

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 804 528**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.07.2012 E 16190960 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.04.2020 EP 3141548**

54 Título: **Procesos y productos intermedios para la producción de azaindoles**

30 Prioridad:

05.07.2011 US 201161504351 P
20.04.2012 US 201261636296 P

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

08.02.2021

73 Titular/es:

VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED
(100.0%)
50 Northern Avenue
Boston, MA 02210, US

72 Inventor/es:

TANOURY, GERALD J.;
JUNG, YOUNG CHUN;
MAGDZIAK, DEREK;
LOOKER, ADAM;
KLINE, BILLIE J.;
DOMINGUEZ OLMO, BEATRIZ y
JURCÍK, VÁCLAV

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 804 528 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

Procesos y productos intermedios para la producción de azaindoles

5 **Campo técnico de la invención**

La presente invención se refiere a procesos y a productos intermedios para la preparación de compuestos útiles como inhibidores de las quinasas Janus (JAK, *Janus Kinases*).

10 **Antecedentes de la invención**

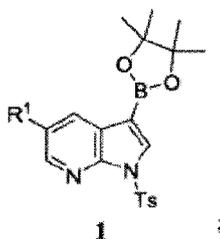
Las quinasas Janus (JAK) son una familia de tirosina quinasas que consiste en JAK1, JAK2, JAK3 y TYK2. Las JAK desempeñan un papel fundamental en la señalización de las citoquinas. Los sustratos de dirección 3' de la familia de las quinasas JAK incluyen las proteínas transductoras de señales y activadoras de la transcripción (STAT, *Signal Transducer and Activator of Transcription*). La señalización de JAK/STAT se ha implicado en la mediación de muchas respuestas inmunitarias anómalas, tales como alergias, asma, enfermedades autoinmunitarias, tales como el rechazo de trasplantes, artritis reumatoide, esclerosis lateral amiotrófica y esclerosis múltiple, así como en neoplasias malignas sólidas y hematológicas tales como leucemias y linfomas. JAK2 también se ha implicado en trastornos mieloproliferativos, que incluyen policitemia vera, trombocitopenia esencial, mielofibrosis idiopática crónica, metaplasia mieloide con mielofibrosis, leucemia mieloide crónica, leucemia mielomonocítica crónica, leucemia eosinofílica crónica, síndrome hipereosinofílico y enfermedad de mastocitos sistemática.

Compuestos descritos como inhibidores de quinasas, en particular, quinasas de la familia JAK, se desvelan en los documentos WO 2005/095400 y WO 2007/084557. También se desvelan en estas publicaciones procesos y productos intermedios para la preparación de estos compuestos. Sigue existiendo, sin embargo, la necesidad de procesos económicos para la preparación de estos compuestos.

Sumario de la invención

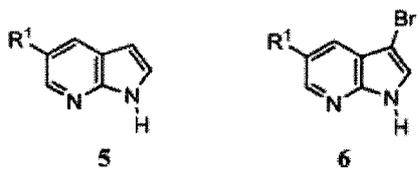
30 La presente invención se refiere a procesos y productos intermedios que son útiles para generar inhibidores de JAK.

La invención proporciona un proceso para preparar un compuesto de Fórmula 1:

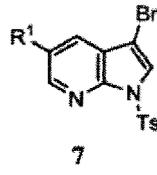


35 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R¹ es -H, -Cl o -F; que comprende las etapas de:

40 **iva)** hacer reaccionar un compuesto de Fórmula 5 con bromo en un disolvente orgánico para generar un compuesto de Fórmula 6:

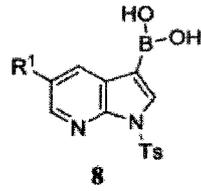


45 **va)** hacer reaccionar el compuesto de Fórmula 6 con cloruro de *p*-toluenosulfonilo para generar un compuesto de Fórmula 7:



vi) hacer reaccionar el compuesto de Fórmula 7 con borato de triisopropilo, en presencia de un disolvente orgánico y una base de litio fuerte para generar un compuesto de Fórmula 8:

5

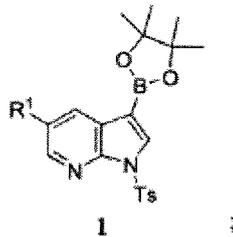


y

vii) esterificar un compuesto de Fórmula 8 con alcohol pinacólico en un disolvente orgánico para generar un compuesto de Fórmula 1.

10

La invención proporciona además un proceso para preparar previamente un compuesto de Formular 1:

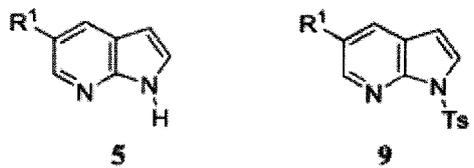


15

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R¹ es -H, -Cl o -F; que comprende las etapas de:

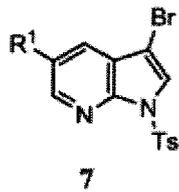
ivb) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula 5 con cloruro de *p*-toluenosulfonilo para generar un compuesto de Fórmula 9:

20



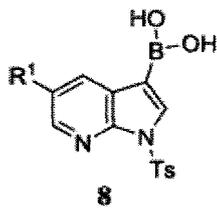
vb) hacer reaccionar el compuesto de Fórmula 9 con *N*-bromosuccinimida para generar un compuesto de Fórmula 7:

25



vi) hacer reaccionar el compuesto de Fórmula 7 con borato de triisopropilo, en presencia de un disolvente orgánico y una base de litio fuerte para generar un compuesto de Fórmula 8:

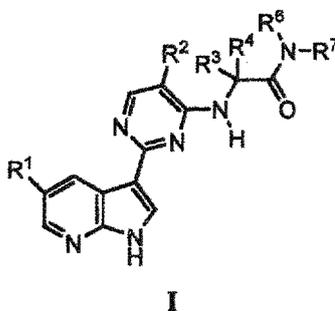
30



y

- 5 **vii)** esterificar el compuesto de Fórmula 8 con alcohol pinacólico en un disolvente orgánico para generar un compuesto de Fórmula 1.

También se describe en el presente documento un proceso para preparar un compuesto de Fórmula I:



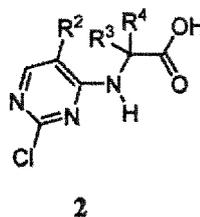
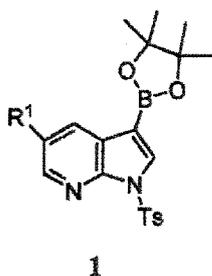
10

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R¹ es -H, -Cl o -F; R² es -H o -F; R³ es -grupo alifático C₁₋₄ opcionalmente sustituido con 1-5 apariciones de R⁵; R⁴ es -alquilo C₁₋₂ opcionalmente sustituido con 1-3 apariciones de R⁵; o R³ y R⁴ se toman juntos para formar un anillo saturado carbocíclico o heterocíclico de 3-7 elementos opcionalmente sustituido con 1-5 apariciones de R⁵; cada R⁵ se selecciona independientemente entre halógeno, -OCH₃, -OH, -NO₂, -NH₂, -SH, -SCH₃, -NHCH₃, -CN o -grupo alifático C₁₋₂ no sustituido, o dos grupos R⁵, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo de ciclopilo; R⁶ es -H o -alquilo C₁₋₂ no sustituido; y R⁷ es un -CH₂CR₃ o -(CH₂)₂CR₃ en donde cada R es independientemente -H o -F; que comprende la

15

20

etapa de: **i)** hacer reaccionar un compuesto de Fórmula 1 con una sal clorhidrato de un compuesto de Fórmula 2



en presencia de agua, un disolvente orgánico, una base y un catalizador de metal de transición para generar un compuesto de Fórmula I.

25

En algunas realizaciones descritas en el presente documento, el disolvente orgánico de la etapa **i)** es un disolvente aprótico. Por ejemplo, el disolvente aprótico de la etapa **i)** es acetonitrilo, tolueno, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, acetona, *tert*-butiléter metílico o cualquier combinación de los mismos.

30

En algunas realizaciones descritas en el presente documento, el disolvente orgánico de la etapa **i)** es un disolvente prótico. Por ejemplo, el disolvente prótico de la etapa **i)** es un alcohol seleccionado entre metanol, propanol, isopropanol, butanol, *tert*-butanol o cualquier combinación de los mismos.

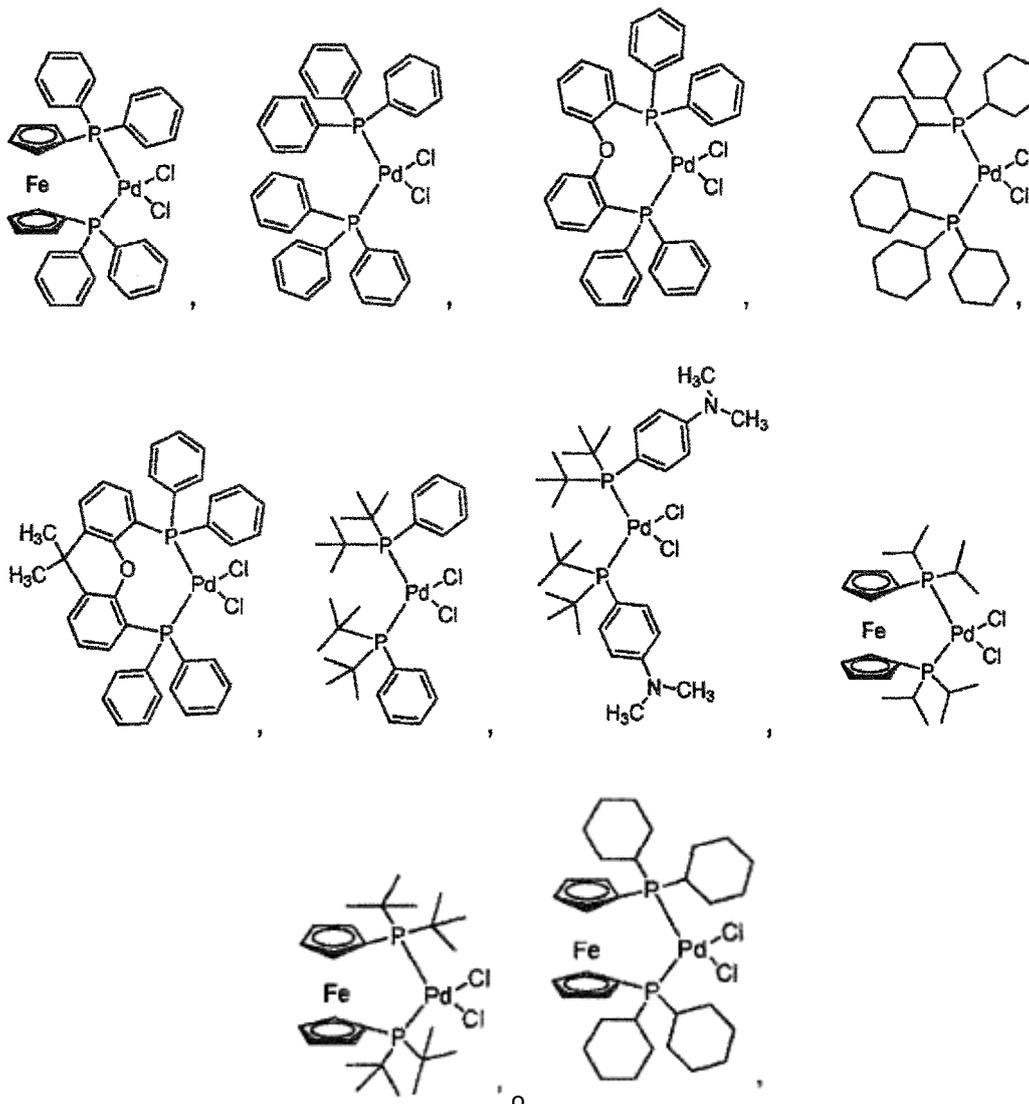
35

En algunas realizaciones descritas en el presente documento, la base de la etapa **i)** es una base inorgánica. Por ejemplo, la base inorgánica de la etapa **i)** comprende fosfato tripotásico, hidrogenofosfato de dipotasio, carbonato dipotásico, carbonato disódico, fosfato trisódico, hidrógenofosfato disódico o cualquier combinación de los mismos. En

otros ejemplos descritos en el presente documento, la base inorgánica de la etapa i) comprende un hidróxido de metal alcalino tal como NaOH, KOH o cualquier combinación de los mismos.

5 En algunas realizaciones descritas en el presente documento, el catalizador de metal de transición de la etapa i) es un catalizador de paladio. Por ejemplo, el catalizador de paladio de la etapa i) comprende acetato de paladio (II), tetraquis(trifenilfosfin)paladio (0), tris(dibencilidenaetona)dipaladio (0) o cualquier combinación de los mismos. En otras implementaciones descritas en el presente documento, el catalizador de paladio se genera *in situ*, y la reacción de la etapa i) se produce en presencia de un ligando de fosfina (por ejemplo, trifenilfosfina). Y en otros ejemplos descritos en el presente documento, el catalizador de paladio de la etapa i) comprende

10



o cualquier combinación de los mismos.

15 En algunas realizaciones descritas en el presente documento, la reacción de la etapa i) se realiza a una temperatura entre aproximadamente 50 °C y aproximadamente 110 °C (por ejemplo, entre aproximadamente 60 °C y aproximadamente 95 °C o entre aproximadamente 70 °C y aproximadamente 80 °C).

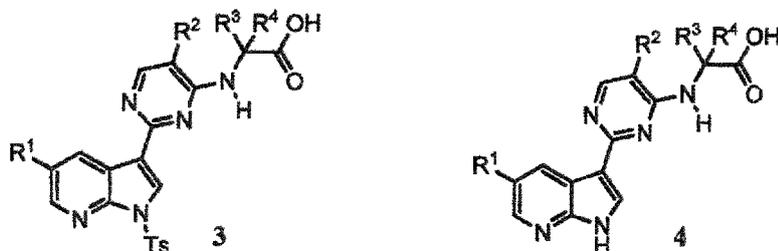
20 En algunas realizaciones descritas en el presente documento, la reacción de la etapa i) se realiza con agitación. Por ejemplo, la reacción se realiza en un recipiente que contiene una barra de agitación o un mezclador que agita la mezcla de reacción.

En algunas realizaciones descritas en el presente documento, la reacción de la etapa i) ocurre en aproximadamente 17 horas.

25 En algunas realizaciones descritas en el presente documento, la reacción de la etapa i) se completa en aproximadamente un 86 % en aproximadamente 5 horas.

En algunas realizaciones descritas en el presente documento, la reacción de la etapa **i)** se completa en aproximadamente un 99 % en aproximadamente 17 horas.

- 5 Otras realizaciones descritas en el presente documento comprenden además las etapas de: **ii)** desproteger un compuesto de Fórmula 3 para generar un compuesto de Fórmula 4:



- 10 e; **iii)** hacer reaccionar el compuesto de Fórmula 4 con HNR^6R^7 en presencia de un agente de acoplamiento y un disolvente orgánico para generar el compuesto de Fórmula I.

En alguna realización descrita en el presente documento, la etapa **ii)** comprende desproteger el compuesto de Fórmula 3 en presencia de una base. Por ejemplo, la base de la etapa **ii)** comprende una base inorgánica. En algunos ejemplos, la base inorgánica de la etapa **ii)** es un hidróxido de metal alcalino tal como NaOH, KOH o cualquier combinación de los mismos.

