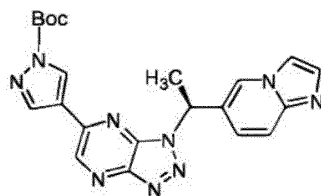
36,040			
36,920			
37,777			
38,050			
38,218			
38,723			
38,957			

Preparación de HMPL-504-M2 (para Referencia)

Paso A

5

Preparación de (S)-tert-butil 4-(1-(1-(imidazo[1,1,2-a]piridin-6-il)etil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-carboxilato (Boc-HMPL-504-M2)



Boc-HMPL-504-M2

10

A un matraz RB de tres bocas equipado con un agitador mecánico, un controlador de temperatura y un burbujeador de nitrógeno, se le añadieron 50,0 g de 5-bromo-3-[(1S)-1-imidazo[1,2-a]piridin-6-ilet]triazolo[4,5-b]pirazina (VI) cruda (ensayo de potencia 70 %, 0,15 mol), 67,2 g (0,23 mol, 1,5 eq) de éster de borato de 1-Boc-4-bromo-1H-pirazol, 47,7 g de Na₂CO₃ (0,45 mol, 3 eq), 500 ml de dioxano y 50 ml de agua. Se burbujeó nitrógeno gaseoso en el fondo de la solución para reemplazar el aire durante 15 minutos, luego se agregaron 7,7 g de PdCl₂(dppf) (0,07 eq) y todo el proceso se protegió con nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a reflujo suave (90 a 95 °C) y se mantuvo a esta temperatura durante más de 4 horas hasta que la LC-MS (o HPLC) mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se enfrió a 50 °C y se filtró a través de una almohadilla de celita. El filtrado se concentró bajo presión reducida. Se añadió DCM (800 ml) al residuo, se separó la fase orgánica y se lavó con agua (200 ml x 3). La fase orgánica se concentró a 200 mL que luego se utilizó en el siguiente paso directamente.

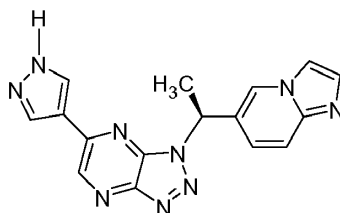
15

20

Paso 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]piazina (HMPL-504-M2)

25



HMPL-504-M2

Al residuo obtenido en el Paso A anterior, se le añadieron 200 ml de diclorometano, seguido de una solución de HCl concentrada (50 ml). La solución se agitó durante 4 h, monitoreada por LC-MS. Cuando la reacción se completó, se eliminó el disolvente. Al residuo, se añadió una solución diluida de NaOH para dar un pH final de 7 ~ 8. El sólido formado fue recogido por filtración y el producto crudo fue purificado por cromatografía de columna de gel de sílice para dar 18 g de sólido amarillo claro con una pureza quiral del 100 %, es decir, la pureza química del producto fue del 99,03 % (HPLC, a 254 nm). El rendimiento fue del 38 % para el paso de acoplamiento cruzado Suzuki y el paso de desprotección combinados.

30

35

¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 13,43 (a, s, 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-NMR (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: Calculado para C₁₆H₁₃N₉ (M + H) 332,33, encontrado 332,30.

5 Preparación de tabletas recubiertas con película de Savolitinib (para referencia)

Una composición de ejemplo de una tableta recubierta con película de savolitinib se muestra en la Tabla 3 a continuación.

Tabla 3

Componentes	Cantidad % en peso de la tableta recubierta
Núcleo de la tableta	
Savolitinib	30-45
Manitol	20-40
Celulosa microcristalina	20-40
Hidroxipropilcelulosa de baja sustitución	3-6
Estearato de magnesio	0,5-2,5
Peso de la tableta principal	95-98
Recubrimiento de la tableta	
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	qs
Peso nominal de la tableta recubierta	100

10

Las tabletas recubiertas con película de Savolitinib se fabrican utilizando técnicas de mezcla, granulación seca, compresión y recubrimiento de película conocidas por los expertos en la técnica. El proceso de fabricación comprende los siguientes pasos:

15

1. Los siguientes ingredientes se añaden a un mezclador de difusión adecuado; savolitinib, manitol, celulosa microcristalina y celulosa hidroxipropilo de baja sustitución. Entonces los ingredientes se mezclan.

