

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 701 088**

51 Int. Cl.:

**C07F 9/06** (2006.01)

**C07F 9/6561** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.12.2014 PCT/US2014/071613**

87 Fecha y número de publicación internacional: **25.06.2015 WO15095765**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.12.2014 E 14828102 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.09.2018 EP 3083648**

54 Título: **Procedimiento farmacéutico y compuestos intermedios**

30 Prioridad:

**20.12.2013 US 201361919671 P**

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

**20.02.2019**

73 Titular/es:

**RIGEL PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)  
1180 Veterans Boulevard  
South San Francisco, CA 94080, US**

72 Inventor/es:

**MCKEEVER, BENEDICT;  
DIORAZIO, LOUIS, JOSEPH;  
JONES, MARTIN, FRANCIS;  
FERRIS, LEIGH;  
JANBON, SOPHIE, LAURE MARIE;  
SIEDLECKI, PAWEL, STANISLAW;  
CHURCHILL, GWYDION, HUW y  
CRAFTS, PETER, ALAN**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

ES 2 701 088 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**

Procedimiento farmacéutico y compuestos intermedios

**Antecedentes de la invención****Campo de la invención**

- 5 La presente invención se refiere a la fabricación a gran escala de compuestos farmacéuticos, en particular la fabricación a gran escala de 2,4-pirimidindiaminas y compuestos intermedios usados en la misma.

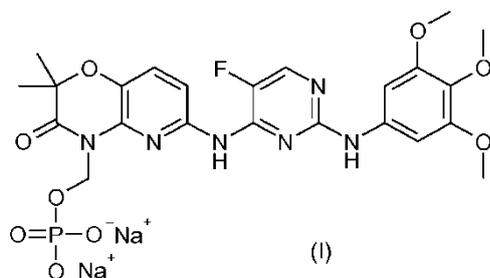
**Antecedentes de la invención**

- 10 La Solicitud de Patente Internacional WO 2005/016893 describe 2,4-pirimidindiaminocompuestos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y procedimientos para ellos, que son útiles en el tratamiento y la prevención de varias enfermedades.

La Solicitud de Patente Internacional WO 2006/078846 describe profármacos de 2,4-pirimidindiaminocompuestos y procedimientos para ellos.

La Solicitud de Patente Internacional WO 2011/002999 describe un procedimiento para preparar un 2,4-pirimidindiaminocompuesto de fórmula (I):

15

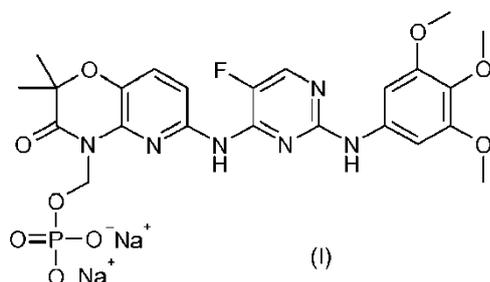


Formulándose el compuesto de fórmula (I) como compuesto farmacéutico activo.

**Sumario de la invención**

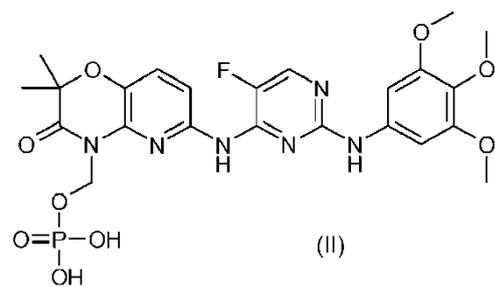
- 20 Son deseables métodos apropiados para la fabricación eficaz y compatible con el medioambiente, de coste eficaz, del compuesto de fórmula (I). También es deseable utilizar condiciones de fabricación que reduzcan la degradación del producto y mejoren la selectividad de la reacción. La presente invención proporciona procedimientos para la fabricación a gran escala de un compuesto de fórmula (I) así como hidratos (tales como hexahidratos) del mismo.

25



En un primer aspecto de la invención, se proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I) o hidrato del mismo que comprende:

- 30 (a) poner en contacto un solvato de amida del compuesto de fórmula (II) con una amina en condiciones adecuadas para formar una sal amínica del compuesto de fórmula (I):



y

- 5 (b) poner en contacto la sal amínica con un reactivo que comprende iones sodio en condiciones adecuadas para formar el compuesto de fórmula (I) o hidrato del mismo.

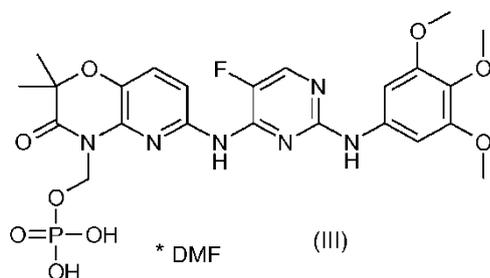
En una realización de la invención, el compuesto de fórmula (I) producido por este método es un hidrato. En una realización particular el compuesto de fórmula (I) producido por este método es un hexahidrato.

- 10 En algunas realizaciones, el componente amida del solvato de amida del compuesto de fórmula (II) es  $R^{30}CON(R^2)_2$  donde cada  $R^2$  es independientemente -H o alquilo  $C_{1-4}$  o los dos grupos  $R^2$  junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 4 a 6 miembros y  $R^{30}$  es -H o alquilo  $C_{1-4}$  o  $R^{30}$  y uno de los grupos  $R^2$  junto con el nitrógeno al que están unidos, respectivamente, se combinan para formar un anillo heterocíclico de 4 a 6 miembros y el otro grupo  $R_2$  es independientemente -H o alquilo  $C_{1-4}$ .

En algunas realizaciones, el componente de amida se selecciona de: N,N-di-(alquilo  $C_{1-4}$ )-formamida, N,N-di-(alquilo  $C_{1-4}$ )-acetamida, N-alquilo  $C_{1-6}$ -pirrolidinona o N-alquilo  $C_{1-6}$ -piperidinona.

- 15 En otra realización más, el componente de amida es N,N-dimetilformamida (DMF).

En una realización particular, el solvato de amida tiene la fórmula (III):



- 20 En otra realización más, el componente de amina de la sal amínica del compuesto de fórmula (II) es  $N(R^{40})_3$  donde cada  $R^{40}$  es independientemente -H o alquilo  $C_{1-12}$  o dos grupos  $R^{40}$  junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 4 a 6 miembros y el restante grupo  $R^{40}$  es -H o alquilo  $C_{1-12}$ .

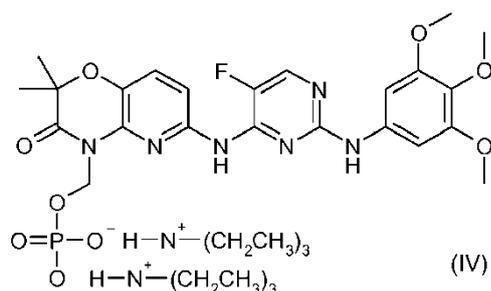
- 25 En otra realización más, el componente de amina de la sal amínica del compuesto de fórmula (II) es  $N(R^{40})_3$  donde cada  $R^{40}$  es independientemente alquilo  $C_{1-12}$  o dos grupos  $R^{40}$  junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 4 a 6 miembros y el restante grupo  $R^{40}$  es alquilo  $C_{1-12}$ .

En una realización más, el componente de amina se selecciona de N(alquilo  $C_{1-6}$ )<sub>3</sub>, N-metilmorfolina o N-metilpiperidina.

En otra realización más, el componente de amina es N(alquilo  $C_{1-6}$ )<sub>3</sub> tal como trimetilamina, dimetiletilamina, trietilamina, tripropilamina, tributilamina o diisopropiletilamina.

- 30 En una realización más, el componente de amina es trietilamina.

En una realización más, la sal amínica del compuesto de fórmula (II) es la sal de trietilamonio. En otra realización más, la relación estequiométrica de trietilamina al compuesto de fórmula (II) es entre 0,5 : 1 y 2,5 : 1, por ejemplo entre 1,5 : 1 y 2,5 : 1, tal como aproximadamente 2 : 1. En otra realización más, la sal amínica es la sal de bis(trietilamonio) del compuesto de fórmula (II) (el compuesto de fórmula (IV)):



5 En una realización más, las condiciones adecuadas para formar una sal amónica del compuesto de fórmula (II) comprenden combinar una solución de la amina en un disolvente polar y agua con el solvato de amida del compuesto de fórmula (II).

En una realización más, las condiciones adecuadas para formar una sal amónica del compuesto de fórmula (II) comprenden:

(i) combinar una solución de la amina en un disolvente polar y agua con el solvato de amida del compuesto de fórmula (II) y

10 (ii) filtrar la mezcla de reacción.