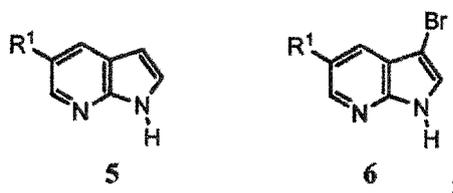
En algunas realizaciones descritas en el presente documento, HNR^6R^7 es 2,2,2-trifluoroetilamina.

20 En algunas realizaciones descritas en el presente documento, la reacción de la etapa **iii)** se realiza en presencia de una base orgánica. En algunos ejemplos descritos en el presente documento, la base orgánica de la etapa **iii)** comprende una amina terciaria. Por ejemplo, la amina terciaria de la etapa **iii)** comprende *N,N*-diisopropiletilamina, trietilamina o cualquier combinación de las mismas.

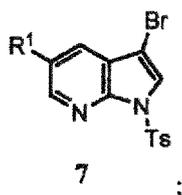
25 En alguna realización descrita en el presente documento, el agente de acoplamiento de la etapa **iii)** comprende anhídrido propilfosfónico.

En algunas realizaciones descritas en el presente documento, el disolvente orgánico de la etapa **iii)** comprende un hidrocarburo halogenado, un tetrahidrofurano sustituido con alquilo o cualquier combinación de los mismos. Por ejemplo, el disolvente orgánico de la etapa **iii)** comprende un tetrahidrofurano sustituido con alquilo tal como 2-metiltetrahidrofurano. En otros ejemplos descritos en el presente documento, el disolvente orgánico de la etapa **iii)** comprende un hidrocarburo halogenado tal como diclorometano o dicloroetano.

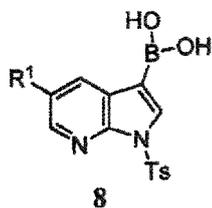
35 Algunas realizaciones descritas en el presente documento comprenden además las etapas de: **iva)** hacer reaccionar un compuesto de Fórmula 5 con bromo en un disolvente orgánico para generar un compuesto de Fórmula 6:



40 **va)** hacer reaccionar el compuesto de Fórmula 6 con cloruro de *p*-toluenosulfonilo para generar un compuesto de Fórmula 7:



vi) hacer reaccionar el compuesto de Fórmula 7 con borato de triisopropilo, en presencia de un disolvente orgánico y una base de litio fuerte para generar un compuesto de Fórmula 8:



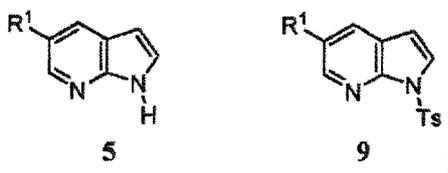
5

y

vii) esterificar el compuesto de Fórmula 8 con alcohol pinacolítico en un disolvente orgánico para generar un compuesto de Fórmula 1.

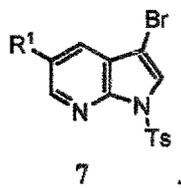
10

Algunas realizaciones descritas en el presente documento comprenden además las etapas de: ivb) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula 5 con cloruro de *p*-toluenosulfonilo para generar un compuesto de Fórmula 9:



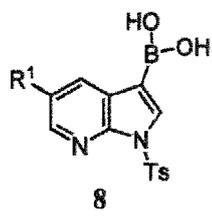
15

vb) hacer reaccionar el compuesto de Fórmula 9 con *N*-bromosuccinimida para generar un compuesto de Fórmula 7:



20

vi) hacer reaccionar el compuesto de Fórmula 7 con borato de triisopropilo, en presencia de un disolvente orgánico y una base de litio fuerte para generar un compuesto de Fórmula 8:



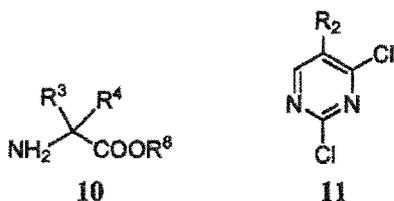
25

y

vii) esterificar el compuesto de Fórmula 8 con alcohol pinacolítico en un disolvente orgánico para generar un compuesto de Fórmula 1.

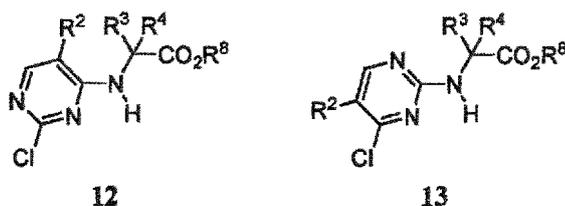
30

Algunas realizaciones descritas en el presente documento comprenden además la etapa de: viiia) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula 10, en donde R⁸ es un alquilo -C₁₋₄, con un compuesto de Fórmula 11:



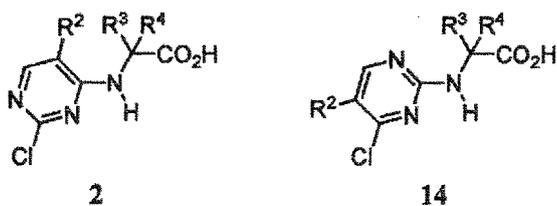
en presencia de una base orgánica y un disolvente orgánico para generar una mezcla que comprende un compuesto de Fórmula 12 y un compuesto de Fórmula 13:

5



Algunas realizaciones descritas en el presente documento comprenden además las etapas de: **ix a)** desproteger el compuesto de Fórmula 12 y el compuesto de Fórmula 13 en presencia de un ácido inorgánico para generar una mezcla que comprende un compuesto de Fórmula 2 y un compuesto de Fórmula 14:

10



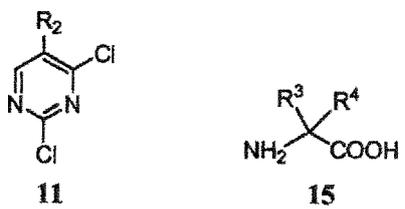
xa) hacer reaccionar la mezcla que comprende el compuesto de Fórmula 2 y el compuesto de Fórmula 14 con HCl en presencia de un disolvente orgánico para generar las sales clorhidrato del compuesto de Fórmula 2 y el compuesto de Fórmula 14; y

15

xia) recristalizar la mezcla de las sales clorhidrato del compuesto de Fórmula 2 y el compuesto de Fórmula 14 para generar la sal clorhidrato del compuesto de Fórmula 2.

Algunas realizaciones alternativas descritas en el presente documento comprenden además las etapas de: **viii b)** hacer reaccionar un compuesto de Fórmula 11 con una sal ácida de un compuesto de Fórmula 15 en presencia de un disolvente y una base para generar el compuesto de Fórmula 2:

20



25

y **ix b)** hacer reaccionar el compuesto de Fórmula 2 con HCl para generar la sal clorhidrato del compuesto de Fórmula 2.

En algunas realizaciones descritas en el presente documento, la base de la etapa **viii b)** es una base inorgánica seleccionada entre fosfato tripotásico, hidrogenofosfato de dipotasio, carbonato dipotásico, carbonato disódico, fosfato trisódico, hidrógenofosfato disódico o cualquier combinación de los mismos.

35

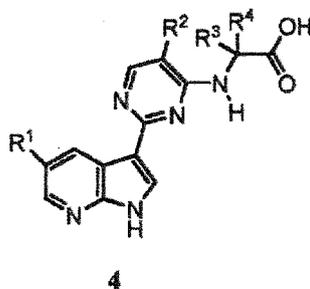
En algunas realizaciones descritas en el presente documento, el disolvente de la etapa **viii b)** comprende agua.

En algunas realizaciones descritas en el presente documento, el disolvente de la etapa **viii b)** comprende además un alcohol seleccionado entre metanol, etanol, propanol, *iso*-propanol, butanol, *terc*-butanol o cualquier combinación de los mismos.

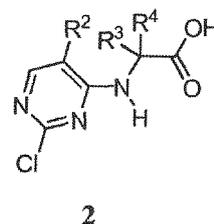
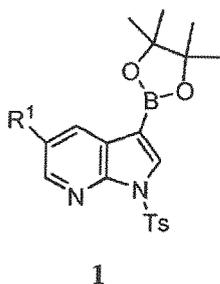
En algunas realizaciones descritas en el presente documento, la reacción de la etapa **viiib**) se realiza a una temperatura de aproximadamente 70 °C a aproximadamente 120 °C (por ejemplo, de 80 °C a aproximadamente 100 °C).

5

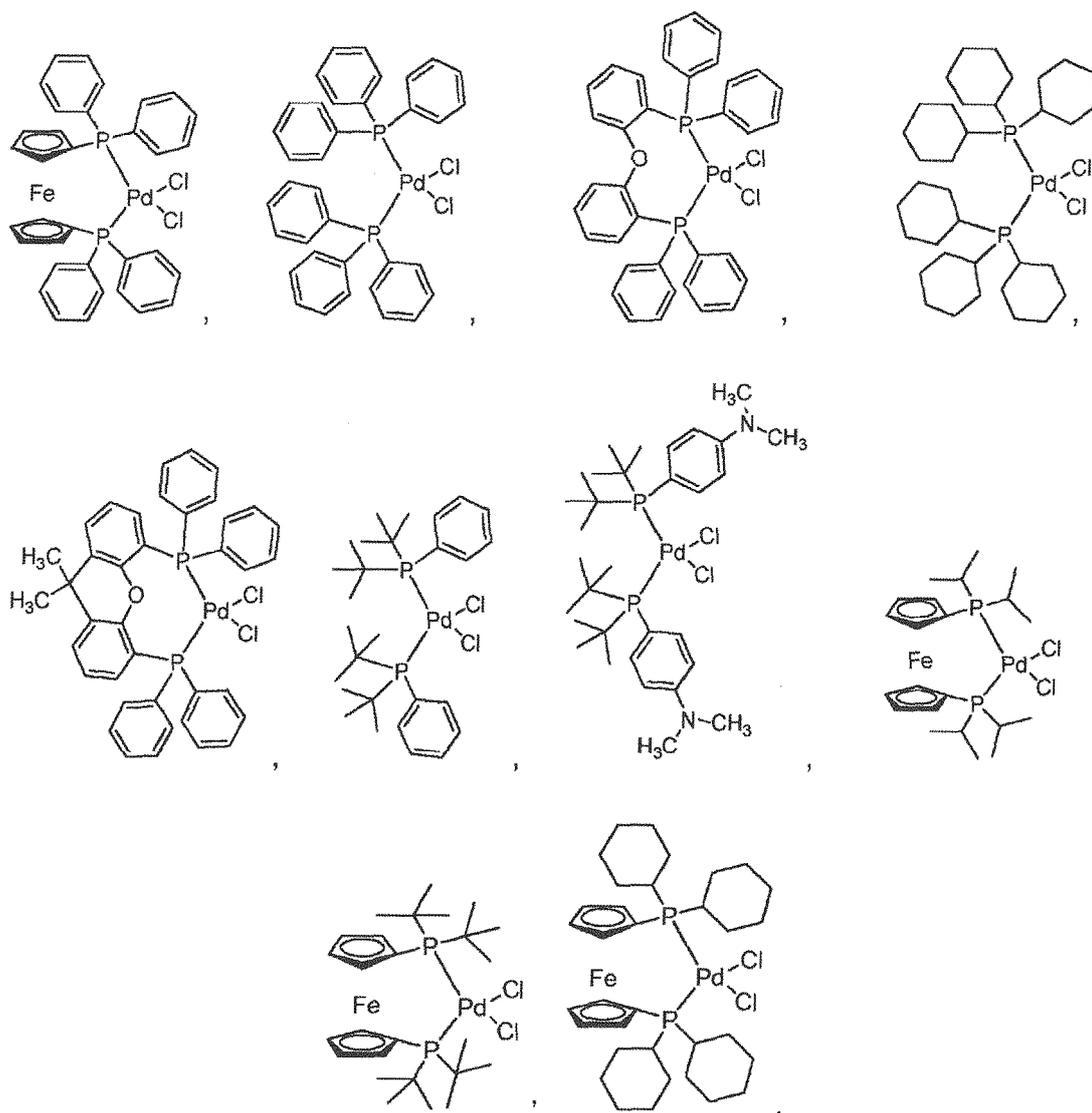
También se describe en el presente documento un proceso para preparar un compuesto de Fórmula 4:



- 10 en donde R¹ es -H, -Cl o -F; R² es -H o -F; R³ es -grupo alifático C₁₋₄ opcionalmente sustituido con 1-5 apariciones de R⁵; R⁴ es -alquilo C₁₋₂ opcionalmente sustituido con 1-3 apariciones de R⁵; o R³ y R⁴ se toman juntos para formar un anillo saturado carbocíclico o heterocíclico de 3-7 elementos opcionalmente sustituido con 1-5 apariciones de R⁵; cada R⁵ se selecciona independientemente entre halógeno, -OCH₃, -OH, -NO₂, -NH₂, -SH, -SCH₃, -NHCH₃, -CN o -grupo alifático C₁₋₂ no sustituido, o dos grupos R⁵, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo de
- 15 ciclopropilo; que comprende la etapa de: **ia**) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula 1 con una sal clorhidrato de un compuesto de Fórmula 2,

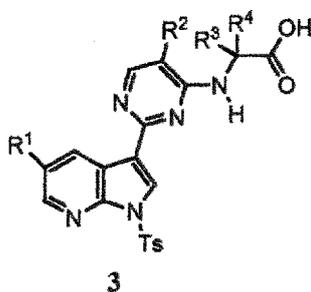


- 20 en presencia de agua, un disolvente orgánico, una base y un catalizador de paladio (Pd) seleccionado entre



o cualquier combinación de los mismos,
para generar un compuesto de Fórmula 3, y

5



ii) desproteger el compuesto de Fórmula 3 para generar el compuesto de Fórmula 4.

10 En algunas realizaciones descritas en el presente documento, el disolvente orgánico de la etapa **ia)** es un alcohol. Por ejemplo, el alcohol de la etapa **ia)** se selecciona entre metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, *terc*-butanol o cualquier combinación de los mismos.

15 En alguna realización descrita en el presente documento, la base de la etapa **ia)** es una base inorgánica. Por ejemplo, la base inorgánica de la etapa **ia)** es un hidróxido de metal alcalino tal como NaOH, KOH o cualquier combinación de los mismos.

En alguna realización descrita en el presente documento, la reacción de la etapa **ia)** se realiza a una temperatura entre aproximadamente 50 °C y aproximadamente 110 °C (por ejemplo, entre aproximadamente 60 °C y aproximadamente 95 °C o entre aproximadamente 70 °C y aproximadamente 80 °C).

5 En algunas realizaciones descritas en el presente documento, la etapa **ia)** se realiza con agitación. Por ejemplo, la reacción se realiza en un recipiente que contiene una barra de agitación que agita la mezcla de reacción.

En algunas realizaciones descritas en el presente documento, la reacción de la etapa **ia)** ocurre en aproximadamente 17 horas.

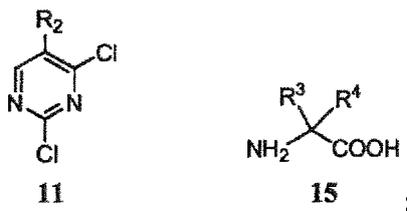
10 En algunas realizaciones descritas en el presente documento, la reacción de la etapa **ia)** se completa en aproximadamente un 86 % en aproximadamente 5 horas.

15 En algunas realizaciones descritas en el presente documento, la reacción de la etapa **ia)** se completa en aproximadamente un 99 % en aproximadamente 17 horas.