2. El estearato de magnesio intragranular se agrega a los polvos, y se mezcla antes de la compactación del rodillo.

20

3. Las cintas se producen mediante la compactación de rodillos de la combinación lubricada. Posteriormente, las cintas se muelen en gránulos pasando las cintas a través de un molino adecuado.

4. Los gránulos se mezclan con estearato de magnesio extragrande utilizando un mezclador de difusión adecuado.

25

5. Los gránulos lubricados se comprimen hasta formar núcleos de tabletas mediante una prensa de tabletas adecuada.

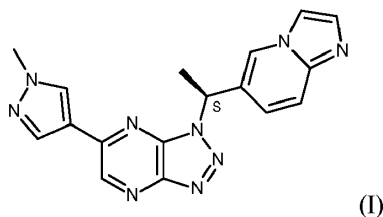
6. La suspensión de recubrimiento de película está preparada y los núcleos de la tableta están recubiertos con una capa de película amarilla, que se aplica a los núcleos de la tableta mediante un proceso de recubrimiento de película convencional.

30

7. Las tabletas recubiertas acabadas se envasan en envases a granel o primarios adecuados.

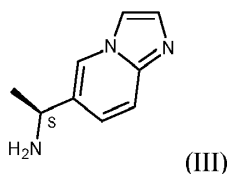
REIVINDICACIONES

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



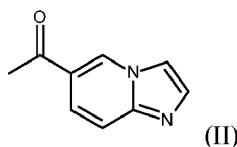
5

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



10

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



15

en la 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.

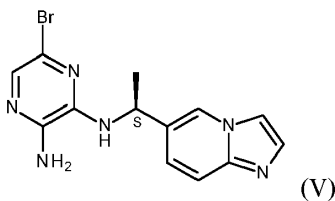
20

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

3. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde el paso (i) se lleva a cabo a 44-54°C.

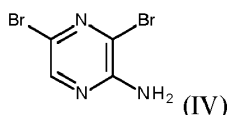
25

4. Un proceso para la preparación de Savolitinib (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el proceso comprende adicionalmente la preparación de 5-bromo-N3-[(1S)-1-imidazo[1,2-a]piridin-6-iletil]pirazina-2,3-diamina (V),



30

que comprende los pasos de (iii) neutralización de 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),



35

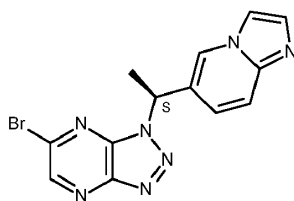
en la presencia de una base orgánica; y aislando 5-bromo-N3-[(1S)-1-imidazo[1,2-a]piridin-6-iletil]pirazina-2,3-diamina (V).

5. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 4, en donde el paso (iv) se lleva a cabo en un disolvente adecuado seleccionado de alcohol iso-amílico y N-metil-2-pirrolidona y la base orgánica es N,N-diisopropiletilamina.

40

6. Un proceso para la preparación de Savolitinib (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el proceso comprende

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

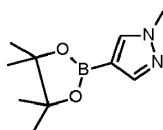


(VI)

- 5 o una sal farmacéutica aceptable de la misma, que comprende los pasos de (v) ciclización de 5-bromo-N3-[(1S)-1-imidazo[1,2-a]piridin-6-iletil]pirazina-2,3-diamina (V), en presencia de nitrito sódico en condiciones ácidas en un sistema acuoso; y (iv) aislando 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.
- 10 7. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 6, en donde en el paso (v), las condiciones ácidas comprenden llevar a cabo la reacción en una mezcla de ácido acético y agua.
- 15 8. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 6 o la reivindicación 7, en donde, en el paso (vi) 5-bromo-3-[(1S)-1-imidazo[1,2-a]piridin-6-iletil]triazolo[4,5-b]pirazina (VI) se aísla como una sal clorhidrato de acetato de etilo y en donde el paso (vi) se lleva a cabo a menos de 25°C.