En otra realización más, el disolvente polar se selecciona de un alcohol, acetona, acetonitrilo y dimetilsulfóxido. En otra realización más, el disolvente polar es un alcohol, tal como isopropanol.

15 En una realización más, la formación de la sal amónica se lleva a cabo a una temperatura que no excede de 70 °C, por ejemplo desde aproximadamente 0 °C y que no excede de 60 °C, 50 °C, 40 °C, 30 °C, 20 °C o 10 °C, tal como de aproximadamente 10 °C a aproximadamente 30 °C. En otra realización más, la formación de la sal amónica se lleva a cabo a temperatura ambiente.

En otra realización más, se añade la solución de la amina en un disolvente polar y agua al solvato de amida.

20 En una realización más, las condiciones adecuadas para formar el compuesto de fórmula (I) o hidrato del mismo comprenden combinar una solución del reactivo que comprende iones sodio en un disolvente polar y agua con la solución de la sal amónica del compuesto de fórmula (II) como se obtiene de la etapa precedente.

En otra realización más, el disolvente polar se selecciona de un alcohol, acetona, acetonitrilo y dimetilsulfóxido. En otra realización más, el disolvente polar es un alcohol, tal como isopropanol. En otra realización más, el disolvente polar es el mismo que el disolvente polar usado en la etapa precedente.

25 En una realización más, el reactivo que comprende iones sodio se selecciona de cloruro de sodio, acetato de sodio, carbonato de sodio, sulfato de sodio o 2-etilhexanoato de sodio, por ejemplo cloruro de sodio o etilhexanoato de sodio, tal como 2-etilhexanoato de sodio.

En una realización más, el reactivo que comprende iones sodio se añade a la solución de la sal amónica.

30 En una realización más, la formación del compuesto de fórmula (I) o hidrato del mismo se lleva a cabo a una temperatura que no excede de 70 °C, por ejemplo que no excede de 60 °C, 50 °C, 40 °C, 30 °C, 20 °C o 10 °C. En otra realización más, la formación se lleva a cabo a una temperatura que no excede de 40 °C.

En otra realización más, la solución de la sal amónica se calienta a la temperatura de reacción requerida previamente a la adición del reactivo que comprende iones sodio.

35 En otra realización más, la solución combinada del reactivo que comprende iones sodio con la solución de la sal amónica del compuesto de fórmula (II) comprende además una simiente del compuesto de fórmula (I) o hidrato del mismo.

40 En una realización más, se añade una proporción del reactivo que comprende iones sodio (por ejemplo, menos de un 50 %, tal como menos de un 40 %, 30 %, 20 %, 10 % o 5 %, por ejemplo menos de un 5 %) y una simiente del compuesto de fórmula (I) o hidrato del mismo, a la solución de la sal amónica del compuesto de fórmula (II). La mezcla de reacción se mantiene después durante un periodo de tiempo (por ejemplo al menos 2 horas, tal como al menos 3 horas, 4 horas, 5 horas, 12 horas o 24 horas) antes de que se añada el reactivo restante que comprende iones sodio.

En una realización más, el reactivo que comprende iones sodio se añade durante un periodo de tiempo prolongado

(por ejemplo al menos 2 horas, tal como al menos 3 horas, 4 horas, 5 horas, 12 horas o 24 horas).

En una realización más, la mezcla de reacción se enfría a una temperatura que no excede de 30 °C, por ejemplo que no excede de 20 °C o 10 °C, previamente a la filtración. En otra realización más, la mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente previamente a la filtración.

- 5 En una realización más, las condiciones adecuadas para formar el compuesto de fórmula (I) o hidrato del mismo comprenden además lavar la mezcla de reacción con un disolvente polar y agua después de filtración.

Este procedimiento de conversión de un solvato de amida de un compuesto de fórmula (II) en un compuesto de fórmula (I) o hidrato del mismo proporciona una serie de ventajas sobre los procedimientos descritos previamente y es más adecuado para fabricación a gran escala.

- 10 Este procedimiento mejora el rendimiento del producto comparado con descripciones previas de un rendimiento del producto de un 77 % para esta conversión, como se describe en la Patente Internacional WO 2011/002999, para un rendimiento del producto mayor que un 90 %.

- 15 Este procedimiento reduce el volumen total del procedimiento como se describió previamente, tal como, por ejemplo, permitiendo el uso de 8 volúmenes relativos comparado con 15 volúmenes relativos. Este es un factor en el rendimiento mejorado del producto. Una reducción en el volumen total también proporciona ventajas económicas y medioambientales.

- 20 El experto será conocedor de que en la fabricación de compuestos farmacéuticos activos, la incorporación de una etapa de filtración para soluciones de todos los materiales usados en la etapa final del procedimiento es un requerimiento para eliminar materia en forma de partículas del procedimiento de aislamiento y del producto final. Puede prepararse la sal amínica (una sal de trietilamonio, tal como la sal de bis(trietilamonio)) generada en este procedimiento y filtrarse la solución resultante a temperatura ambiente sin una degradación del producto, no deseada, significativa. La sal amínica también puede prepararse y filtrarse la solución resultante a temperatura ambiente sin precipitación prematura de sólidos, no deseada, significativa. Los procedimientos descritos previamente requieren una etapa de filtración a temperaturas elevadas (por ejemplo, en exceso de 80 °C) para asegurar una solución completa. Puede producirse una degradación significativa del producto en esas condiciones, requiriéndose por consiguiente que dichos procedimientos se lleven a cabo rápidamente. Esto puede conducir a una precipitación prematura de producto y/o a un control deficiente de la cristalización del producto y puede conducir a dificultades en la adaptación de los procedimientos a una escala muy grande.

- 30 Asimismo, la etapa adicional de formar una sal amínica permite la formación de una solución estable. La formación de una solución estable permite el uso de una siembra del compuesto de fórmula (I) o hidrato del mismo. Esto permite un control mejorado de la cristalización del producto y un control mejorado de la hidratación de la forma sólida del producto final. Los procedimientos descritos previamente no permitieron fácilmente el uso de una cristalización sembrada controlada.

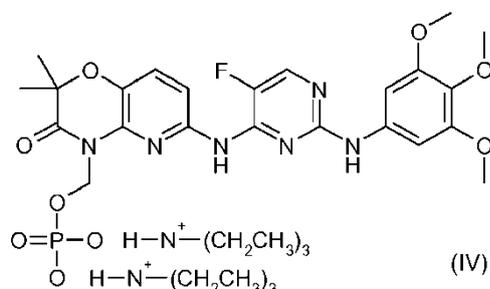
- 35 Este procedimiento además utiliza 2-etilhexanoato de sodio como el reactivo que comprende iones sodio. Este reactivo es muy soluble en disolventes orgánicos y puede añadirse en una concentración relativamente alta mientras se minimice el riesgo de precipitación de impurezas no deseadas. Este es un factor en el rendimiento mejorado del producto. Además, la naturaleza débilmente alcalina de este reactivo permite que se añadan altas concentraciones sin que se afecte de manera significativa al pH total del sistema del procedimiento. Esto permite un control mejorado de la formación de producto sin degradación. Los procedimientos descritos previamente requerían el uso de hidróxido de sodio que no proporcionaba fácilmente el control deseado del pH cuando se añadía en grandes cantidades, conduciendo el aumento resultante del pH a una degradación aumentada del producto y un rendimiento reducido del producto.

- 45 Las condiciones seleccionadas para llevar a cabo la formación del compuesto de fórmula (I) o hidrato del mismo como se describe en este procedimiento permite que se lleve a cabo la reacción a una temperatura menor que, o igual a, 40 °C. Los procedimientos descritos previamente llevaron a cabo esta etapa a temperaturas en exceso de 60 °C. El presente procedimiento reduce significativamente la degradación del producto y mejora, por lo tanto, el rendimiento del producto (desde una tasa de degradación de más de un 10 % después de 3 horas para los procedimientos descritos previamente, a una tasa de degradación de aproximadamente un 1 % después de 24 horas).

- 50 Asimismo, la introducción de una sal amínica y el uso de 2-etilhexanoato de sodio en este procedimiento en vez de hidróxido de sodio reduce el riesgo de precipitación de una sal no deseada, por ejemplo la sal monosódica. La solubilidad de la sal amínica es tal que cualquier sal intermedia potencial de la misma es significativamente más soluble que la sal disódica deseada de fórmula (I) o el hidrato de la misma. Los procedimientos descritos previamente habrían pasado por una especie de sal monosódica intermedia que condujo a un riesgo aumentado de precipitación no deseada de la sal monosódica. El presente procedimiento mantiene un nivel de pH consistente al que es improbable que se forme la especie de sal monosódica.