En algunas realizaciones descritas en el presente documento, la desprotección de la etapa **ii)** se realiza en presencia de una base. En algunos ejemplos, la base de la etapa **ii)** es una base inorgánica. En otros ejemplos descritos en el presente documento, la base inorgánica de la etapa **ii)** es un hidróxido de metal alcalino tal como KOH, NaOH o cualquier combinación de los mismos.

20 Algunas realizaciones descritas en el presente documento comprenden además las etapas: **viii b)** hacer reaccionar un compuesto de Fórmula **11** con una sal ácida de un compuesto de Fórmula **15** en presencia de un disolvente y una base para generar el compuesto de Fórmula **2**

25



y **ix b)** hacer reaccionar el compuesto de Fórmula **2** con HCl para generar la sal clorhidrato del compuesto de Fórmula **2**.

30

En algunas realizaciones descritas en el presente documento, la base de la etapa **viii b)** es una base inorgánica seleccionada entre fosfato tripotásico, hidrogenofosfato de dipotasio, carbonato dipotásico, carbonato disódico, fosfato trisódico, hidrógenofosfato disódico o cualquier combinación de los mismos.

35

En algunas realizaciones descritas en el presente documento, el disolvente de la etapa **viii b)** comprende agua.

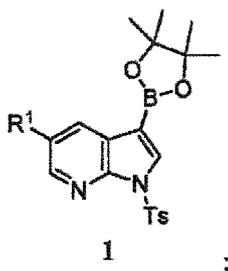
En algunas realizaciones descritas en el presente documento, el disolvente de la etapa **viii b)** comprende además un alcohol seleccionado entre metanol, etanol, propanol, *iso*-propanol, butanol, *terc*-butanol o cualquier combinación de los mismos.

40

En algunas realizaciones descritas en el presente documento, la reacción de la etapa **viii b)** se realiza a una temperatura de aproximadamente 70 °C a aproximadamente 120 °C (por ejemplo, de aproximadamente 80 °C a aproximadamente 100 °C).

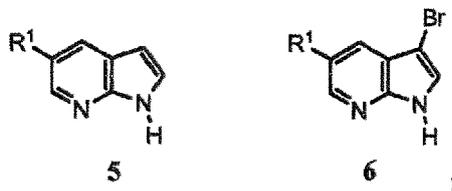
45

La presente invención también proporciona un proceso para preparar un compuesto de Fórmula **1**:

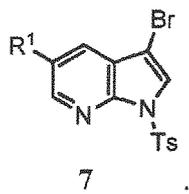


50 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R¹ es -H, -Cl o -F; que comprende las etapas de: **iva)**

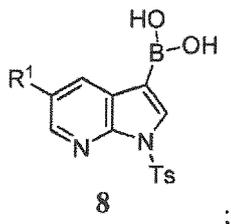
hacer reaccionar un compuesto de Fórmula 5 con bromo en un disolvente orgánico para generar un compuesto de Fórmula 6:



5 **va)** hacer reaccionar el compuesto de Fórmula 6 con cloruro de *p*-toluenosulfonilo para generar un compuesto de Fórmula 7:



10 **vi)** hacer reaccionar el compuesto de Fórmula 7 con borato de trisopropilo, en presencia de un disolvente orgánico y una base de litio fuerte para generar un compuesto de Fórmula 8:



15 y **vii)** esterificar el compuesto de Fórmula 8 con alcohol pinacolítico en un disolvente orgánico para generar un compuesto de Fórmula 1.

20 En algunas realizaciones, el disolvente orgánico de la etapa **iva)** es un disolvente aprótico. Por ejemplo, el disolvente aprótico de la etapa **iva)** es dimetilformamida.

25 En algunas realizaciones, la reacción de la etapa **iva)** se realiza a una temperatura de aproximadamente -5 °C a aproximadamente 30 °C (por ejemplo, de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 10 °C).

En algunas realizaciones, la reacción de la etapa **va)** se realiza en presencia de hidruro de sodio.

30 En algunas realizaciones, la reacción de la etapa **va)** se realiza a una temperatura de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 30 °C (por ejemplo, de aproximadamente 5 °C a aproximadamente 25 °C o de aproximadamente 10 °C a aproximadamente 20 °C).

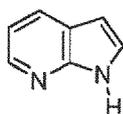
En algunas realizaciones, la base fuerte de litio de la etapa **vi)** es *n*-butil-litio.

35 En algunas realizaciones, la reacción de la etapa **vi)** se realiza a una temperatura de aproximadamente -100 °C a aproximadamente -70 °C (por ejemplo, de aproximadamente -90 °C a aproximadamente -80 °C).

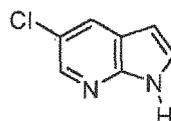
En algunas realizaciones, el disolvente orgánico de la etapa **vii)** es un hidrocarburo halogenado. Por ejemplo, el hidrocarburo halogenado de la etapa **vii)** es diclorometano o dicloroetano.

40 En algunas realizaciones, la reacción de esterificación en la etapa **vii)** se realiza a una temperatura de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 60 °C (por ejemplo, de aproximadamente 10 °C a aproximadamente 40 °C o de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 30 °C).

45 En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula 5 se selecciona entre



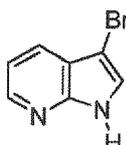
5a



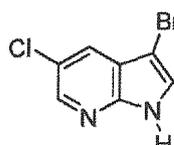
5b

1H-pirrolo[2,3-b]piridina (**5a**) o 5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (**5b**).

5 En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula **6** se selecciona entre

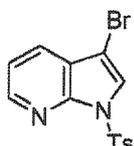


6a

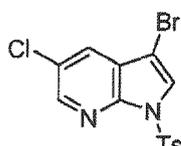


6b

10 3-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (**6a**) o 3-bromo-5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (**6b**); el compuesto de Fórmula **7** se selecciona entre

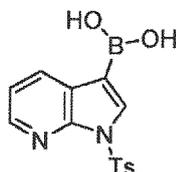


7a

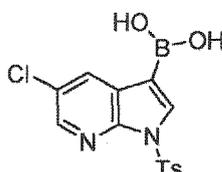


7b

15 3-bromo-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (**7a**) o 3-bromo-5-cloro-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (**7b**); el compuesto de Fórmula **8** se selecciona entre

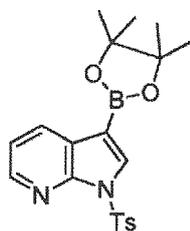


8a

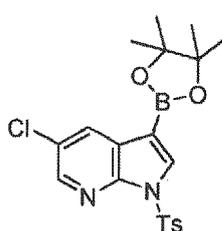


8b

20 ácido 1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilborónico (**8a**) o ácido 5-cloro-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilborónico (**8b**); y el compuesto de Fórmula **1** se selecciona entre



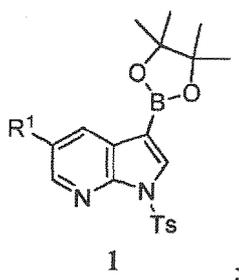
1a



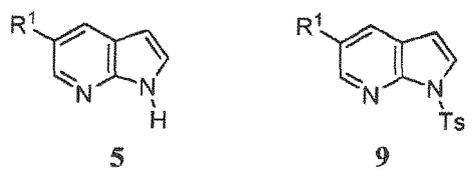
1b

25 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (**1a**) o 5-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (**1b**).

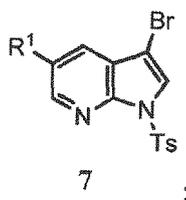
La presente invención también proporciona un proceso para preparar un compuesto de Fórmula **1**:



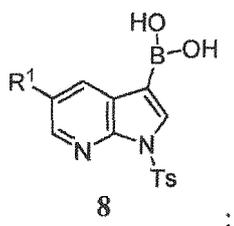
5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R¹ es -H, -Cl o -F; que comprende las etapas de: **ivb)** hacer reaccionar un compuesto de Fórmula **5** con cloruro de *p*-toluenosulfonilo para generar un compuesto de Fórmula **9**:



10 **vb)** hacer reaccionar el compuesto de Fórmula **9** con *N*-bromosuccinimida para generar un compuesto de Fórmula **7**:



15 **vi)** hacer reaccionar un compuesto de Fórmula **7** con borato de triisopropilo, en presencia de un disolvente orgánico y una base de litio fuerte para generar un compuesto de Fórmula **8**:



20 y **vii)** esterificar un compuesto de Fórmula **8** con alcohol pinacólico en un disolvente orgánico para generar un compuesto de Fórmula **1**.

En algunas realizaciones, la reacción de la etapa **ivb)** se realiza en presencia de hidruro de sodio.

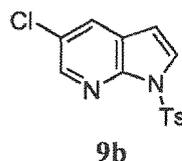
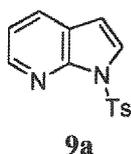
25 En algunas realizaciones, la base fuerte de litio de la etapa **vi)** es *n*-butil-litio.

En algunas realizaciones, la reacción de la etapa **vi)** se realiza a una temperatura de aproximadamente -100 °C a aproximadamente -70 °C (por ejemplo, de aproximadamente -90 °C a aproximadamente -80 °C).

30 En algunas realizaciones, el disolvente orgánico de la etapa **vii)** es un hidrocarburo halogenado tal como cualquiera de los hidrocarburos halogenados descritos en el presente documento.

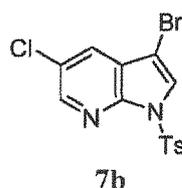
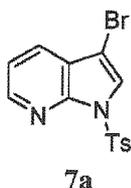
35 En algunas realizaciones, la reacción de esterificación de la etapa **vii)** se realiza a una temperatura de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 60 °C (por ejemplo, de aproximadamente 10 °C a aproximadamente 40 °C o de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 30 °C).

En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula **9** se selecciona entre



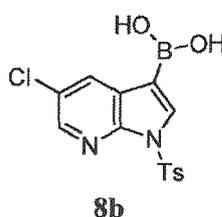
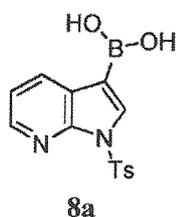
1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (**9a**) o 5-cloro-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (**9b**); el compuesto de Fórmula 7 se selecciona entre

5



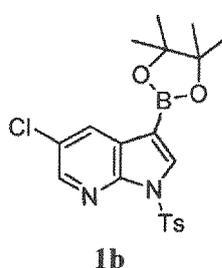
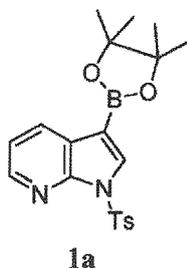
3-bromo-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (**7a**) o 3-bromo-5-cloro-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (**7b**); el compuesto de Fórmula 8 se selecciona entre

10



ácido 1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilborónico (**8a**) o ácido 5-cloro-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilborónico (**8b**); y el compuesto de Fórmula 1 se selecciona entre

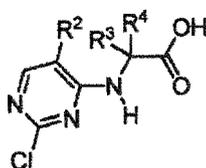
15



3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (**1a**) o 5-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (**1b**).

20

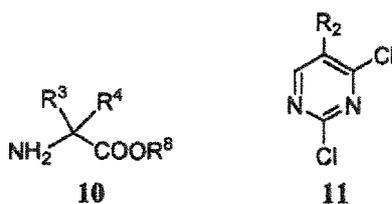
En el presente documento, se describe además un proceso para preparar un compuesto de Fórmula 2:



2

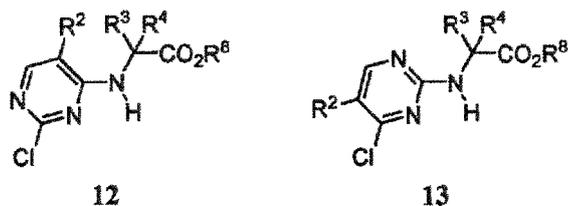
25 en donde R² es -H o -F; R³ es -grupo alifático C₁₋₄ opcionalmente sustituido con 1-5 apariciones de R⁵; R⁴ es -alquilo C₁₋₂ opcionalmente sustituido con 1-3 apariciones de R⁵; o R³ y R⁴ se toman juntos para formar un anillo saturado carbocíclico o heterocíclico de 3-7 elementos opcionalmente sustituido con 1-5 apariciones de R⁵; cada R⁵ se selecciona independientemente entre halógeno, -OCH₃, -OH, -NO₂, -NH₂, -SH, -SCH₃, -NHCH₃, -CN o -grupo alifático C₁₋₂ no sustituido, o dos grupos R⁵, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo de ciclopropilo; que comprende las etapas de: **viiia**) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula 10, en donde R⁸ es un alquilo -C₁₋₄, con un compuesto de Fórmula 11:

30



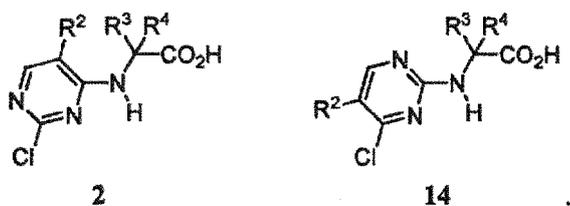
en presencia de una base orgánica y un disolvente orgánico para generar una mezcla que comprende un compuesto de Fórmula **12** y un compuesto de Fórmula **13**:

5



Algunas realizaciones descritas en el presente documento comprenden además las etapas de: **ixa)** desproteger el compuesto de Fórmula **12** y el compuesto de Fórmula **13** en presencia de un ácido inorgánico para generar una mezcla que comprende un compuesto de Fórmula **2** y un compuesto de Fórmula **14**:

10

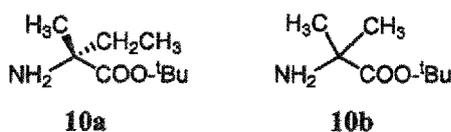


xa) hacer reaccionar la mezcla que comprende el compuesto de Fórmula **2** y el compuesto de Fórmula **14** con HCl en presencia de un disolvente orgánico para generar las sales clorhidrato del compuesto de Fórmula **2** y el compuesto de Fórmula **14**; y **xia)** recristalizar la mezcla que comprende las sales de HCl del compuesto de Fórmula **2** y el compuesto de Fórmula **14** para generar la sal clorhidrato del compuesto de Fórmula **2**.

15

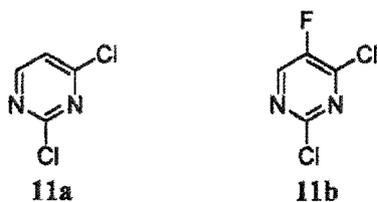
En alguna realización descrita en el presente documento, el compuesto de Fórmula **10** se selecciona entre

20

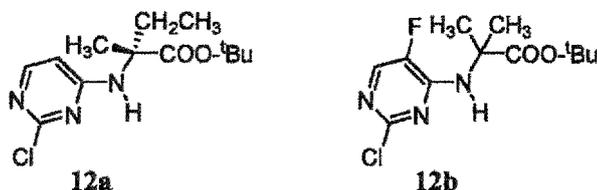


2-amino-2-metilbutanoato (*R*)-*terc*-butílico (**10a**) o 2-amino-2-metilprapanoato *terc*-butílico (**10b**); el compuesto de Fórmula **11** se selecciona entre

25

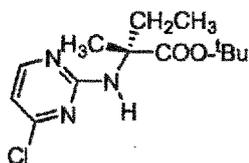


2,4-dicloropirimidina (**11a**) o 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina (**11b**); el compuesto de Fórmula **12** se selecciona entre

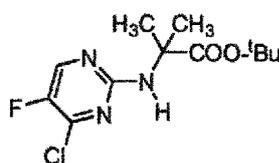


30

2-(2-cloropirimidin-4-ilamino)-2-metilbutanoato (R)-*terc*-butílico (**12a**) o 2-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-2-metilpropanoato *terc*-butílico (**12b**); y el compuesto de Fórmula **13** se selecciona entre



13a

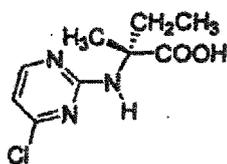


13b

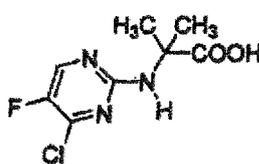
5

2-(4-cloropirimidin-2-ilamino)-2-metilbutanoato (R)-*terc*-butílico (**13a**) o 2-(4-cloro-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-2-metilpropanoato *terc*-butílico (**13b**).