9. Un proceso para la preparación de Savolitinib (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el proceso comprende adicionalmente los pasos 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 farmacológicamente aceptable de la misma, con 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol (VII),

20



(VII)

- en presencia de un catalizador de paladio y una base adecuada;
- 25 viii) tratar 3-[(1S)-1-imidazo[1,2-a]piridin-6-iletil]-5-(1-metilpirazol-4-il)triazolo[4,5-b]pirazina cruda con un eliminador de paladio;
- (ix) aislar 3-[(1S)-1-imidazo[1,2-a]piridin-6-iletil]-5-(1-metilpirazol-4-il)triazolo[4,5-b]pirazina seguido de destilación azeotrópica; y
- (x) aislar Savolitinib (I).
- 30 10. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 9, en donde, en el paso (vii), el catalizador de paladio es Pd(AmPhos)₂Cl₂ (Pd-132; diclorobis[di-terc-butil(4-dimetilaminofenil)fosfina]paladio(II)) y la base adecuada es K₂CO₃.
11. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 9 en donde, en el paso (viii), el eliminador de paladio es L-cisteína.
- 35 12. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 9, en donde, en el paso (ix), la destilación azeotrópica se lleva a cabo utilizando anisol.
13. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 9 en donde, en el paso (x), Savolitinib (i) se aísla de 95:5 % v/v etanol:agua en presencia de carbón activado.
- 40 14. El compuesto (1S)-1-imidazo[1,2-a]piridin-6-iletanamina, o una sal farmacéutica aceptable del mismo.
15. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 14, que es diclorhidrato de (1S)-1-imidazo[1,2-a]piridin-6-iletanamina.

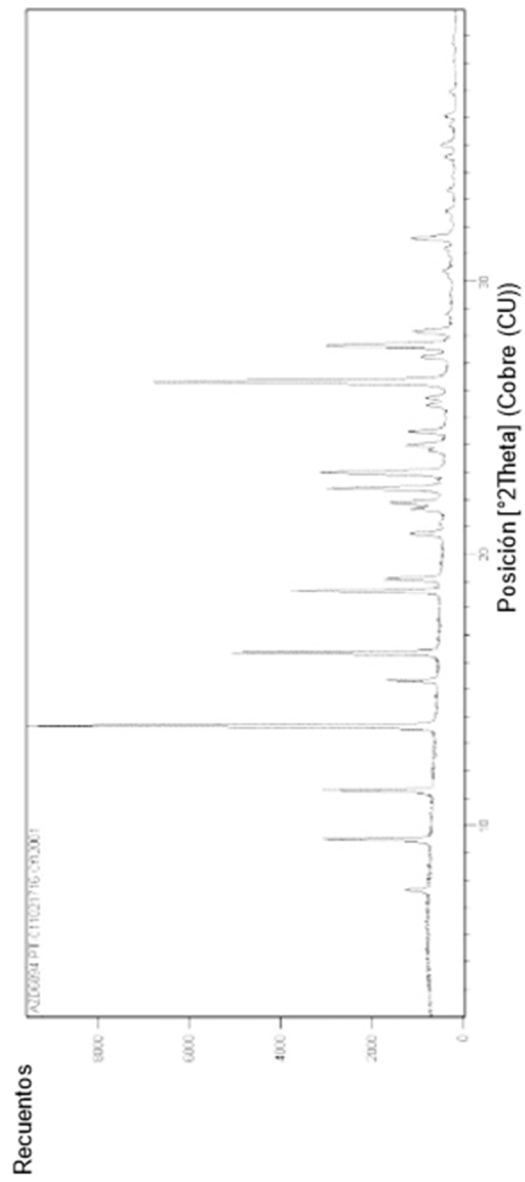


Figura 1.