En un segundo aspecto de la invención, se proporciona un compuesto que es una sal de trietilamonio del compuesto de fórmula (II). En una realización, se proporciona una sal de trietilamonio del compuesto de fórmula (II) en donde la relación estequiométrica de trietilamina al compuesto de fórmula (II) es entre 0,5 : 1 y 2,5 : 1, por ejemplo entre 1,5 : 1 y 2,5 : 1, tal como aproximadamente 2 : 1. En otra realización más, se proporciona la sal de bis(trietilamonio) del compuesto de fórmula (II) (un compuesto de fórmula (IV)):

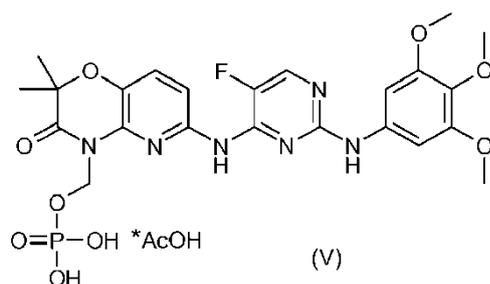
5



También se describe en la presente memoria un compuesto de fórmula (IV) para uso como compuesto intermedio en la fabricación de un compuesto de fórmula (I) o un hidrato del mismo.

10

Se describe un procedimiento para preparar un solvato de amida de un compuesto de fórmula (II) en la Patente Internacional WO 2011/002999. Específicamente, el solvato de amida se prepara a partir del solvato de ácido acético de fórmula (V):



15

También se describe en la presente memoria un procedimiento para preparar un solvato de amida de un compuesto de fórmula (II) que comprende poner en contacto un compuesto de fórmula (V) con una amida a una temperatura que excede de 60 °C, tal como 65 °C, por ejemplo de aproximadamente 65 °C a aproximadamente 100 °C, tal como a aproximadamente 85 °C o de aproximadamente 60 °C a aproximadamente 75 °C.

20

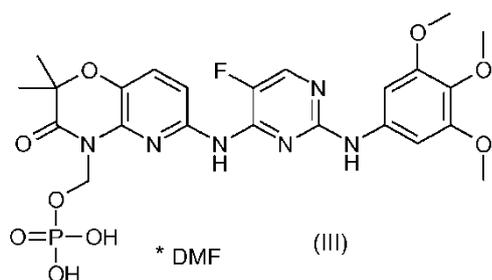
La amida puede ser  $R^{30}CON(R^2)_2$  donde cada  $R^2$  es independientemente -H o alquilo  $C_{1-4}$  o los dos grupos  $R^2$  junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 4 a 6 miembros y  $R^{30}$  es -H o alquilo  $C_{1-4}$  o  $R^{30}$  y uno de los grupos  $R^2$  junto con el nitrógeno al que están unidos, respectivamente, se combinan para formar un anillo heterocíclico de 4 a 6 miembros y el otro grupo  $R_2$  es independientemente -H o alquilo  $C_{1-4}$ .

25

La amida puede seleccionarse del grupo que consiste en una N,N-di-(alquil  $C_{1-4}$ )-formamida, N,N-di-(alquil  $C_{1-4}$ )-acetamida, N-alquil  $C_{1-6}$ -pirrolidinona y N-alquil  $C_{1-6}$ -piperidinona.

La amida puede ser N,N-dimetilformamida (DMF).

El solvato de amida puede ser de fórmula (III):



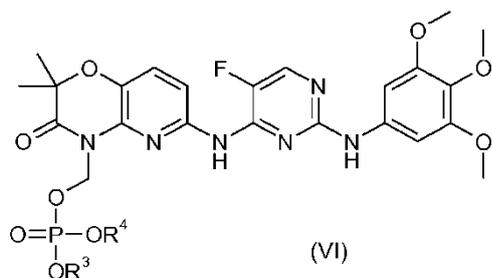
5 La mezcla de reacción puede calentarse a una temperatura que excede de 60 °C, tal como 65 °C, mantenida a esa temperatura por al menos 10 minutos (por ejemplo al menos 30 minutos, tal como al menos 1 hora) y después enfriar a una temperatura que no excede de 50 °C (por ejemplo, que no excede de 40 °C, tal como que no excede de 30 °C). En una realización más, la mezcla de reacción se enfría durante un periodo de al menos 1 hora (por ejemplo, al menos 2 horas, tal como al menos 4 horas) y después calentarse de nuevo a una temperatura que no excede de 60 °C. En otra realización más, la mezcla de reacción se calienta a esa temperatura durante un periodo de al menos 1 hora, tal como 2 horas. En otra realización más, la mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente durante un periodo de al menos 1 hora (por ejemplo, al menos 4 horas, tal como al menos 8 horas).

10 La mezcla de reacción puede comprender además una siembra del solvato de amida de un compuesto de fórmula (II), por ejemplo una siembra del solvato de amida de fórmula (III).

Este procedimiento para preparar un solvato de amida de un compuesto de fórmula (II) proporciona una serie de ventajas sobre los procedimientos descritos previamente y es más adecuado para fabricación a gran escala.

15 El procedimiento se lleva a cabo a una temperatura mayor que la descrita previamente (que excede de 60 °C comparado con aproximadamente 50 °C). El procedimiento además utiliza un ciclo de temperatura y un perfil de enfriamiento controlado. Estos, juntos o independientemente, proporcionan tanto una forma física del producto mejorada como una aptitud para filtrarse mejorada, mejorando así el procedimiento desde una perspectiva de fabricación a gran escala.

20 También se describe en la presente memoria un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (V) que comprende poner en contacto un compuesto de fórmula (VI) con ácido acético y agua en condiciones adecuadas para formar el compuesto de fórmula (V):



25 en donde R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son cada uno independientemente alquilo C<sub>1-6</sub>.

R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> pueden ser los dos *tert*-butilo.

Un ejemplo de condiciones adecuadas para formar el compuesto de fórmula (V) comprende combinar una solución de un compuesto de fórmula (VI) en un disolvente polar con una solución de ácido acético y agua.

30 El disolvente polar puede seleccionarse de metil *tert*-butil éter (MTBE) o acetato de isopropilo, tal como acetato de isopropilo.

La solución de un compuesto de fórmula (VI) en un disolvente polar puede añadirse a la solución de ácido acético y agua. La adición de la solución de un compuesto de fórmula (VI) puede llevarse a cabo durante un periodo de varias horas, por ejemplo hasta 6 horas, tal como hasta aproximadamente 5 horas.

La solución combinada puede calentarse a (50-90) °C. En otra realización más, la solución se calienta a 70 °C.

35 La filtración puede llevarse a cabo a una temperatura elevada, por ejemplo aproximadamente 50 °C.

La solución de ácido acético y agua puede comprender además una siembra del compuesto de fórmula (V).

Un ejemplo de condiciones adecuadas para formar el compuesto de fórmula (V) comprende además lavar la mezcla de reacción con un disolvente polar.

El compuesto de fórmula (VI) puede añadirse directamente en forma sólida a la solución de ácido acético y agua.

- 5 Este procedimiento de conversión de un compuesto de fórmula (VI) en un solvato de ácido acético de fórmula (V) proporciona una serie de ventajas sobre los procedimientos descritos previamente y es más adecuado para fabricación a gran escala.

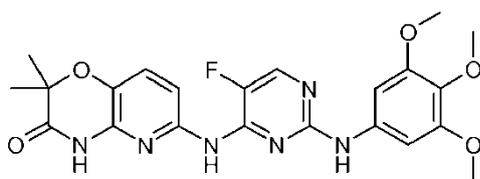
10 Este procedimiento implica la adición de una siembra del compuesto de fórmula (V). Además implica la adición controlada de la solución de un compuesto de fórmula (VI) durante un periodo de varias horas. Esto mejora significativamente la tasa de filtración del producto. Esto permite un procedimiento de filtración significativamente más fácil (por ejemplo, una tasa de filtración de 0,46 h/kg para los procedimientos descritos previamente, comparado con una tasa de filtración de 0,21 h/kg para el presente procedimiento).

Además, este procedimiento describe filtrar la mezcla de reacción a una temperatura elevada. Esto también mejora la facilidad de filtración.

- 15 Una etapa de filtración ineficaz puede ser un problema significativo en la fabricación a gran escala de productos farmacéuticos. La presente descripción, por lo tanto, proporciona ventajas económicas y medioambientales significativas sobre los procedimientos descritos previamente.

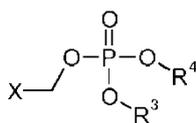
También se describe en la presente memoria un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (VI) que comprende poner en contacto un compuesto de fórmula (VII):

20



(VII)

con un compuesto de fórmula (VIII):



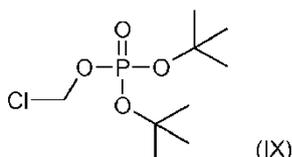
(VIII)

25

en presencia de una sal de tetraalquilamonio (tal como cloruro de tetra-n-butilamonio (TBAC)) en condiciones adecuadas para formar un compuesto de fórmula (VI) y en donde R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son cada uno independientemente alquilo C<sub>1-6</sub> y X es halógeno.