10 En alguna realización descrita en el presente documento, el compuesto de Fórmula **14** se selecciona entre



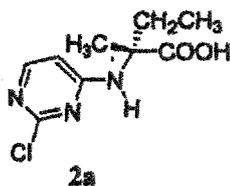
14a



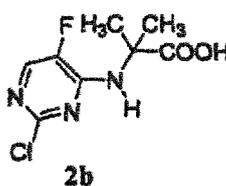
14b

15

ácido (R)-2-(4-cloropirimidin-2-ilamino)-2-metilbutanoico (**14a**) o ácido 2-(4-cloro-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-2-metilpropanoico (**14b**); y el compuesto de Fórmula **2** se selecciona entre



2a

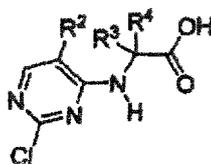


2b

20

ácido (R)-2-(2-cloropirimidin-4-ilamino)-2-metilbutanoico (**2a**) o ácido 2-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-2-metilpropanoico (**2b**).

En el presente documento, se describe además un proceso para preparar un compuesto de Fórmula **2**:

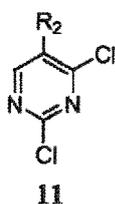


2

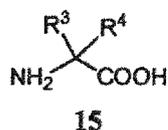
25

en donde R² es -H o -F; R³ es -grupo alifático C₁₋₄ opcionalmente sustituido con 1-5 apariciones de R⁵; R⁴ es -alquilo C₁₋₂ sustituido opcionalmente con 1-3 apariciones de R⁵; o R³ y R⁴ se toman juntos para formar un anillo saturado carbocíclico o heterocíclico de 3-7 elementos opcionalmente sustituido con 1-5 apariciones de R⁵; cada R⁵ se selecciona independientemente entre halógeno, -OCH₃, -OH, -NO₂, -NH₂, -SH, -SCH₃, -NHCH₃, -CN o -grupo alifático C₁₋₂ no sustituido, o dos grupos R⁵, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo de ciclopropilo; que comprende las etapas de: **viib**) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula **11** con una sal ácida de un compuesto de Fórmula **15** en presencia de un disolvente y una base para generar el compuesto de Fórmula **2**

30



11



15 ;

y **ixb)** hacer reaccionar el compuesto de Fórmula **2** con HCl para generar la sal clorhidrato del compuesto de Fórmula **2**.

5 En algunas realizaciones descritas en el presente documento, la sal ácida de un compuesto de Fórmula **15** es una sal clorhidrato del compuesto de Fórmula **15**.

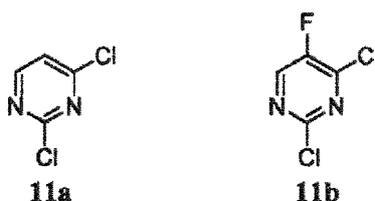
10 En alguna realización descrita en el presente documento, la base de la etapa **viii b)** es una base inorgánica seleccionada entre fosfato tripotásico, hidrogenofosfato de dipotasio, carbonato dipotásico, carbonato disódico, fosfato trisódico, hidrógenofosfato disódico o cualquier combinación de los mismos.

En alguna realización descrita en el presente documento, el disolvente de la etapa **viii b)** comprende agua.

15 En algunas realizaciones descritas en el presente documento, el disolvente de la etapa **viii b)** comprende además un alcohol seleccionado entre metanol, etanol, propanol, *iso*-propanol, butanol, *terc*-butanol o cualquier combinación de los mismos.

20 En alguna realización descrita en el presente documento, la reacción de la etapa **viii b)** se realiza a una temperatura de aproximadamente 70 °C a aproximadamente 120 °C (por ejemplo, de aproximadamente 80 °C a aproximadamente 100 °C).

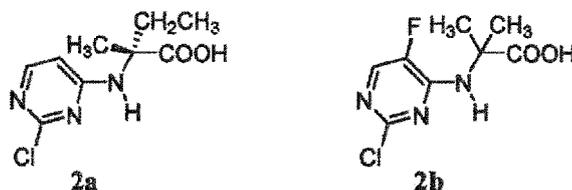
En algunas realizaciones descritas en el presente documento, el compuesto de Fórmula **11** se selecciona entre



2,4-dicloropirimidina (**11a**) o 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina (**11b**); el compuesto de Fórmula **15** se selecciona entre

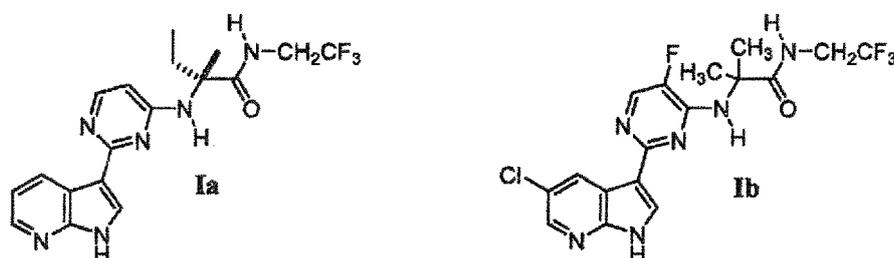


D-isovalina (**15a**) o ácido 2-amino-2-metilpropanoico (**15b**); y el compuesto de Fórmula **2** se selecciona entre



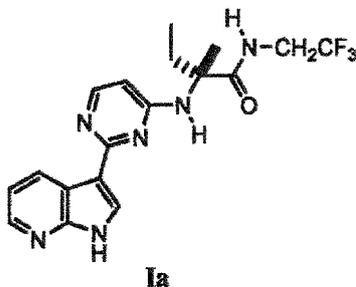
ácido (R)-2-(2-cloropirimidin-4-ilamino)-2-metilbutanoico (**2a**) o ácido 2-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-2-metilpropanoico (**2b**).

En algunas realizaciones descritas en el presente documento, el compuesto de Fórmula **1** es:

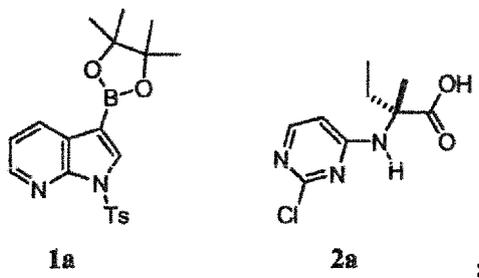


(R)-2-(2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)-2-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)butanamida (**1a**) o 2-(2-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-2-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)propanamida (**1b**).

- 5 También se describe en el presente documento un proceso para preparar (R)-2-(2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)-2-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)butanamida de Fórmula **1a**:

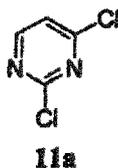


- 10 o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, que comprende la etapa de: i) hacer reaccionar 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-tosil-1H-pirrol[2,3-b]piridina (**1a**) con la sal clorhidrato de ácido (R)-2-(2-cloropirimidin-4-ilamino)-2-metilbutanoico (**2a**),

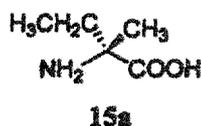


- 15 en presencia de agua, un disolvente orgánico, una base inorgánica y un catalizador de paladio para generar ácido (R)-2-metil-2-(2-(1-tosil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)butanoico de Fórmula **1a**.

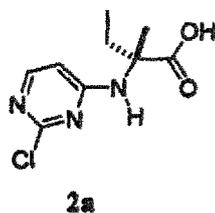
- 20 Algunas realizaciones descritas en el presente documento comprenden además la etapa de hacer reaccionar



2,4-dicloropirimidina (**11a**) y

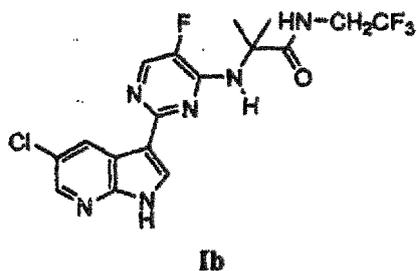


- 25 D-isovalina (**15a**) para generar la sal clorhidrato de ácido (R)-2-(2-cloropirimidin-4-ilamino)-2-metilbutanoico (**2a**)

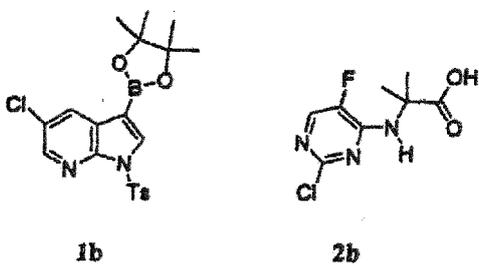


- 30 En el presente documento, se describe además un proceso para preparar 2-(2-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-

fluoropirimidin-4-ilamino)-2-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)propanamida de Fórmula **1b**:

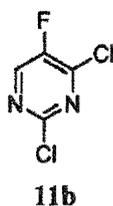


- 5 o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, que comprende la etapa de: i) hacer reaccionar 5-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-tosil-1H-pirrol[2,3-b]piridina (**1b**) con la sal clorhidrato de ácido 2-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-2-metilpropanoico (**2b**),

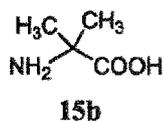


- 10 en presencia de agua, un disolvente orgánico, una base inorgánica y un catalizador de paladio para generar ácido 2-(2-(5-cloro-1-tosil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-2-metilpropanoico de Fórmula **1b**.

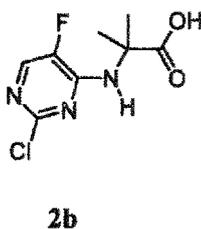
- 15 Algunas realizaciones comprenden además la etapa de hacer reaccionar



2,4-dicloro-5-fluoropirimidina (**11b**) y



- 20 ácido 2-amino-2-metilpropanoico (**15b**) para generar la sal clorhidrato de ácido 2-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-2-metilpropanoico (**2b**)



25

En el presente documento, se describen compuestos útiles como productos intermedios en los procesos descritos den el presente documento.

5 En el presente documento, se describe una forma sólida de ácido (R)-2-(2-(1H-pirrololo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)-2-metilbutanoico (**4a**) designada Forma E. En alguna realización descrita en el presente documento, La Forma E sólida se caracteriza por uno o más máximos correspondientes a valores de 2-theta medidos en grados de $7,1 \pm 0,2$, $8,2 \pm 0,2$, $23,9 \pm 0,2$ y $24,8 \pm 0,2$ en un patrón de difracción de rayos X en polvo.

10 En el presente documento, se describe una forma sólida de ácido (R)-2-(2-(1H-pirrololo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)-2-metilbutanoico (**4a**) designada Forma B. En algunas realizaciones descritas en el presente documento, La Forma B sólida se caracteriza por uno o más máximos correspondientes a valores de 2-theta medidos en grados de $9,2 \pm 0,2$, $18,1 \pm 0,2$, $19,1 \pm 0,2$ y $32,0 \pm 0,2$ en un patrón de difracción de rayos X en polvo. En otras realizaciones descritas en el presente documento, La Forma B sólida se caracteriza además por uno o más máximos correspondientes a valores de 2-theta medidos en grados de $21,4 \pm 0,2$, $30,1 \pm 0,2$, $29,9 \pm 0,2$ y $26,1 \pm 0,2$ en un patrón de difracción de rayos X en polvo.

15 En el presente documento, se describe además una forma sólida de (R)-2-(2-(1H-pirrololo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)-2-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)butanamida (**1a**) designada Forma A. En alguna realización descrita en el presente documento, La Forma A sólida se caracteriza por uno o más máximos correspondientes a valores de 2-theta medidos en grados de $23,7 \pm 0,2$, $11,3 \pm 0,2$, $19,3 \pm 0,2$ y $15,4 \pm 0,2$ en un patrón de difracción de rayos X en polvo. En otras realizaciones descritas en el presente documento, la Forma A sólida se caracteriza además por uno o más máximos correspondientes a valores de 2-theta medidos en grados de $28,9 \pm 0,2$ y $21,5 \pm 0,2$ en un patrón de difracción de rayos X en polvo.

25 Breve descripción de los dibujos

La Fig. 1 es un patrón de XRPD (*X-Ray Powder Diffraction*, difracción de rayos X en polvo) de la Forma E del Compuesto (**4a**).

La Fig. 2 es un patrón de XRPD de la Forma B del Compuesto (**4a**).

30 La Fig. 3 es un espectro de RMN de ^1H en estado sólido para la Forma B del Compuesto (**4a**) de acuerdo con el procedimiento (H).

La Fig. 4 es un termograma de CDB de la Forma B del Compuesto (**4a**).

La Fig. 5 es una traza termogravimétrica de la Forma B del Compuesto (**4a**).

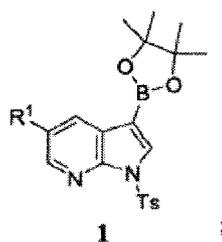
La Fig. 6 es un patrón de XRPD de la Forma A del Compuesto (**1a**).

35 La Fig. 7 es un termograma de CDB de la Forma A del Compuesto (**1a**).

Descripción detallada de la invención

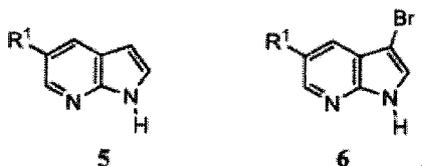
La invención proporciona un proceso para preparar un compuesto de Fórmula 1:

40

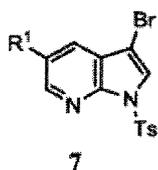


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^1 es -H, -Cl o -F; que comprende las etapas de:

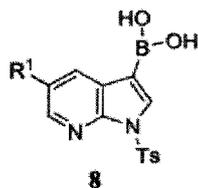
45 **iva)** hacer reaccionar un compuesto de Fórmula 5 con bromo en un disolvente orgánico para generar un compuesto de Fórmula 6:



50 **va)** hacer reaccionar el compuesto de Fórmula 6 con cloruro de *p*-toluenosulfonilo para generar un compuesto de Fórmula 7:



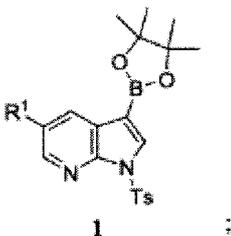
5 **vi)** hacer reaccionar el compuesto de Fórmula 7 con borato de triisopropilo, en presencia de un disolvente orgánico y una base de litio fuerte para generar un compuesto de Fórmula 8:



y

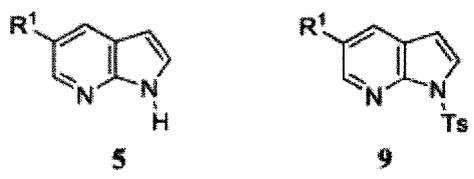
10 **vii)** esterificar un compuesto de Fórmula 8 con alcohol pinacolítico en un disolvente orgánico para generar un compuesto de Fórmula 1.