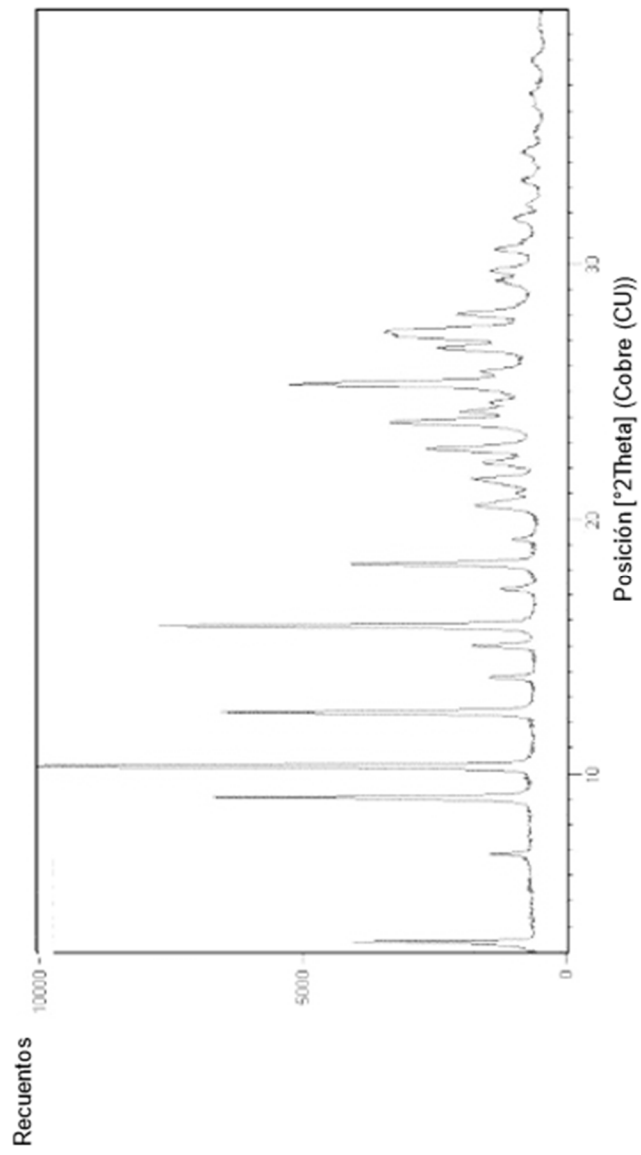


Figura 2.

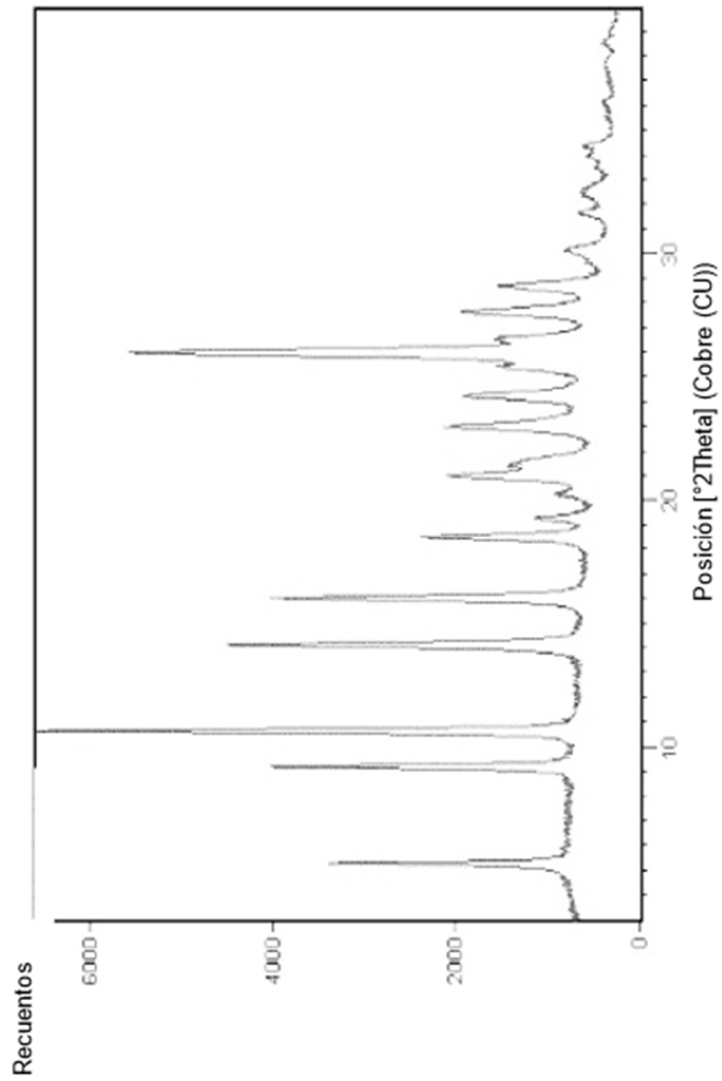


Figura 3.