El compuesto de fórmula (VIII) puede ser clorometilfosfato de di-terc-butilo (IX):

30



(IX)

Un ejemplo de condiciones suficientes para producir el compuesto de fórmula (VI) comprende:

- 35 (i) combinar el compuesto de fórmula (VII) con el compuesto de fórmula (VIII) con cloruro de tetra-n-butilamonio y una base en un disolvente polar y  
 (ii) lavar el producto obtenido de (i) con agua.

La base puede ser una base inorgánica, por ejemplo carbonato de cesio, carbonato de potasio o terc-butóxido de potasio, tal como carbonato de potasio.

El disolvente polar puede comprender: N,N-dimetilacetamida (DMAC), 1,3-dimetil-2-imidazolidinona (DMI), N,N-dimetilformamida, sulfolano, metil terc-butil éter, 2-metiltetrahidrofurano o acetato de isopropilo (IPAC) o una mezcla del mismo.

El disolvente polar puede comprender una mezcla de N,N-dimetilacetamida (DMAC) y acetato de isopropilo (IPAC).

La reacción en la etapa (i) puede llevarse a cabo a una temperatura de entre 20 °C y 50 °C, tal como aproximadamente 40 °C.

Una solución del compuesto de fórmula (VIII) en un disolvente polar (tal como acetato de isopropilo) puede añadirse a una solución del compuesto de fórmula (VII), una sal de tetraalquilamonio (tal como cloruro de tetra-n-butilamonio) y una base (tal como carbonato de potasio) en un disolvente polar (tal como N,N-dimetilacetamida).

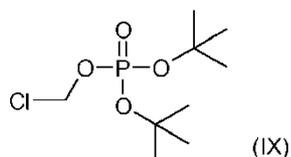
Después de que acaba la reacción en la etapa (i), la mezcla de reacción puede enfriarse (tal como a aproximadamente 5 °C), añadirse además el disolvente polar (tal como acetato de isopropilo) y lavarse la mezcla de reacción con agua. En otra realización más, la temperatura de la solución durante el tratamiento final se mantiene menor que 25 °C.

Este procedimiento de conversión de un compuesto de fórmula (VIII) en un compuesto de fórmula (VI) proporciona una serie de ventajas sobre los procedimientos descritos previamente y es más adecuado para fabricación a gran escala. En particular, la reacción de alquilación puede ser difícil de controlar, en particular la selectividad entre la N-alquilación de la amida deseada y la O-alquilación de la amida no deseada. Este procedimiento mejora la selectividad de la reacción (por ejemplo, mejorando la selectividad N : O de aproximadamente 6 : 1 a aproximadamente 14 : 1 comparado con procedimientos descritos previamente). Este procedimiento además mejora el rendimiento total del producto en la escala de fabricación (por ejemplo por aproximadamente un (5-10) % sobre los procedimientos descritos previamente).

Este procedimiento describe el uso de cloruro de tetra-n-butilamonio. Sin desear estar ligados a la teoría, se cree que la introducción de este reactivo tiene un efecto pequeño sobre la solubilidad de la base usada y en la consiguiente solubilidad y reactividad del anión del compuesto de fórmula (VII), que conduce a una mejora tanto de la velocidad de la reacción como de su selectividad. Los procedimientos descritos previamente no utilizan cloruro de tetra-n-butilamonio y, por lo tanto, no presentan la velocidad o el perfil de selectividad deseados.

Asimismo, este procedimiento introduce acetato de isopropilo como disolvente adicional, que no se describió como disolvente en procedimientos previos. La introducción de un disolvente de N,N-dimetilacetamida / acetato de isopropilo mezclado permite un volumen total del procedimiento reducido, ya que una carga menor de N,N-dimetilacetamida reduce el volumen de agua requerido durante el tratamiento final de la reacción. En adición, pueden usarse acetato de isopropilo como disolvente tanto de reacción como de extracción, reduciéndose de nuevo el volumen total del procedimiento (por ejemplo de 23 volúmenes relativos de disolvente para los procedimientos descritos previamente, a 18 volúmenes relativos de disolvente para el presente procedimiento). Además, la introducción de acetato de isopropilo conduce a un procedimiento de tratamiento final simplificado, que consiste en un único lavado en vez de los múltiples lavados descritos previamente.

También se describe en la presente memoria un procedimiento para preparar clorometilfosfato de di-terc-butilo (IX) que comprende poner en contacto una mezcla de di-terc-butilfosfato de potasio, hidrogenosulfato de tetra-n-butilamonio (TBAHS) e hidrogenocarbonato de sodio en un disolvente polar y agua con clorometilclorosulfato.



El disolvente polar puede seleccionarse de 2-metiltetrahidrofurano, metil terc-butil éter y acetato de isopropilo, tal como acetato de isopropilo.

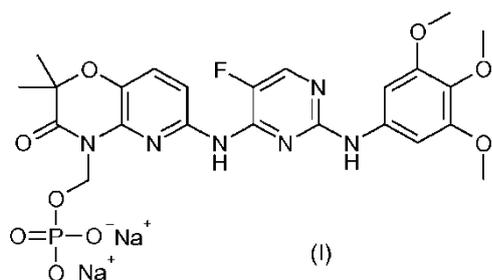
La solución puede comprender una mezcla de agua y acetato de isopropilo.

La solución puede calentarse a una temperatura que excede de la temperatura ambiente (tal como que excede de 30 °C, por ejemplo que excede de 35 °C).

Este procedimiento de preparación de clorometilfosfato de di-terc-butilo (IX) proporciona una serie de ventajas sobre los procedimientos descritos previamente. En particular, el procedimiento previo requirió la adición de DMAC para controlar la descomposición de clorometilfosfato de di-terc-butilo (IX). Este procedimiento dio como resultado una destilación difícil para eliminar los disolventes residuales de la solución de DMAC previamente al uso en el consiguiente procedimiento. El uso de acetato de isopropilo como disolvente elimina la necesidad del uso de DMAC y permite un procedimiento de destilación mucho más sencillo, más adecuado para fabricación a gran escala.

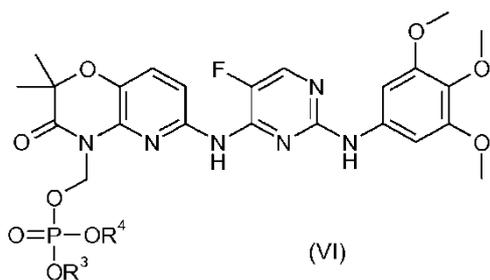
5

En un aspecto más de la presente invención, se proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I) o un hidrato del mismo:



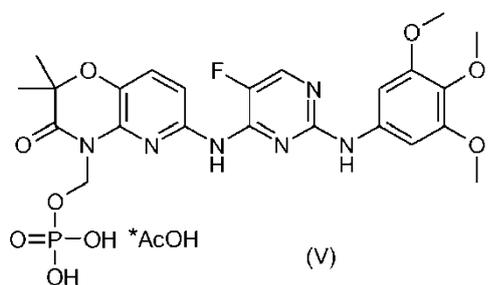
que comprende:

(a) poner en contacto un compuesto de fórmula (VI):

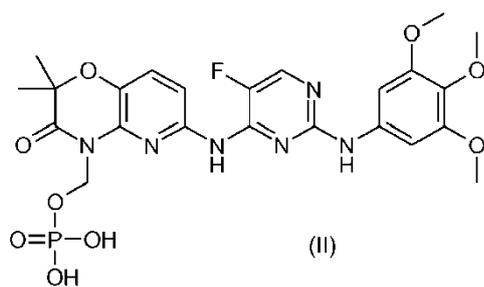


en donde R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son como se describió previamente;

con ácido acético y agua en condiciones adecuadas para formar el compuesto de fórmula (V):



poner en contacto el compuesto de fórmula (V) con una amida en condiciones adecuadas para formar un solvato de amida del compuesto de fórmula (II):



(b) poner en contacto el solvato de amida del compuesto de fórmula (II) con una amina en condiciones adecuadas para formar una sal amínica del compuesto de fórmula (II) y

5 (c) poner en contacto la sal amínica del compuesto de fórmula (II) con un reactivo que comprende iones sodio en condiciones adecuadas para formar el compuesto de fórmula (I) o un hidrato del mismo.