La invención proporciona además un proceso para preparar previamente un compuesto de Formular 1:

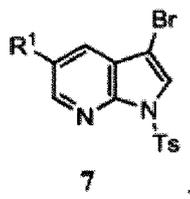


15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R¹ es -H, -Cl o -F; que comprende las etapas de:

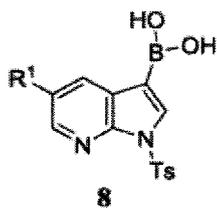
20 **ivb)** hacer reaccionar un compuesto de Fórmula 5 con cloruro de *p*-toluenosulfonilo para generar un compuesto de Fórmula 9:



25 **vb)** hacer reaccionar el compuesto de Fórmula 9 con *N*-bromosuccinimida para generar un compuesto de Fórmula 7:



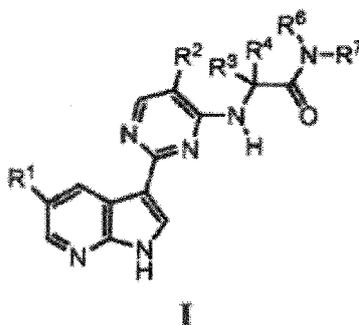
30 **vi)** hacer reaccionar el compuesto de Fórmula 7 con borato de triisopropilo, en presencia de un disolvente orgánico y una base de litio fuerte para generar un compuesto de Fórmula 8:



y

- 5 **vii)** esterificar el compuesto de Fórmula **8** con alcohol pinacólico en un disolvente orgánico para generar un compuesto de Fórmula **1**.

En el presente documento, también se describe un proceso para preparar un compuesto de Fórmula I:



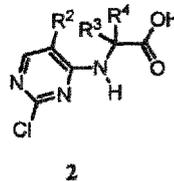
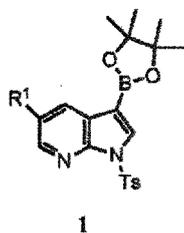
10

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

- 15 R^1 es -H, -Cl o -F;
 R^2 es -H o -F;
 R^3 es -grupo alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido con 1-5 apariciones de R^5 ;
 R^4 es -alquilo C_{1-2} opcionalmente sustituido con 1-3 apariciones de R^5 ; o
 R^3 y R^4 se toman juntos para formar un anillo saturado carbocíclico o heterocíclico de 3-7 elementos opcionalmente
20 sustituido con 1-5 apariciones de R^5 ;
cada R^5 se selecciona independientemente entre halógeno, -OCH₃, -OH, -NO₂, -NH₂, -SH, -SCH₃, -NHCH₃, -CN o
-grupo alifático C_{1-2} no sustituido, o
dos grupos R^5 , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo de ciclopropilo;
 R^6 es -H o -alquilo C_{1-2} no sustituido; y
 R^7 es un -CH₂CR₃ o -(CH₂)₂CR₃ en donde cada R es independientemente -H o -F; que comprende la etapa de:

25

- i) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula **1** con una sal clorhidrato (HCl) de un compuesto de Fórmula **2**



- 30 en presencia de agua, un disolvente orgánico, una base y un catalizador de metal de transición (por ejemplo, Pd) para generar un compuesto de Fórmula I.

Como se usan en el presente documento, se aplicarán las siguientes definiciones a menos que se indique lo contrario.

35 I. Definiciones

- Para los fines de la presente invención, los elementos químicos se identifican de acuerdo con la Tabla Periódica de los Elementos, versión CAS, "Handbook of Chemistry and Physics", 75ª ed. Además, los principios generales de la química orgánica se describen en "Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999 y
40 "March's Advanced Organic Chemistry", 5ª ed., Ed.: Smith, M. B. y March, J., John Wiley & Sons, Nueva York: 2001.

Tal como se describe en el presente documento, los compuestos de la invención pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, tales como los que se ilustran en general, o como según lo ilustrado por las clases, subclases y especies concretas de la invención.

5 Como se usan en el presente documento, el término "hidroxilo" o "hidroxi" se refiere a una fracción -OH.

Como se usa en el presente documento, el término "alifático" abarca los términos alquilo, alquenilo, alquinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido como se muestra a continuación.

10 Como se usa en el presente documento, un grupo "alquilo" se refiere a un grupo hidrocarburo alifático saturado que contiene 1-12 (por ejemplo, 1-8, 1-6 o 1-4) átomos de carbono. Un grupo alquilo puede ser lineal o ramificado. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, *terc*-butilo, *n*-pentilo, *n*-heptilo o 2-etilhexilo. Un grupo alquilo puede estar sustituido (es decir, opcionalmente sustituido) con uno o más sustituyentes tales como halo, fosfo, grupo cicloalifático [por ejemplo, cicloalquilo o cicloalquenilo], grupo heterocicloalifático [por ejemplo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo], arilo, heteroarilo, alcoxi, aroilo, heteroarilo, acilo [por ejemplo, carbonilo (alifático), carbonilo (cicloalifático) o carbonilo (heterocicloalifático)], nitro, ciano, amido [por ejemplo, (cicloalquilalquil)carbonilamino, arilcarbonilamino, aralquilcarbonilamino, (heterocicloalquil)carbonilamino, (heterocicloalquilalquil)carbonilamino, heteroarilcarbonilamino, heteroaralquilcarbonilamino alquilaminocarbonilo, cicloalquilaminocarbonilo, heterocicloalquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo o heteroarilaminocarbonilo], amino [por ejemplo, amino alifático, amino cicloalifático o amino heterocicloalifático], sulfonilo [por ejemplo, grupo alifático-SO₂-], sulfinilo, sulfanilo, sulfoxi, urea, tiourea, sulfamoilo, sulfamida, oxo, carboxi, carbamoilo, grupo oxicicloalifático, grupo oxiheterocicloalifático, ariloxi, heteroariloxi, aralquilo, heteroarilalcoxi, alcoxycarbonilo, alquilcarboniloxi o hidroxi. Algunos ejemplos de alquilos sustituidos incluyen carboxialquilo (tal como HOOC-alquilo, alcoxycarbonilalquilo y alquilcarboniloxialquilo), cianoalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, acilalquilo, aralquilo, (alcoxiaril)alquilo, (sulfonilamino)alquilo (tal como (alquil-SO₂-amino)alquilo), aminoalquilo, amidoalquilo, alquilo (cicloalifático) o haloalquilo.

30 Como se usa en el presente documento, un grupo "alquenilo" se refiere a un grupo de carbono alifático que contiene 2-8 (por ejemplo, 2-12, 2-6 o 2-4) átomos de carbono y al menos un doble enlace. Al igual que un grupo alquilo, un grupo alquenilo puede ser lineal o ramificado. Los ejemplos de un grupo alquenilo incluyen, aunque no de forma limitante alilo, 1- o 2-isopropenilo, 2-butenilo y 2-hexenilo. Un grupo alquenilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes tales como halo, fosfo, grupo cicloalifático [por ejemplo, cicloalquilo o cicloalquenilo], grupo heterocicloalifático [por ejemplo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo], arilo, heteroarilo, alcoxi, aroilo, heteroarilo, acilo [por ejemplo, carbonilo (alifático), carbonilo (cicloalifático) o carbonilo (heterocicloalifático)], nitro, ciano, amido [por ejemplo, (cicloalquilalquil)carbonilamino, arilcarbonilamino, aralquilcarbonilamino, (heterocicloalquil)carbonilamino, (heterocicloalquilalquil)carbonilamino, heteroarilcarbonilamino, heteroaralquilcarbonilamino alquilaminocarbonilo, cicloalquilaminocarbonilo, heterocicloalquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo o heteroarilaminocarbonilo], amino [por ejemplo, amino alifático, amino cicloalifático, amino heterocicloalifático o sulfonilamino alifático], sulfonilo [por ejemplo, alquil-SO₂-, grupo cicloalifático-SO₂- o aril-SO₂-], sulfinilo, sulfanilo, sulfoxi, urea, tiourea, sulfamoilo, sulfamida, oxo, carboxi, carbamoilo, grupo oxicicloalifático, grupo oxiheterocicloalifático, ariloxi, heteroariloxi, aralquilo, heteroaralcoxi, alcoxycarbonilo, alquilcarboniloxi o hidroxi. Algunos ejemplos de alquenos sustituidos incluyen cianoalquenilo, alcoxialquenilo, acilalquenilo, hidroxialquenilo, aralquenilo, (alcoxiaril)alquenilo, (sulfonilamino)alquenilo (tal como (alquil-SO₂-amino)alquenilo), aminoalquenilo, amidoalquenilo, alquenilo (cicloalifático) o haloalquenilo.

45 Como se usa en el presente documento, un grupo "alquinilo" se refiere a un grupo de carbono alifático que contiene 2-8 (por ejemplo, 2-12, 2-6 o 2-4) átomos de carbono y tiene al menos un triple enlace. Un grupo alquinilo puede ser lineal o ramificado. Los ejemplos de un grupo alquinilo incluyen, pero sin limitación, propargilo y butinilo. Un grupo alquinilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes tales como aroilo, heteroarilo, alcoxi, cicloalquiloxi, heterocicloalquiloxi, ariloxi, heteroariloxi, aralquiloxi, nitro, carboxi, ciano, halo, hidroxi, sulfo, mercapto, sulfanilo [por ejemplo, sulfanilo alifático o sulfanilo cicloalifático], sulfinilo [por ejemplo, sulfinilo alifático o sulfinilo cicloalifático], sulfonilo [por ejemplo, grupo alifático-SO₂-, alifático-amino-SO₂- o cicloalifático-SO₂-], amido [por ejemplo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, alquilcarbonilamino, cicloalquilaminocarbonilo, heterocicloalquilaminocarbonilo, cicloalquilcarbonilamino, arilaminocarbonilo, arilcarbonilamino, aralquilcarbonilamino, (heterocicloalquil)carbonilamino, (cicloalquilalquil)carbonilamino, heteroaralquilcarbonilamino, heteroarilcarbonilamino o heteroarilaminocarbonilo], urea, tiourea, sulfamoilo, sulfamida, alcoxycarbonilo, alquilcarboniloxi, grupo cicloalifático, grupo heterocicloalifático, arilo, heteroarilo, acilo [por ejemplo, carbonilo (cicloalifático) o carbonilo (heterocicloalifático)], amino [por ejemplo, amino alifático], sulfoxi, oxo, carboxi, carbamoilo, grupo oxi(cicloalifático), grupo oxi(heterocicloalifático) o (heteroaril)alcoxi.

60 Como se usa en el presente documento, un "amido" abarca "aminocarbonilo" y "carbonilamino". Estos términos, cuando se usan solos o en conexión con otros grupos se refieren a un grupo amido tal como -N(R^X)-C(O)-R^Y o -C(O)-N(R^X)₂, cuando se usan terminalmente, y -C(O)-N(R^X)- o -N(R^X)-C(O)- cuando se usan internamente, donde R^X y R^Y pueden ser grupos alifáticos, grupos cicloalifáticos, arilos, grupos aralifáticos, grupos heterocicloalifáticos, heteroarilos o grupos heteroaralifáticos. Los ejemplos de grupos amido incluyen alquilamido (tal como alquilcarbonilamino o alquilaminocarbonilo), amido (heterocicloalifático), (heteroaralquil)amido, (heteroaril)amido,

(heterocicloalquil)alquilamido, arilamido, aralquilamido, (cicloalquil)alquilamido o cicloalquilamido.

Como se usa en el presente documento, un grupo "amino" se refiere a $-NR^X R^Y$, en donde cada uno de R^X y R^Y es independientemente hidrógeno, grupo alifático, grupo cicloalifático, grupo alifático (cicloalifático), arilo, grupo aralifático, grupo heterocicloalifático, grupo alifático (heterocicloalifático), heteroarilo, carboxi, sulfanilo, sulfinilo, sulfonilo, carbonilo (alifático), carbonilo (cicloalifático), carbonilo (alifático (cicloalifático)), arilcarbonilo, carbonilo (aralifático), carbonilo (heterocicloalifático), carbonilo (alifático (heterocicloalifático)), (heteroaril)carbonilo o carbonilo (heteroaralifático), cada uno de los cuales se define en el presente documento y está opcionalmente sustituido. Los ejemplos de grupos amino incluyen alquilamino, dialquilamino o arilamino. Cuando el término "amino" no es el grupo terminal (por ejemplo, alquilcarbonilamino), se representa por $-NR^X-$, donde R^X tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente.

Como se usa en el presente documento, un grupo "arilo" usado solo o como parte de una fracción más grande como en "aralquilo", "aralcoxi" o "ariloxialquilo" se refiere a sistemas anulares monocíclicos (por ejemplo, fenilo); bicíclicos (por ejemplo, indenilo, naftalenilo, tetrahidronaftilo, tetrahidroindenilo); y tricíclicos (por ejemplo, fluorenil-tetrahidrofluorenilo o tetrahidroantraceno, antraceno) en los que el sistema anular monocíclico es aromático, o al menos uno de los anillos de un sistema de anular bicíclico o tricíclico es aromático. Los grupos bicíclicos y tricíclicos incluyen anillos carbocíclicos benzofusionados de 2-3 elementos. Por ejemplo, un grupo benzofusionado incluye fenilo fusionado con dos o más fracciones carbocíclicas C_{4-8} . Un arilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes incluyendo grupo alifático [por ejemplo, alquilo, alqueno o alquino]; grupo cicloalifático; grupo alifático (cicloalifático); grupo heterocicloalifático; grupo alifático (heterocicloalifático); arilo; heteroarilo; alcoxi; grupo oxi(cicloalifático); grupo oxi(heterocicloalifático); ariloxi; heteroariloxi; grupo oxi(aralifático); grupo oxi(heteroaralifático); aroilo; heteroarilo; amino; oxo (en un anillo carbocíclico no aromático de un arilo bicíclico o tricíclico benzofusionado); nitro; carboxi; amido; acilo [por ejemplo, carbonilo (alifático); carbonilo (cicloalifático); carbonilo (alifático (cicloalifático)); carbonilo (aralifático); carbonilo (heterocicloalifático); carbonilo (alifático (heterocicloalifático)); o carbonilo (heteroaralifático)]; sulfonilo [por ejemplo, grupo alifático- SO_2- o amino- SO_2-]; sulfinilo [por ejemplo, grupo alifático-S(O)- o grupo cicloalifático-S(O)-]; sulfanilo [por ejemplo, grupo alifático-S-]; ciano; halo; hidroxilo; mercapto; sulfoxi; urea; tiourea; sulfamoilo; sulfamida; o carbamoilo. Como alternativa, un arilo puede estar no sustituido.