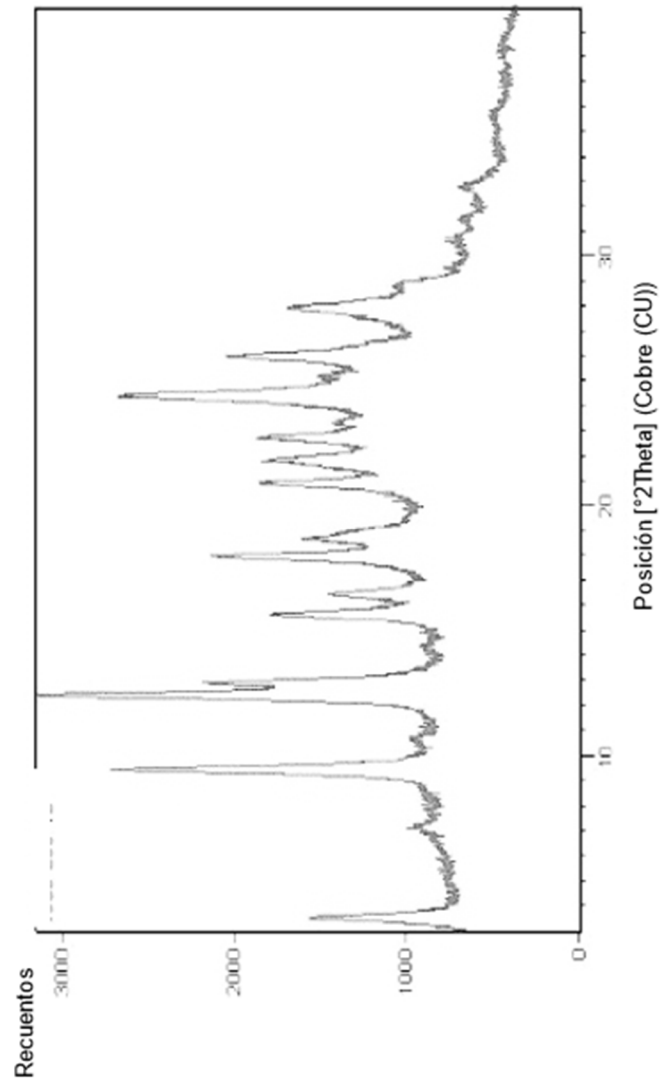


Figura 4.

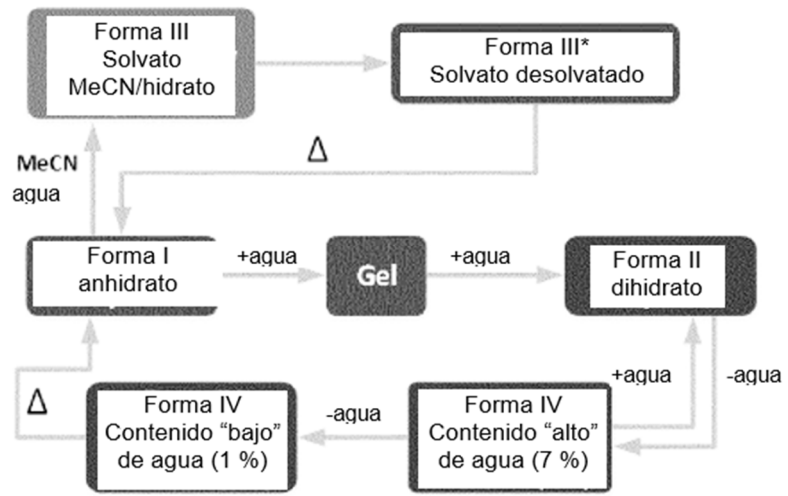


Figura 5.