En una realización, el compuesto de fórmula (I) producido por este método es un hidrato, tal como un hexahidrato. Cada una de las realizaciones descritas con respecto a una etapa particular del procedimiento anterior puede realizarse de manera independiente o combinada con una o más realizaciones para otras etapas del procedimiento. Por ejemplo, en el procedimiento anterior, o independientemente, la amida en (b) puede ser  $R^{30}CON(R^2)_2$ , tal como *N,N*-di-(alquil  $C_{1-4}$ )-formamida, *N,N*-di-(alquil  $C_{1-4}$ )-acetamida, *N*-alquil  $C_{1-6}$ -pirrolidinona, *N*-alquil  $C_{1-6}$ -piperidinona o una combinación de los mismos. Independientemente, la amina citada en (c) anterior puede ser  $N(R^{40})_3$ , tal como *N*(alquil  $C_{1-6}$ )<sub>3</sub>, *N*-metilmorfolina o *N*-metilpiperidina o, más en particular, seleccionada de trimetilamina, dimetiletilamina, trietilamina, tripropilamina, tributilamina, diisopropiletilamina y combinaciones de las mismas. De manera similar e independiente, el reactivo que comprende iones sodio en (d) se selecciona de: cloruro de sodio, acetato de sodio, carbonato de sodio, sulfato de sodio, 2-etilhexanoato de sodio y combinaciones de los mismos.

### Descripción detallada de la invención

«Alquilo» se refiere a grupos hidrocarbilo alifáticos, saturados, monovalentes, que tienen, a menos que se indique expresamente de otro modo, de 1 a 8 átomos de carbono, tal como, de 1 a 6 átomos de carbono o de 1 a 4 átomos de carbono. Este término incluye, a modo de ejemplo, grupos hidrocarbilo lineales y ramificados tales como metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, *n*-pentilo y neopentilo. También a modo de ejemplo, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo *n*-propilo, un grupo isopropilo, un grupo *n*-butilo, un grupo isobutilo, un grupo *sec*-butilo y un grupo *terc*-butilo se representan todos por el término alquilo  $C_{1-4}$ . Del mismo modo los términos que indican mayores intervalos numéricos de átomos de carbono (por ejemplo, alquilo  $C_{1-6}$ ) son representativos de cualquier hidrocarbilo lineal o ramificado que se encuentre dentro del intervalo numérico.

«Temperatura ambiente» se refiere a una temperatura de entre 15 °C y aproximadamente 25 °C, por ejemplo entre 18 °C y 22 °C, tal como aproximadamente 20 °C.

«Base» se refiere a una sustancia que puede aceptar protones. Ejemplos de bases incluyen bases inorgánicas, por ejemplo carbonatos (tales como carbonato de cesio, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, carbonato de potasio) e hidróxidos (tales como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio o hidróxido de litio) y bases orgánicas, por ejemplo bases orgánicas que contienen nitrógeno (tales como amoníaco, metilamina, dimetilamina, etilamina, dietilamina, dimetiletilamina, trietilamina o diisopropiletilamina), pero no se limitan a estos.

«Halógeno» se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo.

«Heterocíclico» significa un sistema de anillo saturado monocíclico, de 4 a 6 miembros, unido a C o unido a N, que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, S y O. A modo de ejemplo, dichos anillos heterocíclicos incluyen anillos morfolínicos, piperidinílicos, piperazinílicos y pirrolidinílicos, incluyendo la versión *N*-alquilada de dichos anillos, tales como *N*-metilmorfolinilo y *N*-metilpiperidinilo.

«Solvato» se refiere a un complejo formado por una combinación de al menos una molécula de disolvente con al menos una molécula o ion del soluto. Un experto en la materia apreciará que la estequiometría del disolvente al soluto en un solvato puede ser mayor que uno, igual a uno, o menor que uno. El disolvente puede ser un compuesto orgánico, un compuesto inorgánico, o una mezcla de ambos. Algunos ejemplos de disolventes incluyen, ácido acético, *N,N*-di-(alquil  $C_{1-4}$ )-formamida, *N,N*-di-(alquil  $C_{1-4}$ )-acetamida, *N*-alquil  $C_{1-6}$ -pirrolidinona, *N*-alquil  $C_{1-6}$ -piperidinona, *N,N*-dimetilformamida y agua, pero no se limitan a estos. Cuando se usa en la presente memoria, el término «solvato» no significa que restrinja los compuestos de solvato descritos en la presente memoria a cualquier clase particular de enlace (tal como enlaces iónico o covalente).

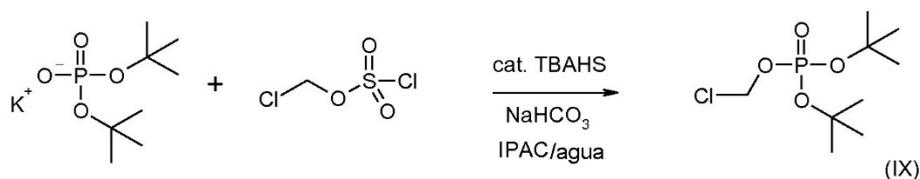
En una sal, la transferencia de protones se produce entre el compuesto de fórmula (II) y el contraión de la sal (tal

5 como trietilamina). El experto será conocedor de que en algunos casos la transferencia de protones puede no ser completa y el sólido no ser, por lo tanto, una verdadera sal. En dichos casos, el compuesto de fórmula (II) y las moléculas «coformadoras» en el sólido interactúan principalmente por fuerzas no iónicas tales como el enlace de hidrógeno. Se acepta que la transferencia de protones es continua y puede cambiar con la temperatura y, por lo tanto, el momento en que se describe mejor la sal como cocrystal puede ser algo subjetivo. El compuesto de fórmula (II) puede formar, por lo tanto, una mezcla de sal y formas cocrystalinas y se tiene que entender que la presente invención abarca las formas salinas, formas cocrystalinas y mezclas de sal/cocrystal, así como cualquier solvato (incluyendo hidratos) de las mismas.

La síntesis de clorometilfosfato de di-terc-butilo (IX) se ilustra en el esquema I a continuación.

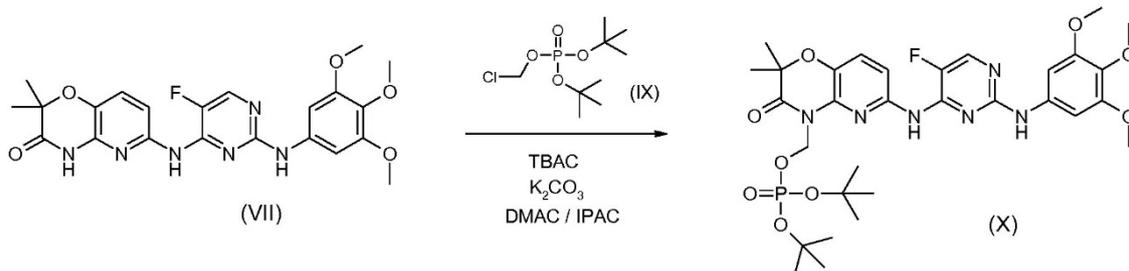
10

**Esquema I**



La síntesis del compuesto de fórmula (VI), en donde R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son ambos terc-butilo (formula (X)) del compuesto de fórmula (VII), se ilustra en el esquema II a continuación.

**Esquema II**



15

La síntesis del compuesto de fórmula (V) del compuesto de fórmula (X) se ilustra en el esquema III a continuación.

**Esquema III**



20

La síntesis del compuesto de fórmula (III) del compuesto de fórmula (V) se ilustra en el esquema IV a continuación.

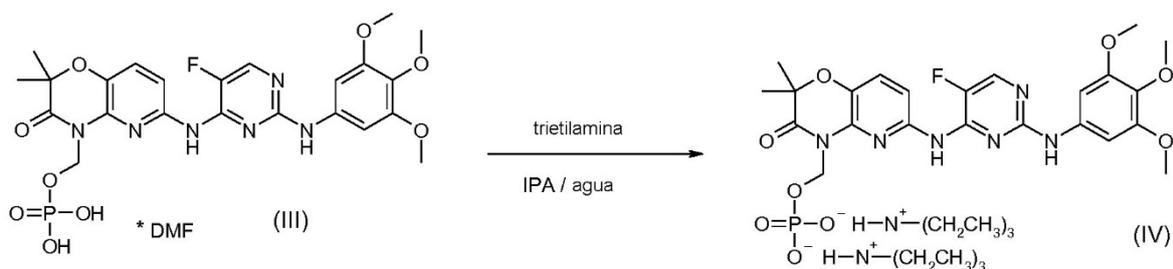
**Esquema IV**



La síntesis de la sal de bis(trietilamonio) del compuesto de fórmula (II) (el compuesto de fórmula (IV)) se ilustra en el esquema V a continuación.

5

**Esquema V**



La síntesis del compuesto de fórmula (I) o hidrato del mismo del compuesto de fórmula (IV) se ilustra en el esquema VI a continuación.