Los ejemplos de arilos sustituidos incluyen haloarilo [por ejemplo, mono-, di- (tal como *p,m*-dihaloarilo) y (trihalo)arilo]; (carboxi)arilo [por ejemplo, (alcoxicarbonil)arilo, ((aralquil)carboniloxi)arilo y (alcoxicarbonil)arilo]; (amido)arilo [por ejemplo, (aminocarbonil)arilo, (((alquilamino)alquil)aminocarbonil)arilo, (alquilcarbonil)aminoarilo, (arilaminocarbonil)arilo y (((heteroaril)amino)carbonil)arilo]; aminoarilo [por ejemplo, ((alquilsulfonil)amino)arilo o ((dialquil)amino)arilo]; (cianoalquil)arilo; (alcoxi)arilo; (sulfamoil)arilo [por ejemplo, (aminosulfonil)arilo]; (alquilsulfonil)arilo; (ciano)arilo; (hidroxialquil)arilo; ((alcoxi)alquil)arilo; (hidroxil)arilo, ((carboxi)alquil)arilo; (((dialquil)amino)alquil)arilo; (nitroalquil)arilo; (((alquilsulfonil)amino)alquil)arilo; (carbonil(heterocicloalifático))arilo; ((alquilsulfonil)alquil)arilo; (cianoalquil)arilo; (hidroxialquil)arilo; (alquilcarbonil)arilo; alquilarilo; (trihaloalquil)arilo; *p*-amino-*m*-alcoxicarbonilarilo; *p*-amino-*m*-cianoarilo; *p*-halo-*m*-aminoarilo; o (*m*-grupo heterocicloalifático)-*o*-(alquil)arilo.

Como se usa en el presente documento, un grupo "aralifático" tal como un grupo "aralquilo" se refiere a un grupo alifático (por ejemplo, un grupo alquilo C_{1-4}) que está sustituido con un grupo arilo. "Alifático", "alquilo" y "arilo" se definen en el presente documento. Un ejemplo de un grupo aralifático tal como un grupo aralquilo es bencilo.

Como se usa en el presente documento, un grupo "aralquilo" se refiere a un grupo alquilo (por ejemplo, un grupo alquilo C_{1-4}) que está sustituido con un grupo arilo. "Alquilo" y "arilo" se han definido anteriormente. Un ejemplo de un grupo aralquilo es bencilo. Un aralquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes tales como alifático [por ejemplo, alquilo, alqueno o alquino, incluyendo carboxialquilo, hidroxialquilo o haloalquilo tal como trifluorometilo], grupo cicloalifático [por ejemplo, cicloalquilo o cicloalqueno], (cicloalquil)alquilo, heterocicloalquilo, (heterocicloalquil)alquilo, arilo, heteroarilo, alcoxi, cicloalquiloxi, heterocicloalquiloxi, ariloxi, heteroariloxi, aralquiloxi, heteroaralquiloxi, aroilo, heteroarilo, nitro, carboxi, alcoxicarbonilo, alquilcarboniloxi, amido [por ejemplo, aminocarbonilo, alquilcarbonilamino, cicloalquilcarbonilamino, (cicloalquilalquil)carbonilamino, arilcarbonilamino, aralquilcarbonilamino, (heterocicloalquil)carbonilamino, (heterocicloalquilalquil)carbonilamino, heteroarilcarbonilamino o heteroaralquilcarbonilamino], ciano, halo, hidroxilo, acilo, mercapto, alquilsulfanilo, sulfoxi, urea, tiourea, sulfamoilo, sulfamida, oxo o carbamoilo.

Como se usa en el presente documento, un "sistema anular bicíclico" incluye estructuras de 6-12 (por ejemplo, 8-12 o 9, 10 u 11) elementos que forman dos anillos, en donde los dos anillos tienen al menos un átomo en común (por ejemplo, 2 átomos en común). Los sistemas anulares bicíclicos incluyen bicicloalifáticos (por ejemplo, bicicloalquilo o bicicloalqueno), bicicloheteroalifáticos, arilos bicíclicos y heteroarilos bicíclicos.

Como se usa en el presente documento, un grupo "cicloalifático" abarca un grupo "cicloalquilo" y un grupo "cicloalqueno", cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido como se muestra a continuación.

Como se usa en el presente documento, un grupo "cicloalquilo" se refiere a un anillo carbocíclico saturado, monocíclico o bicíclico (fusionado o en forma de puente) de 3-10 (por ejemplo, 5-10) átomos de carbono. Los ejemplos de grupos

cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, adamantilo, norbornilo, cubilo, octahidro-indenilo, decahidro-naftilo, biciclo[3.2.1]octilo, biciclo[2.2.2]octilo, biciclo[3.3.1]nonilo, biciclo[3.3.2]decilo, biciclo[2.2.2]octilo, adamantilo o (cicloalquil(aminocarbonil))cicloalquilo.

5 Un grupo "cicloalquenilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un anillo carbocíclico no aromático de 3-10 (por ejemplo, 4-8) átomos de carbono que tiene uno o más dobles enlaces. Los ejemplos de grupos cicloalquenilo incluyen ciclopentenilo, 1,4-ciclohexa-di-enilo, cicloheptenilo, ciclooctenilo, hexahidro-indenilo, octahidro-naftilo, ciclohexenilo, biciclo[2.2.2]octenilo o biciclo[3.3.1]nonenilo.

10 Un grupo cicloalquilo o cicloalquenilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes tales como fósforo, grupo alifático [por ejemplo, alquilo, alquenilo o alquinilo], grupo cicloalifático, grupo alifático (cicloalifático), grupo heterocicloalifático, grupo alifático (heterocicloalifático), arilo, heteroarilo, alcoxi, grupo oxi(cicloalifático), grupo oxi(heterocicloalifático), ariloxi, heteroariloxi, grupo oxi(aralifático), grupo oxi(heteroaralifático), aroílo, heteroaróilo, amino, amido [por ejemplo, carbonilamino (alifático), carbonilamino (cicloalifático), carbonilamino (alifático(cicloalifático)), (aril)carbonilamino, carbonilamino (aralifático), carbonilamino (heterocicloalifático), carbonilamino (alifático (heterocicloalifático)), (heteroaril)carbonilamino o carbonilamino (heteroaralifático)], nitro, carboxi [por ejemplo, HOOC-, alcóxicarbonilo o alquilcarboniloxi], acilo [por ejemplo, carbonilo (cicloalifático), carbonilo (alifático(cicloalifático)), carbonilo (aralifático), carbonilo (heterocicloalifático), carbonilo (alifático (heterocicloalifático)) o carbonilo (heteroaralifático)], ciano, halo, hidroxilo, mercapto, sulfonilo [por ejemplo, alquil-SO₂- y aril-SO₂-], sulfínilo [por ejemplo, alquil-S(O)-], sulfanilo [por ejemplo, alquil-S-], sulfoxi, urea, tiourea, sulfamoílo, sulfamida, oxo o carbamoílo.

Como se usa en el presente documento, el término "heterocicloalifático" abarca grupos heterocicloalquilo y grupos heterocicloalquenilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido como se muestra a continuación.

25 Como se usa en el presente documento, un grupo "heterocicloalquilo" se refiere a una estructura de anillo saturado monocíclico o bicíclico de 3-10 elementos (fusionada o en forma de puente) (por ejemplo, monocíclico o bicíclico de 5 a 10 elementos), en la que uno o más de los átomos en el anillo es un heteroátomo (por ejemplo, N, O, S, o combinaciones de los mismos). Los ejemplos de un grupo heterocicloalquilo incluyen piperidilo, piperazilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofurilo, 1,4-dioxolanilo, 1,4-ditianilo, 1,3-dioxolanilo, oxazolidilo, isoxazolidilo, morfolinilo, tiomorfolilo, octahidrobenzofurilo, octahidrocromenilo, octahidrotiocromenilo, octahidroindolilo, octahidropirindinilo, decahidroquinolinilo, octahidrobenczo[b]tiofenoílo, 2-oxa-biciclo[2.2.2]octilo, 1-aza-biciclo[2.2.2]octilo, 3-aza-biciclo[3.2.1]octilo y 2,6-dioxa-triciclo[3.3.1.0^{3,7}]nonilo. Un grupo heterocicloalquilo monocíclico puede fusionarse con una fracción fenilo para formar estructuras, tales como tetrahidroisoquinolina, que se clasificarían como heteroarilos.

35 Un grupo "heterocicloalquenilo", como se usa en el presente documento, se refiere a una estructura de anillo no aromático monocíclico o bicíclico (por ejemplo, monocíclico o bicíclico de 5 a 10 elementos) que tiene uno o más dobles enlaces, y en donde uno o más de los átomos en el anillo es un heteroátomo (por ejemplo, N, O, o S). Los grupos heterocicloalifáticos monocíclicos y bicíclicos se numeran de acuerdo con la nomenclatura química normalizada.

40 Un grupo heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes tales como fósforo, grupo alifático [por ejemplo, alquilo, alquenilo o alquinilo], grupo cicloalifático, grupo alifático (cicloalifático), grupo heterocicloalifático, grupo alifático (heterocicloalifático), arilo, heteroarilo, alcoxi, grupo oxi(cicloalifático), grupo oxi(heterocicloalifático), ariloxi, heteroariloxi, grupo oxi(aralifático), grupo oxi(heteroaralifático), aroílo, heteroaróilo, amino, amido [por ejemplo, carbonilamino (alifático), carbonilamino (cicloalifático), carbonilamino (alifático(cicloalifático)), (aril)carbonilamino, carbonilamino (aralifático), carbonilamino (heterocicloalifático), carbonilamino (alifático (heterocicloalifático)), (heteroaril)carbonilamino o carbonilamino (heteroaralifático)], nitro, carboxi [por ejemplo, HOOC-, alcóxicarbonilo o alquilcarboniloxi], acilo [por ejemplo, carbonilo (cicloalifático), carbonilo (alifático (cicloalifático)), carbonilo (aralifático), carbonilo (heterocicloalifático), carbonilo (alifático (heterocicloalifático)) o carbonilo (heteroaralifático)], nitro, ciano, halo, hidroxilo, mercapto, sulfonilo [por ejemplo, alquilsulfonilo o arilsulfonilo], sulfínilo [por ejemplo, alquilsulfínilo], sulfanilo [por ejemplo, alquilsulfanilo], sulfoxi, urea, tiourea, sulfamoílo, sulfamida, oxo o carbamoílo.

55 Un grupo "heteroarilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un sistema de anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico que tiene 4 a 15 átomos en el anillo, en donde uno o más de los átomos del anillo es un heteroátomo (por ejemplo, N, O, S, o combinaciones de los mismos) y en donde el sistema de anillo monocíclico es aromático o al menos uno de los anillos de los sistemas de anillos bicíclicos o tricíclicos es aromático. Un grupo heteroarilo incluye un sistema de anillo benzofusionado que tiene de 2 a 3 anillos. Por ejemplo, un grupo benzofusionado incluye benzofusionado con una o dos fracciones heterocicloalifáticas de 4 a 8 elementos (por ejemplo, indolizilo, indolilo, isoindolilo, 3H-indolilo, indolinilo, benzo[b]furilo, benzo[b]tiofeno-ilo, quinolinilo o isoquinolinilo). Algunos ejemplos de heteroarilo son azetidilo, piridilo, 1H-indazolilo, furilo, pirrolilo, tienilo, tiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, tetrazolilo, benzofurilo, isoquinolinilo, benzotiazolilo, xanteno, tioxanteno, fenotiazina, dihidroindol, benzo[1,3]dioxol, benzo[b]furilo, benzo[b]tiofenilo, indazolilo, benzoimidazolilo, benzotiazolilo, purilo, cinnolilo, quinolilo, quinazolilo, cinnolilo, ftalazilo, quinazolilo, quinoxalilo, isoquinolilo, 4H-quinolizilo, benzo-1,2,5-tiadiazolilo o 1,8-naftiridilo.

Los heteroarilos monocíclicos incluyen furilo, tiofen-ilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 2H-piranilo, 4-H-piranilo, piridilo, piridazilo, pirimidilo, pirazolilo, pirazilo o 1,3,5-triazilo. Los heteroarilos monocíclicos se numeran de acuerdo con la nomenclatura química normalizada.

5 Los heteroarilos bicíclicos incluyen indolizilo, indolilo, isoindolilo, 3H-indolilo, indolinilo, benzo[*b*]furilo, benzo[*b*]tiofenilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolizilo, isoindolilo, indolilo, benzo[*b*]furilo, benzo[*b*]tiofenilo, indazolilo, benzoimidazilo, benzotiazolilo, purinilo, 4H-quinolizilo, quinolilo, isoquinolilo, cinnolilo, ftalazilo, quinazolilo, quinoxalilo, 1,8-naftiridilo, o pteridilo. Los heteroarilos bicíclicos se numeran de acuerdo con la nomenclatura química normalizada.

10 Un heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes tales como grupo alifático [por ejemplo, alquilo, alqueno o alquino]; grupo cicloalifático; grupo alifático (cicloalifático); grupo heterocicloalifático; grupo alifático (heterocicloalifático); arilo; heteroarilo; alcoxi; grupo oxo(cicloalifático); grupo oxo(heterocicloalifático); ariloxi; heteroariloxi; grupo oxo(alifático); grupo oxo(heteroaralifático); aroilo; heteroaróilo; amino; oxo (en un anillo carbocíclico o heterocíclico no aromático de un heteroarilo cíclico o tricíclico); carboxi; amido; acilo [por ejemplo, carbonilo alifático; carbonilo (cicloalifático); carbonilo (alifático (cicloalifático)); carbonilo (aralifático); carbonilo (heterocicloalifático); carbonilo (alifático (heterocicloalifático)); o carbonilo (heteroaralifático)]; sulfonilo [por ejemplo, sulfonilo o aminosulfonilo alifático]; sulfino [por ejemplo, sulfino alifático]; sulfanilo [por ejemplo, sulfanilo alifático]; nitro; ciano; halo; hidroxilo; mercapto; sulfoxi; urea; tiourea; sulfamoilo; sulfamida; o carbamoilo. Como alternativa, un heteroarilo puede estar no sustituido.

20 Los ejemplos de heteroarilos sustituidos incluyen (halo)heteroarilo [por ejemplo, mono- y di-(halo)heteroarilo]; (carboxi)heteroarilo [por ejemplo, (alcoxicarbonil)heteroarilo]; cianoheteroarilo; aminoheteroarilo [por ejemplo, ((alquilsulfonil)amino)heteroarilo y ((dialquil)amino)heteroarilo]; (amido)heteroarilo [por ejemplo, aminocarbonilheteroarilo, ((alquilcarbonil)amino)heteroarilo, (((alquil)amino)alquil)aminocarbonilheteroarilo, (((heteroaril)amino)carbonil)heteroarilo, heteroarilo(carbonil(heterocicloalifático)) y((alquilcarbonil)amino)heteroarilo]; (cianoalquil)heteroarilo; (alcoxi)heteroarilo; (sulfamoilo)heteroarilo [por ejemplo, (aminosulfonil)heteroarilo]; (sulfonil)heteroarilo [por ejemplo, (alquilsulfonil)heteroarilo]; (hidroxialquil)heteroarilo; (alcoxialquil)heteroarilo; (hidroxil)heteroarilo; ((carboxi)alquil)heteroarilo; (((dialquil)amino)alquil)heteroarilo; heteroarilo (heterocicloalifático); heteroarilo (cicloalifático); (nitroalquil)heteroarilo; (((alquilsulfonil)amino)alquil)heteroarilo; ((alquilsulfonil)alquil)heteroarilo; (cianoalquil)heteroarilo; (acil)heteroarilo [por ejemplo, (alquilcarbonil)heteroarilo]; (alquil)heteroarilo; o (haloalquil)heteroarilo [por ejemplo, trihaloalquilheteroarilo].

35 Un grupo "heteroaralifático (tal como un grupo heteroaralquilo) como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alifático (por ejemplo, un grupo alquilo C₁₋₄) que está sustituido con un grupo heteroarilo. "Alifático", "alquilo" y "heteroarilo" se han definido anteriormente.