**Esquema VI**



10

**Ejemplos**

La invención se entiende además por referencia a los siguientes ejemplos, que se destinan a ser puramente ejemplos de ciertos aspectos de la invención y no se destinan a limitar su alcance.

En los ejemplos a continuación, así como por toda la memoria descriptiva, las siguientes abreviaturas tienen los siguientes significados. Si no se define, los términos tienen sus significados aceptados en general.

15

AcOH = ácido acético

DMAC = N,N-dimetilacetamida

DMF = N,N-dimetilformamida

DMI = 1,3-dimetil-2-imidazolidinona

DMSO = dimetilsulfóxido

g = gramo

IPA = isopropanol

IPAC = acetato de isopropilo

5 kg = kilogramo

l = litro

mbar = milibar

ml = mililitro

eq. mol. = equivalente molar

10 MTBE = metil terc-butil éter

TBAC = cloruro de tetra-n-butilamonio

TBAHS = hidrogenosulfato de tetra-n-butilamonio

p/v = peso/volumen

p/p = peso/peso

## 15 Procedimientos generales

Se adquirieron los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) del protón ( $^1\text{H}$ ) y de carbono ( $^{13}\text{C}$ ) usando un espectrómetro Bruker Avance 400 a 300 K. Se prepararon las muestras como soluciones en DMSO- $d_6$  (dimetilsulfóxido- $d_6$ ) que contenía trimetilsilano (TMS) o MeOD- $d_4$  (metanol- $d_4$ ). Los datos de la RMN se indican como una lista de desplazamientos químicos ( $\delta$ , en ppm) con una descripción de cada señal, usando las abreviaturas habituales (s = singlete, d = doblete, m = multiplete, t = triplete, c = cuartete, a. = ancho, etc.). Los espectros se refirieron DMSO- $d_6$  ( $\delta = 2,50$  ppm) o MeOD- $d_4$  ( $\delta = 3,30$  ppm). Las constantes de acoplamiento  $J$  se enumeran, cuando se miden, en las descripciones de las resonancias. La ligera variación de los desplazamientos químicos y las constantes de acoplamiento  $J$  pueden producirse, como se conoce en la técnica, como resultado de variaciones en la preparación de la muestra, tal como variaciones en la concentración del analito.

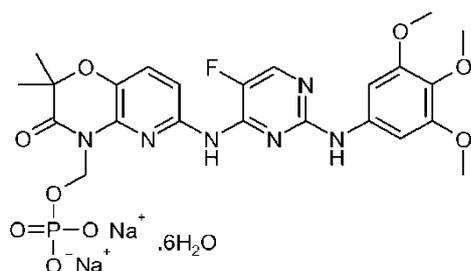
25 Los datos de espectrometría de masas se obtuvieron usando un espectrómetro de masas de tiempo de vuelo de cuadrupolo Bruker micrOTOF-Q. Se analizaron las muestras usando ionización por pulverización de iones positivos. Se usó una medición de masas precisa para determinar la fórmula elemental de los iones resultantes.

30 Las reacciones a gran escala se llevaron a cabo en reactores de acero revestidos de vidrio provistos de camisas de transferencia de calor y mantenidos con equipo auxiliar apropiado. Se usaron material de vidrio y equipo de laboratorio habituales para los procedimientos a menor escala. Los materiales de partida, los disolventes y los reactivos se adquirieron comercialmente y se usaron como fueron suministrados.

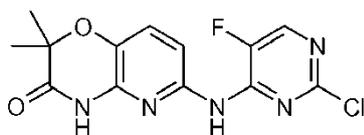
### Ejemplo 1

Preparación de [6-[[5-fluoro-2-(3,4,5-trimetoxianilino)pirimidin-4-il]amino]-2,2-dimetil-3-oxo-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-4-il]metilfosfato de disodio hexahidratado

35



Etapa A: Preparación de 6-[[2-cloro-5-fluoro-pirimidin-4-il]amino]-2,2-dimetil-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona



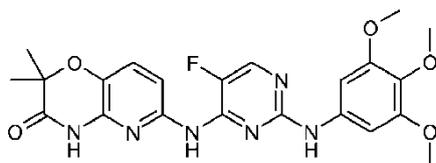
Se mezcló 5-fluoropirimidin-2,4-diol (525 kg, 1,00 eq. mol.) con oxiclورو de fósforo (1545 kg, 2,50 eq. mol.) y se calentó a aproximadamente 100 °C con agitación en una atmósfera de nitrógeno. Después se añadió *N,N*-dimetilanilina (980 kg, 2,00 eq. mol.) durante un periodo de aproximadamente 9 horas y se agitó la mezcla resultante a aproximadamente 100 °C durante hasta 4 horas. Esto se enfrió después a aproximadamente 20 °C durante aproximadamente 2 horas y después se enfrió rápidamente en una mezcla de agua (3150 kg) y diclorometano (1915 kg), manteniéndose la temperatura por debajo de 40 °C. Se agitó después el contenido a aproximadamente 20 °C durante al menos 3 horas y después se separaron las capas. Se lavó la fase acuosa con diclorometano (1915 kg) y se separaron las capas de nuevo. Se lavaron después los componentes orgánicos combinados con ácido clorhídrico acuoso concentrado (525 kg) al menos una vez, a veces más de una vez, después con disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio al 5 % p/p (2625 kg). Se destiló después la solución orgánica resultante a presión atmosférica hasta aproximadamente 1310 kg para proporcionar una solución de 2,4-dicloro-5-fluoro-pirimidina en diclorometano, con concentración de la disolución típica de aproximadamente un 50 % p/p y rendimiento de aproximadamente un 95 %. Esta solución se usó directamente después en el siguiente procedimiento.

Se agitó 6-amino-2,2-dimetil-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona (450 kg, 1,00 eq. mol.) en una mezcla de metanol (1971 kg) y agua (1610 kg) en una atmósfera de nitrógeno con calentamiento a aproximadamente 65 °C. A esto se añadió una solución de 2,4-dicloro-5-fluoro-pirimidina en diclorometano (545 kg de solución de 2,4-dicloro-5-fluoro-pirimidina, 1,40 eq. mol., a aproximadamente un 50 % p/p) durante un periodo de aproximadamente 4 horas, durante lo cual se separó por destilación el diclorometano. Se agitó después la mezcla a aproximadamente 70 °C hasta que la destilación fue completa y después se calentó para hacerla hervir a reflujo durante aproximadamente 15 horas. Esto se enfrió después a aproximadamente 45 °C y se filtró. Se lavó el sólido filtrado dos veces con metanol (2 x 675 kg) y después se secó a vacío a aproximadamente 55 °C. Una vez seco, se suspendió el sólido en ácido fórmico acuoso al 85 % p/p (3150 kg) a aproximadamente 50 °C durante aproximadamente 6 horas y después se filtró. Pudo repetirse esta suspensión. El sólido húmedo resultante se enfrió a aproximadamente 20 °C, se lavó dos veces con metanol (2 x 1800 kg) y se secó a vacío a aproximadamente 80 °C para proporcionar el compuesto del título (577 kg, 77 %) como un sólido coloreado.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  ppm 1,42 (s, 6 H), 7,41 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1 H), 7,46 (dd,  $J = 8,5$  Hz, 0,5 Hz, 1 H), 8,34 (d,  $J = 3,3$  Hz, 1 H), 10,10 (a. s., 1 H), 11,12 (a. s., 1 H).

$m/z$  324  $[\text{MH}]^+$ .

Etapa B: Preparación de 6-[[5-fluoro-2-(3,4,5-trimetoxianilino)pirimidin-4-il]amino]-2,2-dimetil-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona

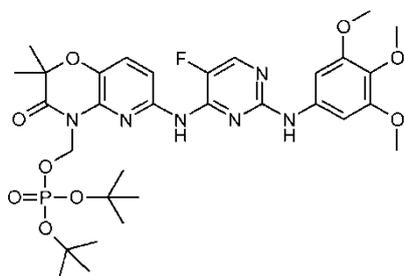


Se mezcló 6-[(2-cloro-5-fluoro-pirimidin-4-il)amino]-2,2-dimetil-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona (etapa A) (568 kg, 1,00 eq. mol.) con 3,4,5-trimetoxianilina (402 kg, 1,25 eq. mol.) en *N*-metilpirrolidin-2-ona (2835 kg) con agitación en una atmósfera de nitrógeno. A esto se añadió agua (11 kg) y se calentó la mezcla a aproximadamente 120 °C y se agitó durante aproximadamente 10 horas. Esto se enfrió después a aproximadamente 65 °C y se ajustó el pH a pH 8,5 con solución acuosa de hidróxido de sodio al 4 % p/p. Se enfrió además la suspensión resultante a aproximadamente 20 °C, se agitó durante al menos 6 horas y después se filtró. Se lavó el sólido filtrado dos veces con agua (2 x 1440 kg), después dos veces con acetona (2 x 1140 kg) y finalmente se secó a vacío a aproximadamente 40 °C para proporcionar el compuesto del título (754 kg, 91 %) como un sólido coloreado.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  ppm 1,42 (s, 6 H), 3,59 (s, 3 H), 3,66 (s, 6 H), 7,04 (s, 2 H), 7,32 (d,  $J=8,5$  Hz, 1 H), 7,68 (d,  $J=8,5$  Hz, 1 H), 8,13 (d,  $J=3,4$  Hz, 1 H), 9,10 (a. s., 1 H), 9,14 (a. s., 1 H), 11,06 (a. s., 1 H).