40 Un grupo "heteroaralquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo (por ejemplo, un grupo alquilo C₁₋₄) que está sustituido con un grupo heteroarilo. Se han definido anteriormente "alquilo" y "heteroarilo". Un heteroaralquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes tales como alquilo (incluyendo carboxialquilo, hidroxialquilo y haloalquilo tal como trifluorometilo), alqueno, alquino, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, heterocicloalquilo, (heterocicloalquil)alquilo, arilo, heteroarilo, alcoxi, cicloalquiloxi, heterocicloalquiloxi, ariloxi, heteroariloxi, aralquiloxi, heteroaralquiloxi, aroilo, heteroaróilo, nitro, carboxi, alcoxicarbonilo, alquilcarboniloxi, aminocarbonilo, alquilcarbonilamino, cicloalquilcarbonilamino, (cicloalquilalquil)carbonilamino, arilcarbonilamino, aralquilcarbonilamino, (heterocicloalquil)carbonilamino, (heterocicloalquilalquil)carbonilamino, heteroarilcarbonilamino, heteroaralquilcarbonilamino, ciano, halo, hidroxilo, acilo, mercapto, alquilsulfanilo, sulfoxi, urea, tiourea, sulfamoilo, sulfamida, oxo o carbamoilo.

50 Como se usa en el presente documento, "fracción cíclica" y "grupo cíclico" se refieren a sistemas de anillos monocíclicos, bicíclicos y tricíclicos que incluyen grupo cicloalifático, grupo heterocicloalifático, arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales se ha definido anteriormente.

55 Como se usa en el presente documento, un "sistema de anillo bicíclico puenteado" se refiere a un sistema de anillo heterocicloalifático bicíclico o sistema de anillo cicloalifático bicíclico en el que los anillos están puenteados. Los ejemplos de sistemas de anillos bicíclicos puenteados incluyen, pero sin limitación, adamantano, norbornano, biciclo[3.2.1]octilo, biciclo[2.2.2]octilo, biciclo[3.3.1]nonilo, biciclo[3.3.2]decilo, 2-oxabicyclo[2.2.2]octilo, 1-azabicyclo[2.2.2]octilo, 3-azabicyclo[3.2.1]octilo y 2,6-dioxa-triciclo[3.3.1.0^{3,7}]nonilo. Un sistema de anillo bicíclico puenteado puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes tales como alquilo (incluyendo carboxialquilo, hidroxialquilo y haloalquilo tal como trifluorometilo), alqueno, alquino, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, heterocicloalquilo, (heterocicloalquil)alquilo, arilo, heteroarilo, alcoxi, cicloalquiloxi, heterocicloalquiloxi, ariloxi, heteroariloxi, aralquiloxi, heteroaralquiloxi, aroilo, heteroaróilo, nitro, carboxi, alcoxicarbonilo, alquilcarboniloxi, aminocarbonilo, alquilcarbonilamino, cicloalquilcarbonilamino, (cicloalquilalquil)carbonilamino, arilcarbonilamino, aralquilcarbonilamino, (heterocicloalquil)carbonilamino, (heterocicloalquilalquil)carbonilamino, heteroarilcarbonilamino, heteroaralquilcarbonilamino, ciano, halo, hidroxilo, acilo, mercapto, alquilsulfanilo, sulfoxi, urea, tiourea, sulfamoilo, sulfamida, oxo o carbamoilo.

65 Como se usa en el presente documento, un grupo "acilo" se refiere a un grupo formilo o R^X-C(O)- (tal como alquil-

C(O)-, también denominado "alquilcarbonilo") donde R^X y "alquilo" se han definido anteriormente. Acetilo y pivaloilo son ejemplos de grupos acilo.

5 Como se usa en el presente documento, un "arilo" o "heteroarilo" se refiere a un arilo-C(O)- o un heteroarilo-C(O)-. La porción de arilo y heteroarilo del arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituida como se ha definido anteriormente.

10 Como se usa en el presente documento, un grupo "alcoxi" se refiere a un grupo alquilo-O- donde "alquilo" se ha definido anteriormente.

Como se usa en el presente documento, un grupo "carbamoilo" se refiere a un grupo que tiene la estructura -O-CO-NR^XR^Y o -NR^X-CO-O-R^Z, donde R^X y R^Y se han definido anteriormente y R^Z puede ser grupo alifático, arilo, grupo aralifático, grupo heterocicloalifático, heteroarilo o grupo heteroaralifático.

15 Como se usa en el presente documento, un grupo "carboxi" se refiere a -COOH, -COOR^X, -OC(O)H, -OC(O)R^X, cuando se usa como grupo terminal; u -OC(O)- o -C(O)O- cuando se usa como un grupo interno.

20 Como se usa en el presente documento, un grupo "haloalifático" se refiere a un grupo alifático sustituido con 1-3 halógenos. Por ejemplo, el término haloalquilo incluye el grupo -CF₃.

Como se usa en el presente documento, un grupo "mercapto" se refiere a -SH.

25 Como se usa en el presente documento, un grupo "sulfo" se refiere a -SO₃H o -SO₃R^X cuando se usa terminalmente o -S(O)₃- cuando se usa internamente.

Como se usa en el presente documento, un grupo "sulfamida" se refiere a la estructura -NR^X-S(O)₂-NR^YR^Z cuando se usa terminalmente y -NR^X-S(O)₂-NR^Y- cuando se usa internamente, donde R^X, R^Y y R^Z se han definido anteriormente.

30 Como se usa en el presente documento, un grupo "sulfamoilo" se refiere a la estructura -O-S(O)₂-NR^YR^Z, en donde R^Y y R^Z se han definido anteriormente.

35 Como se usa en el presente documento, un grupo "sulfonamida" se refiere a la estructura -S(O)₂-NR^XR^Y o -NR^X-S(O)₂-R^Z cuando se usa terminalmente; o -S(O)₂-NR^X- o -NR^X-S(O)₂- cuando se usa internamente, donde R^X, R^Y y R^Z se han definido anteriormente.

Como se usa en el presente documento un grupo "sulfanilo" se refiere a -S-R^X cuando se usa terminalmente y -S- cuando se usa internamente, donde R^X se ha definido anteriormente. Los ejemplos de sulfanilos incluyen grupo alifático-S-, grupo cicloalifático-S-, aril-S- o similares.

40 Como se usa en el presente documento un grupo "sulfinito" se refiere a -S(O)-R^X cuando se usa terminalmente y -S(O)- cuando se usa internamente, donde R^X se ha definido anteriormente. Los grupos sulfinito ilustrativos incluyen alifático-S(O)-, aril-S(O)-, grupo ((alifático) cicloalifático)-S(O)-, cicloalquil-S(O)-, grupo heterocicloalifático-S(O)-, heteroaril-S(O)- o similares.

45 Como se usa en el presente documento, un grupo "sulfonilo" se refiere a -S(O)₂-R^X cuando se usa terminalmente y -S(O)₂- cuando se usa internamente, donde R^X se ha definido anteriormente. Los grupos sulfonilo ilustrativos incluyen grupo alifático-S(O)₂-, aril-S(O)₂-, grupo ((alifático) cicloalifático)-S(O)₂-, grupo cicloalifático-S(O)₂-, grupo heterocicloalifático-S(O)₂-, heteroaril-S(O)₂-, grupo (cicloalifático(amido (alifático)))-S(O)₂- o similares.

50 Como se usa en el presente documento, un grupo "sulfoxi" se refiere a -O-S(O)-R^X o -S(O)-O-R^X, cuando se usa terminalmente y a -O-S(O)- o -S(O)-O- cuando se usa internamente, donde R^X se ha definido anteriormente.

Como se usa en el presente documento, un grupo "halógeno" o "halo" se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo.

55 Como se usa en el presente documento, un "alcoxycarbonilo", que está abarcado por el término carboxi, usado solo o vinculado a otro grupo se refiere a un grupo tal como alquil-O-C(O)-.

Como se usa en el presente documento, un "alcoxialquilo" se refiere a un grupo alquilo tal como alquil-O-alquilo-, donde alquilo se ha definido anteriormente.

60 Como se usa en el presente documento, un "carbonilo" se refiere a -C(O)-.

Como se usa en el presente documento, un "oxo" se refiere a =O.

65 Como se usa en el presente documento, el término "fosfo" se refiere a fosfinatos y fosfonatos. Los ejemplos de fosfinatos y fosfonatos incluyen -P(O)(R^P)₂, en donde R^P es grupo alifático, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, grupo

oxi(cicloalifático), grupo oxi(heterocicloalifático) arilo, heteroarilo, grupo cicloalifático o amino.

Como se usa en el presente documento, un "aminoalquilo" se refiere a la estructura $(R^X)_2N$ -alquilo-.

5 Como se usa en el presente documento, un "cianoalquilo" se refiere a la estructura (NC) -alquilo-.

Como se usa en el presente documento, un grupo "urea" se refiere a la estructura $-NR^X-CO-NR^YR^Z$ y un grupo "tiourea" se refiere a la estructura $-NR^X-CS-NR^YR^Z$ cuando se usa terminalmente y $-NR^X-CO-NR^Y$ - o $-NR^X-CS-NR^Y$ - cuando se usa internamente, donde R^X , R^Y y R^Z se han definido anteriormente.

10 Como se usa en el presente documento, un grupo "guanidina" se refiere a la estructura $-N=C(N(R^XR^Y))N(R^XR^Y)$ o $-NR^X-C(=NR^X)NR^XR^Y$ donde R^X y R^Y se han definido anteriormente.

15 Como se usa en el presente documento, el término grupo "amidino" se refiere a la estructura $-C(=NR^X)N(R^XR^Y)$, en donde R^X y R^Y se han definido anteriormente.

Generalmente, el término "vecinal" se refiere a la colocación de sustituyentes en un grupo que incluye dos o más átomos de carbono, en donde los sustituyentes se unen a los átomos de carbono adyacentes.

20 Generalmente, el término "geminal" se refiere a la colocación de sustituyentes en un grupo que incluye dos o más átomos de carbono, en donde los sustituyentes se unen al mismo átomo de carbono.

Los términos "terminalmente" e "internamente" se refieren a la ubicación de un grupo en un sustituyente. Un grupo es terminal cuando el grupo que está presente en el extremo del sustituyente no está unido al resto de la estructura química. Carboxialquilo, es decir, $R^XO(O)C$ -alquilo es un ejemplo de un grupo carboxi usado terminalmente. Un grupo es interno cuando el grupo está presente en la parte intermedia de un sustituyente de la estructura química. Alquilarboxi (por ejemplo, alquil- $C(O)O$ - o alquil- $OC(O)$ -) y alquilcarboxiarilo (por ejemplo, alquil- $C(O)O$ -arilo- o alquil- $O(CO)$ -arilo-) son ejemplos de grupos carboxi usados internamente.

30 Como se usa en el presente documento, una "cadena alifática" se refiere a un grupo alifático de cadena lineal o ramificada (por ejemplo, grupos alquilo, grupos alqueno o grupos alquino). Una cadena alifática lineal tiene la estructura $-[CH_2]_v-$, donde v es 1-12. Una cadena alifática ramificada es una cadena alifática lineal que está sustituida con uno o más grupos alifáticos. Una cadena alifática ramificada tiene la estructura $-[CQQ]_v-$ donde Q es, de forma independiente, un hidrógeno o un grupo alifático; sin embargo, Q será un grupo alifático en al menos un caso. La expresión cadena alifática incluye cadenas de alquilo, cadenas de alqueno y cadenas de alquino, donde alquilo, alqueno y alquino se han definido anteriormente.

40 Generalmente, el término "sustituido", ya esté precedido o no por el término "opcionalmente", se refiere al reemplazo de átomos de hidrógeno en una estructura dada por el radical de un sustituyente especificado. Los sustituyentes específicos se han descrito anteriormente en las definiciones y a continuación en la descripción de los compuestos y ejemplos de los mismos. A menos que se indique de otra manera, un grupo opcionalmente sustituido puede tener un sustituyente en cada posición sustituible del grupo, y cuando más de una posición en una estructura dada puede estar sustituida con más de un sustituyente seleccionado entre un grupo especificado, el sustituyente puede ser el mismo o diferente en cada posición. Un sustituyente de anillo, tal como un heterocicloalquilo, puede estar unido a otro anillo, tal como un cicloalquilo, para formar un sistema de anillo espirocíclico, por ejemplo, ambos anillos comparten un átomo común. Como reconocerá una persona normalmente experta en la materia, las combinaciones de sustituyentes previstas por la presente invención son aquellas combinaciones que dan como resultado la formación de compuestos estables o químicamente factibles.

50 La expresión "estable o químicamente factible", como se usa en el presente documento, se refiere a compuestos que no se alteran de forma sustancial cuando se someten a condiciones para permitir su producción, detección y, preferentemente, su recuperación, purificación y uso para uno o más de los propósitos desvelados en el presente documento. En algunas realizaciones, un compuesto estable o un compuesto factible químicamente es uno que no se altera sustancialmente cuando se mantiene a una temperatura de 40 °C o menos, en ausencia de humedad u otras condiciones químicamente reactivas, durante al menos una semana.

60 Como se usa en el presente documento, una "cantidad eficaz" se define como la cantidad requerida para conferir un efecto terapéutico sobre el paciente tratado, y se determina normalmente basándose en la edad, el área superficial, el peso y el estado del paciente. La interrelación de las dosificaciones para animales y seres humanos (basadas en miligramos por metro cuadrado de la superficie corporal) se describe por Freireich *et al.*, *Cancer Chemother. Rep.*, 50: 219 (1966). Se puede determinar aproximadamente el área de la superficie corporal a partir de la altura y el peso del paciente. Véase, por ejemplo, "Scientific Tables", Geigy Pharmaceuticals, Ardsley, Nueva York, 537 (1970). Como se usa en el presente documento, "paciente" se refiere a un mamífero, incluyendo un ser humano.

65 Las estructuras químicas y la nomenclatura se derivan de ChemDraw, versión 11.0.1, Cambridge, MA.

Cabe señalar que el uso de los descriptores "primero", "segundo", "tercero", o similar, se usa para diferenciar elementos separados (p. ej., disolventes, etapas de reacción, procesos, reactivos o similares) y pueden o no referirse al orden relativo o a la cronología relativa de los elementos descritos.

- 5 Como se usa en el presente documento, la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que son, dentro del alcance del buen criterio médico, adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales inferiores sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similares.

10 Las sales farmacéuticamente aceptables se conocen bien en la técnica. Por ejemplo, S. M. Berge *et al.*, describen detalladamente sales farmacéuticamente aceptables en *J. Pharmaceutical Sciences*, 1977, 66, 1-19. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención incluyen las obtenidas a partir de ácidos y bases inorgánicas y orgánicas adecuados. Los ejemplos de sales de adición de ácidos no tóxicas farmacéuticamente aceptables, son las sales de un grupo amino formadas con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido perclórico o con ácidos orgánicos, tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico o ácido malónico, o usando otros métodos usados en la técnica, tales como el intercambio iónico. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, alcanforato, alcanforsulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formiato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, gluconato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, yodhidrato, 2-hidroxi-etanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, lauril sulfato, malato, maleato, malonato, metansulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p-toluenosulfonato, undecanoato, sales valerato y similares. Las sales derivadas de bases adecuadas incluyen sales de metales alcalinos, de metales alcalinotérreos, de amonio y de $N^+(C_1-4\text{alquilo})_4$. La presente invención también prevé la cuaternización de cualquier grupo básico que contenga nitrógeno de los compuestos desvelados en el presente documento. Los productos solubles o dispersables en agua o aceite pueden obtenerse mediante dicha cuaternización. Las sales de metales alcalinos o alcalinotérreos representativas incluyen sodio, litio, potasio, calcio, magnesio y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables adicionales incluyen, cuando sea adecuado, amonio no tóxico, amonio cuaternario y cationes de amina formados usando contraiones, tales como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, sulfonato de alquilo inferior y sulfonato de arilo.