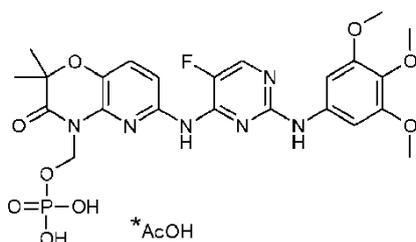
$m/z$  471  $[\text{MH}]^+$ .

Etapa C: Preparación de [6-[[5-fluoro-2-(3,4,5-trimetoxianilino)pirimidin-4-il]amino]-2,2-dimetil-3-oxo-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-4-il]metilfosfato de diterc-butilo



- 5 Una mezcla de 6-[[5-fluoro-2-(3,4,5-trimetoxianilino)pirimidin-4-il]amino]-2,2-dimetil-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona (etapa B) (382 kg, 1,00 eq. mol.), cloruro de tetra-n-butilamonio (57,5 kg, 0,25 eq. mol.) y carbonato de potasio (252 kg, 2,25 eq. mol.) en *N,N*-dimetilacetamida (1792 kg) se calentó a aproximadamente 40 °C con agitación. A esto se añadió una solución de clorometilfosfato de diterc-butilo (ejemplo 2) en acetato de isopropilo (229 kg de clorometilfosfato de diterc-butilo, 1,10 eq. mol., solución a aproximadamente el 25 % p/v). Se agitó la mezcla
- 10 resultante durante aproximadamente 8 horas y se enfrió después a aproximadamente 5 °C. Se añadió acetato de isopropilo (1329 kg) y después agua (2292 kg) lentamente, manteniéndose la temperatura a <25 °C. Se separaron las capas después, reteniéndose la capa superior de las tres observadas. A esto se añadió ácido acético (99 kg) y se usó la solución resultante del compuesto del subtítulo directamente en la etapa a continuación.

- 15 Etapa D: Preparación de dihidrogenofosfato de [6-[[5-fluoro-2-(3,4,5-trimetoxianilino)pirimidin-4-il]amino]-2,2-dimetil-3-oxo-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-4-il]metilo; solvato de ácido acético

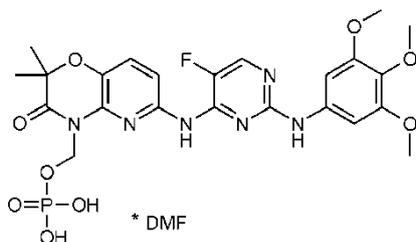


- 20 Una mezcla de ácido acético (2605 kg) y agua (860 kg) junto con dihidrogenofosfato de [6-[[5-fluoro-2-(3,4,5-trimetoxianilino)pirimidin-4-il]amino]-2,2-dimetil-3-oxo-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-4-il]metilo; siembra de solvato de ácido acético (sintetizado según el método descrito en la Patente Internacional WO 2011/002999) (15 kg, 0,03 eq. mol.) se calentó a aproximadamente 70 °C. A esto se añadió después la solución de [6-[[5-fluoro-2-(3,4,5-trimetoxianilino)pirimidin-4-il]amino]-2,2-dimetil-3-oxo-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-4-il]metilfosfato de diterc-butilo (etapa C) durante aproximadamente 5 horas. Se agitó además la mezcla resultante durante aproximadamente 1 hora, se
- 25 enfrió a aproximadamente 50 °C y después se filtró, se lavó dos veces con acetona (2 x 605 kg). Se secó finalmente el sólido húmedo a vacío a aproximadamente 40 °C para proporcionar el compuesto del subtítulo (317 kg, 61 %) como un sólido blanco ligeramente oscurecido.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  ppm 1,45 (s, 6 H), 1,90 (s, 3 H), 3,61 (s, 3 H), 3,68 (s, 6 H), 5,81 (d,  $J = 6,9$  Hz, 2 H), 7,06 (s, 2 H), 7,40 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1 H), 7,95 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1 H), 8,18 (d,  $J = 3,4$  Hz, 1 H), 9,20 (a. s, 2 H).

- 30  $m/z$  581  $[\text{MH}]^+$ .

Etapa E: Preparación de dihidrogenofosfato de [6-[[5-fluoro-2-(3,4,5-trimetoxianilino)pirimidin-4-il]amino]-2,2-dimetil-3-oxo-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-4-il]metilo; solvato de *N,N*-dimetilformamida



A dihidrogenofosfato de [6-[[5-fluoro-2-(3,4,5-trimetoxianilino)pirimidin-4-il]amino]-2,2-dimetil-3-oxo-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-4-il]metilo; solvato de ácido acético (etapa D) (3,50 kg) en un recipiente calentado a aproximadamente 65 °C se añadió *N,N*-dimetilformamida caliente (17,5 kg, precalentado a aproximadamente 70 °C). Se agitó la mezcla a aproximadamente 65 °C durante aproximadamente 30 minutos, se añadió dihidrogenofosfato de [6-[[5-fluoro-2-(3,4,5-trimetoxianilino)pirimidin-4-il]amino]-2,2-dimetil-3-oxo-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-4-il]metilo; siembra de solvato de *N,N*-dimetilformamida (sintetizada según el método descrito en la patente internacional WO 2011/002999) (0,04 kg) y después se enfrió la mezcla a aproximadamente 40 °C durante aproximadamente 4 horas. Esto se calentó después del nuevo a aproximadamente 60 °C durante aproximadamente 1 hora, mantenido durante aproximadamente 30 minutos y se enfrió después a aproximadamente 20 °C durante aproximadamente 8 horas. Se agitó la suspensión resultante durante al menos 10 horas, se filtró y se lavó después dos veces con metil-*t*-butil éter (2 x 7,88 kg). Finalmente se secó el sólido húmedo a vacío a aproximadamente 40 °C para proporcionar el compuesto del subtítulo (2,82 kg, 88 %) como un sólido de blanco a blanco ligeramente oscurecido.

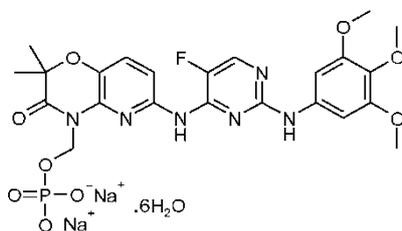
RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,45 (s, 6 H), 2,72 (d,  $J = 0,6$  Hz, 3 H), 2,88 (d,  $J = 0,6$  Hz, 3 H), 3,61 (s, 3 H), 3,68 (s, 6 H), 5,81 (d,  $J = 6,9$  Hz, 2 H), 7,06 (s, 2 H), 7,40 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1 H), 7,94 - 7,96 (m, 2 H), 8,18 (d,  $J = 3,4$  Hz, 1 H), 9,21 (a. s, 2 H);

$m/z$  581 [MH] $^+$ .

Etapa F: Preparación de [6-[[5-fluoro-2-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]pirimidin-4-il]amino]-2,2-dimetil-3-oxo-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-4-il]metilfosfato de bis(trietilamonio)

A dihidrogenofosfato de [6-[[5-fluoro-2-(3,4,5-trimetoxianilino)pirimidin-4-il]amino]-2,2-dimetil-3-oxo-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-4-il]metilo; solvato de *N,N*-dimetilformamida (etapa E) (1,00 kg, 1,00 eq. mol.) se añade una solución de trietilamina (0,34 kg, 2,20 eq. mol.) en isopropanol (1,32 kg) y agua (3,33 kg). Esto se agitó a aproximadamente 20 °C para proporcionar una solución que después se filtró. Se usó la solución resultante del compuesto del subtítulo directamente en la siguiente etapa.

Etapa G: Preparación de [6-[[5-fluoro-2-(3,4,5-trimetoxianilino)pirimidin-4-il]amino]-2,2-dimetil-3-oxo-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-4-il]metilfosfato de disodio hexahidratado



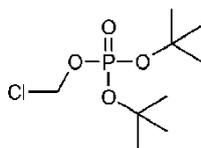
La solución de [6-[[5-fluoro-2-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]pirimidin-4-il]amino]-2,2-dimetil-3-oxo-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-4-il]metilfosfato de bis(trietilamonio) (etapa F) se calentó a aproximadamente 40 °C y después una solución de 2-etilhexanoato de sodio (0,05 kg, 0,20 eq. mol.) en isopropanol (0,04 kg) y agua (0,10 kg) se añadió durante aproximadamente 20 minutos. A la solución resultante se añadió después siembra de [6-[[5-fluoro-2-(3,4,5-trimetoxianilino)pirimidin-4-il]amino]-2,2-dimetil-3-oxo-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-4-il]metilfosfato de disodio hexahidratado (sintetizado según el método descrito en la Patente Internacional WO 2011/002999) (0,01 kg, 0,01 eq. mol.) y se mantuvo la mezcla durante aproximadamente 3,5 horas. Una solución de 2-etilhexanoato de sodio (0,97 kg, 3,80 eq. mol.) en isopropanol (0,75 kg) y agua (1,90 kg) se añadió a continuación durante aproximadamente 6 horas. Se enfrió la suspensión resultante a aproximadamente 20 °C durante al menos 1 hora, se agitó durante aproximadamente 1 hora y después se filtró, lavando con una mezcla de isopropanol (0,53 kg) y agua (1,33 kg) y después con acetona (1,58 kg). El sólido húmedo finalmente se secó a vacío (aproximadamente 400 mbar) a aproximadamente 40 °C para proporcionar el compuesto del título (1,03 kg, 92 %) como un sólido de blanco a blanco ligeramente oscurecido.

RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz, metanol- $d_4$ )  $\delta$  ppm 1,52 (s, 6 H), 3,78 (s, 3 H), 3,80 (s, 6 H), 5,86 (d,  $J = 4,9$  Hz, 2 H), 6,97 (s, 2 H), 7,24 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1 H), 8,00 (d,  $J = 3,6$  Hz, 1 H), 8,10 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1 H);

$m/z$  581 [MH] $^+$ .

Ejemplo de referencia 2

Preparación de clorometilfosfato de diterc-butilo

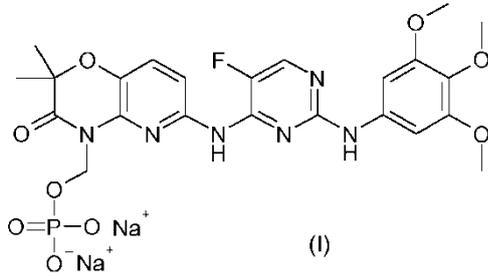


5 A una mezcla de diterc-butilfosfato de potasio (261 kg, 1,00 eq. mol.), hidrogenosulfato de tetra-n-butilamonio (18,5 kg, 0,05 eq. mol.) e hidrogenocarbonato de sodio (400 kg, 4,50 eq. mol.) en agua (1150 kg) se añadió acetato de isopropilo (1275 kg). Se calentó la mezcla a aproximadamente 35 °C y después se añadió a esto clorometilclorosulfato (313 kg, 1,80 eq. mol.) durante aproximadamente 4 horas. Se agitó además la mezcla durante aproximadamente 45 minutos, se enfrió a aproximadamente 25 °C y después se separaron las capas. Se enfrió la fase orgánica a aproximadamente 10 °C y se lavó dos veces con solución acuosa de hidrogenocarbonato de potasio al 2 % p/v (2 x 800 kg) y después con un hidrogenocarbonato de potasio al 2 % p/v mezclado y solución acuosa de hidrogenocarbonato de potasio al 20 % p/v (640 kg). Después se destiló la solución orgánica resultante a <10 kPa (100 mbar) a la mitad del volumen, manteniéndose la temperatura por debajo de 45 °C. Se filtró la mezcla resultante, se lavó el filtro con acetato de isopropilo (115 kg), para proporcionar el compuesto del título como una solución, con concentración típica de la solución de aproximadamente un 25 % p/v y rendimiento de aproximadamente un 90 %. Después se usó esta solución directamente en el ejemplo 1, etapa C.

15

**REIVINDICACIONES**

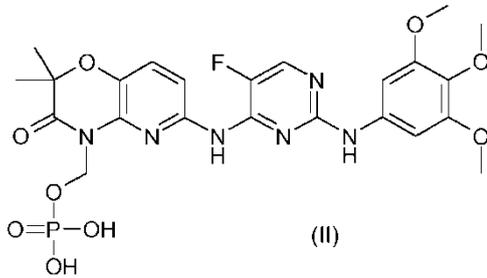
1. Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I) o hidrato del mismo:



5

que comprende:

a) poner en contacto un solvato de amida del compuesto de fórmula (II):



10

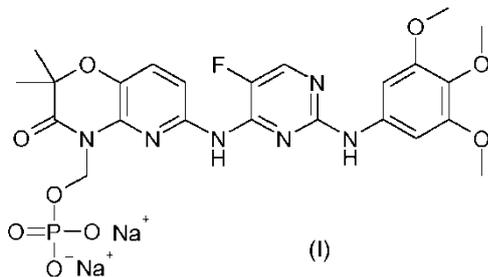
con una amina en condiciones adecuadas para formar una sal amínica del compuesto de fórmula (II) y

b) poner en contacto la sal amínica con un reactivo que comprende iones sodio en condiciones adecuadas para formar el compuesto de fórmula (I) o hidrato del mismo.

2. El procedimiento según la reivindicación 1, en donde el compuesto de fórmula (I) está en la forma de un hexahidrato.

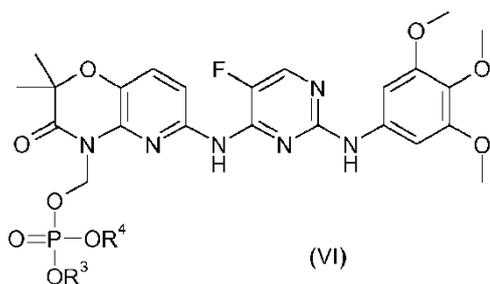
15

3. Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I) o hidrato del mismo que comprende:



20

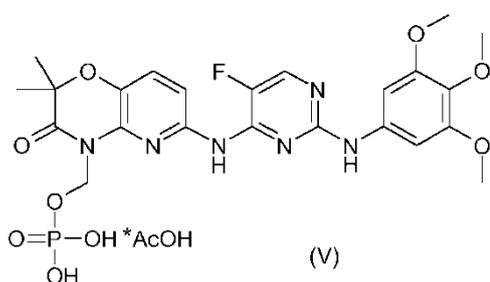
(a) poner en contacto un compuesto de fórmula (VI):



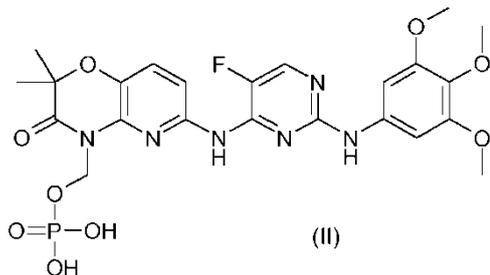
en donde R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son cada uno independientemente alquilo C<sub>1-6</sub>;

con ácido acético y agua en condiciones adecuadas para formar el compuesto de fórmula (V):

5



(b) poner en contacto el compuesto de fórmula (V) con una amida en condiciones adecuadas para formar un solvato de amida del compuesto de fórmula (II):



10

(c) poner en contacto el solvato de amida del compuesto de fórmula (II) con una amina en condiciones adecuadas para formar una sal amínica del compuesto de fórmula (II) y

(d) poner en contacto la sal amínica del compuesto de fórmula (II) con un reactivo que comprende iones sodio en condiciones adecuadas para formar el compuesto de fórmula (I) o hidrato del mismo.

15 4. El procedimiento según la reivindicación 3, en donde el compuesto de fórmula (I) está en la forma de un hexahidrato.

5. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el componente de amida del solvato de amida es *N,N*-dimetilformamida (DMF).

20 6. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el componente de amina de la sal amínica del compuesto de fórmula (II) es N(R<sup>40</sup>)<sub>3</sub>, donde cada R<sup>40</sup> es independientemente -H o alquilo C<sub>1-12</sub> o dos grupos R<sup>40</sup> junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 4 a 6 miembros y el restante R<sup>40</sup> es -H o alquilo C<sub>1-12</sub>.

7. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde el componente de amina de la sal amínica del compuesto de fórmula (II) es trietilamina.

25 8. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde el reactivo que comprende iones sodio es 2-etilhexanoato de sodio.

9. Un compuesto que es una sal de trietilamonio del compuesto de fórmula (II).

10. Un compuesto según la reivindicación 9, en donde la relación estequiométrica de trietilamina al compuesto de fórmula (II) es entre 1,5 : 1 y 2,5 : 1.

5 11. Un compuesto según la reivindicación 9 o la reivindicación 10, que es la sal de bis(trietilamonio) del compuesto de fórmula (II).