35 Tal como se describe en el presente documento, "grupo protector" se refiere a una fracción o funcionalidad que se introduce en una molécula mediante la modificación química de un grupo funcional para obtener quimioselectividad en una reacción química posterior. Se proporcionan grupos protectores convencionales en Wuts y Greene: "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis" 4ª Ed, Wuts, P. G. M. y Greene, T. W., Wiley-Interscience, Nueva York: 2006.

40 Los ejemplos de dichos grupos protectores de nitrógeno incluyen acilo, aroilo o carbamilo, tales como formilo, acetilo, propionilo, pivaloilo, t-butilacetilo, 2-cloroacetilo, 2-bromoacetilo, trifluoroacetilo, tricloroacetilo, ftalilo, o-nitrofenoxiacetilo, α -clorobutirilo, benzoilo, 4-clorobenzoilo, 4-bromobenzoilo, 4-nitrobenzoilo y auxiliares quirales tales como aminoácidos D, L o D, L, protegidos o sin proteger, tales como alanina, leucina, fenilalanina y similares; grupos sulfonilo tales como bencenosulfonilo, p-toluenosulfonilo y similares; grupos carbamato tales como benciloxicarbonilo, p-clorobenciloxicarbonilo, p-metoxibenciloxicarbonilo, p-nitrobenciloxicarbonilo, 2-nitrobenciloxicarbonilo, p-bromobenciloxicarbonilo, 3,4-dimetoxibenciloxicarbonilo, 3,5-dimetoxibenciloxicarbonilo, 2,4-dimetoxibenciloxicarbonilo, 4-metoxibenciloxicarbonilo, 2-nitro-4,5-dimetoxibenciloxicarbonilo, 3,4,5-trimetoxibenciloxicarbonilo, 1-(p-bifenilil)-1-metiletoxicarbonilo, α,α -dimetil-3,5-dimetoxibenciloxicarbonilo, benzhidriloxicarbonilo, t-butiloxicarbonilo, diisopropilmetoxicarbonilo, isopropiloxicarbonilo, etoxicarbonilo, metoxicarbonilo, aliloxicarbonilo, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, fenoxicarbonilo, 4-nitrofenoxi-carbonilo, fluorenil-9-metoxicarbonilo, ciclopentiloxicarbonilo, adamantiloxicarbonilo, ciclohexiloxicarbonilo, feniltiocarbonilo y similares, grupos arilalquilo tales como bencilo, trifenilmetilo, benciloximetilo y similares, y grupos sililo tales como trimetilsililo y similares. Los grupos protectores de N preferidos son cloruro de bencenosulfonilo, p-toluenosulfonilo y similares, incluyendo, pero sin limitación, tosilo.

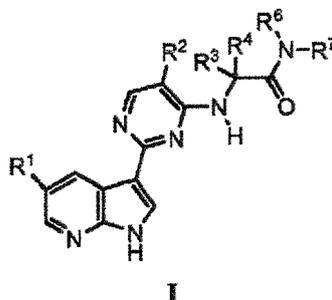
55 A menos que se indique de otra manera, se entiende que las estructuras representadas en el presente documento también pretenden incluir todas las formas isoméricas (p. ej., enantioméricas, diastereoméricas y geométricas (o conformacionales)) de la estructura; por ejemplo, las configuraciones R y S para cada centro asimétrico, isómeros de doble enlace (Z) y (E) e isómeros conformacionales (Z) y (E). Por lo tanto, los isómeros estereoquímicos individuales así como las mezclas enantioméricas, diastereoméricas y geométricas (o conformacionales) de los presentes compuestos están dentro del alcance de la invención. A menos que se indique de otra manera, todas las formas tautoméricas de los compuestos de la presente invención están dentro del alcance de la presente invención. Además, a menos que se indique de otra manera, las estructuras representadas en el presente documento, también pretenden incluir los compuestos que difieren únicamente en la presencia de uno o más átomos isotópicamente enriquecidos. Por ejemplo, los compuestos que tienen las presentes estructuras, excepto por la sustitución de hidrógeno por deuterio o tritio, o la sustitución de un carbono por un carbono enriquecido ^{13}C o ^{14}C , están comprendidos dentro del alcance de la presente invención. Dichos compuestos son útiles, por ejemplo, como herramientas de análisis, sondas en ensayos biológicos o inhibidores de JAK con perfil terapéutico mejorado.

65

Como se usa en el presente documento, el término "disolvente" también incluye mezclas de disolventes.

II. PROCESOS DE SÍNTESIS

5 En el presente documento, se describe un proceso para preparar un compuesto de Fórmula I:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

- 10 R¹ es -H, -Cl o -F;
 R² es -H o -F;
 R³ es -grupo alifático C₁₋₄ opcionalmente sustituido con 1-5 apariciones de R⁵;
 R⁴ es -alquilo C₁₋₂ opcionalmente sustituido con 1-3 apariciones de R⁵; o
 15 R³ y R⁴ se toman juntos para formar un anillo saturado carbocíclico o heterocíclico de 3-7 elementos opcionalmente sustituido con 1-5 apariciones de R⁵;

ciclohexiloxicarbonilo, feniltiocarbonilo y similares, grupos arilalquilo tales como bencilo, trifenilmetilo, benciloximetilo y similares, y grupos sililo tales como trimetilsililo y similares. Los grupos protectores de N preferidos son cloruro de bencenosulfonilo, p-toluenosulfonilo y similares, incluyendo, pero sin limitación, tosilo.

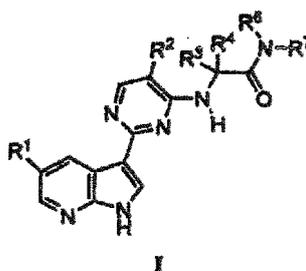
A menos que se indique de otra manera, se entiende que las estructuras representadas en el presente documento también pretenden incluir todas las formas isoméricas (p. ej., enantioméricas, diastereoméricas y geométricas (o conformacionales)) de la estructura; por ejemplo, las configuraciones R y S para cada centro asimétrico, isómeros de doble enlace (Z) y (E) e isómeros conformacionales (Z) y (E). Por lo tanto, los isómeros estereoquímicos individuales así como las mezclas enantioméricas, diastereoméricas y geométricas (o conformacionales) de los presentes compuestos están dentro del alcance de la invención. A menos que se indique de otra manera, todas las formas tautoméricas de los compuestos de la presente invención están dentro del alcance de la presente invención. Además, a menos que se indique de otra manera, las estructuras representadas en el presente documento, también pretenden incluir los compuestos que difieren únicamente en la presencia de uno o más átomos isotópicamente enriquecidos. Por ejemplo, los compuestos que tienen las presentes estructuras, excepto por la sustitución de hidrógeno por deuterio o tritio, o la sustitución de un carbono por un carbono enriquecido ¹³C o ¹⁴C, están comprendidos dentro del alcance de la presente invención. Dichos compuestos son útiles, por ejemplo, como herramientas de análisis, sondas en ensayos biológicos o inhibidores de JAK con perfil terapéutico mejorado.

35

Como se usa en el presente documento, el término "disolvente" también incluye mezclas de disolventes.

II. PROCESOS DE SÍNTESIS

40 En el presente documento, se describe un proceso para preparar un compuesto de Fórmula I:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

- 45 R¹ es -H, -Cl o -F;
 R² es -H o -F;

R³ es -grupo alifático C₁₋₄ opcionalmente sustituido con 1-5 apariciones de R⁵;

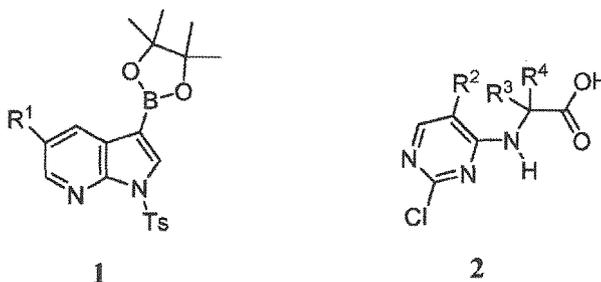
R⁴ es -alquilo C₁₋₂ opcionalmente sustituido con 1-3 apariciones de R⁵; o

R³ y R⁴ se toman juntos para formar un anillo saturado carbocíclico o heterocíclico de 3-7 elementos opcionalmente sustituido con 1-5 apariciones de R⁵;

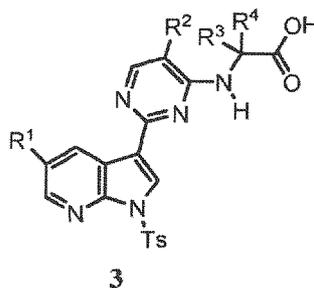
5 cada R⁵ se selecciona independientemente entre halógeno, -OCH₃, -OH, -NO₂, -NH₂, -SH, -SCH₃, -NHCH₃, -CN o -grupo alifático C₁₋₂ no sustituido, o dos grupos R⁵, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo de ciclopropilo; R⁶ es -H o -alquilo C₁₋₂ no sustituido; y

R⁷ es un -CH₂CR₃ o -(CH₂)₂CR₃ en donde cada R es independientemente -H o -F; que comprende las etapas de:

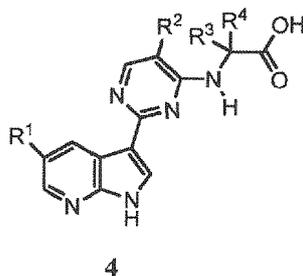
10 i) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula 1 con una sal clorhidrato de un compuesto de Fórmula 2



15 en presencia de agua, un disolvente orgánico, una base y un catalizador de metal de transición para generar un compuesto de Fórmula 3

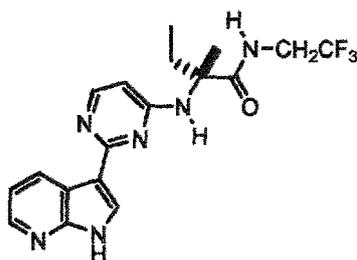


20 ii) desproteger el compuesto de Fórmula 3 para generar un compuesto de Fórmula 4,



25 y
iii) hacer reaccionar el compuesto de Fórmula 4 con HNR⁶R⁷ en presencia de un agente de acoplamiento y un disolvente orgánico para generar el compuesto de Fórmula I.

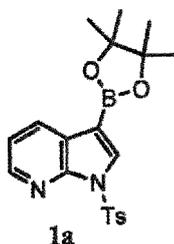
En el presente documento, se describe un proceso para preparar (R)-2-(2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)-2-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)butanamida de Fórmula Ia:



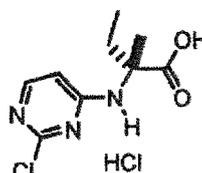
1a

que comprende la etapa de:

- 5 i) hacer reaccionar 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-tosil-1H-pirrol[2,3-b]piridina (**1a**) y clorhidrato de ácido (R)-2-(2-cloropirimidin-4-ilamino)-2-metilbutanoico (**2a**)



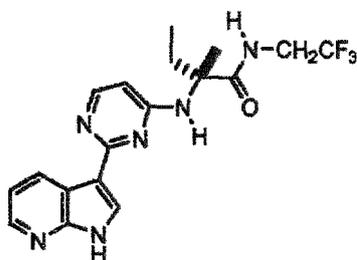
1a



2a

- 10 en presencia de agua, un disolvente orgánico, una base inorgánica y un catalizador de metal de transición para generar (R)-2-(2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)-2-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)butanamida de Fórmula **1a**.

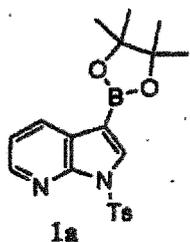
- 15 También se describe en el presente documento un proceso para preparar (R)-2-(2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)primidin-4-ilamino)-2-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)butanamida de Fórmula **1a**:



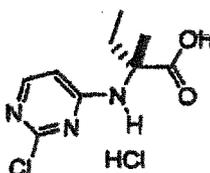
1a

que comprende las etapas de:

- 20 i) hacer reaccionar 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-tosil-1H-pirrol[2,3-b]piridina (**1a**) con la sal clorhidrato (HCl) de ácido (R)-2-(2-cloropirimidin-4-ilamino)-2-metilbutanoico (**2a**),

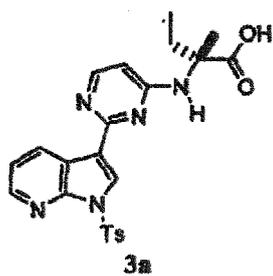


1a

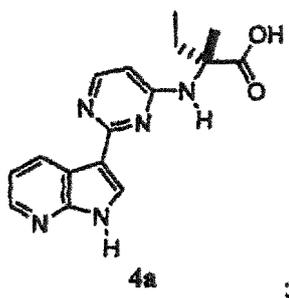


2a

- 25 en presencia de agua, un disolvente orgánico, una base inorgánica y un catalizador de metal de transición (por ejemplo, Pd) para generar ácido (R)-2-metil-2-(2-(1-tosil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)butanoico de Fórmula **3a**,

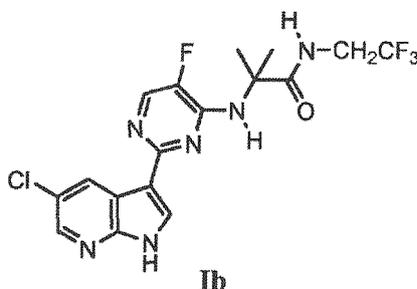


ii) desproteger el compuesto de Fórmula **3a** en condiciones básicas para generar ácido (R)-2-(2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)-2-metilbutinoico de Fórmula **4a**,



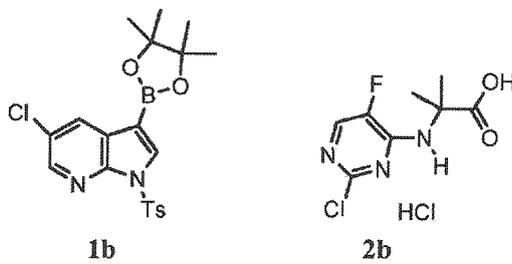
y
iii) hacer reaccionar el compuesto de Fórmula **4a** con 2,2,2-trifluoroetilamina ($\text{CF}_3\text{CH}_2\text{NH}_2$); en presencia de un agente de acoplamiento y un disolvente orgánico para generar el compuesto de Fórmula **1a**.

En el presente documento se describe además un proceso para preparar 2-(2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-2-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)propanamida de Fórmula **1b**:



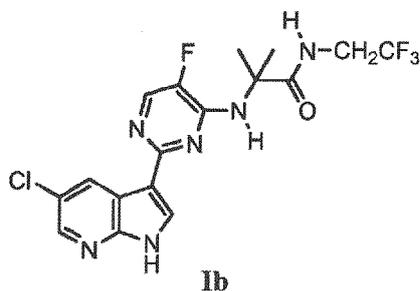
que comprende las etapas de:

i) hacer reaccionar 5-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (**1b**) con clorhidrato de ácido 2-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-2-metilpropanoico (**2b**),



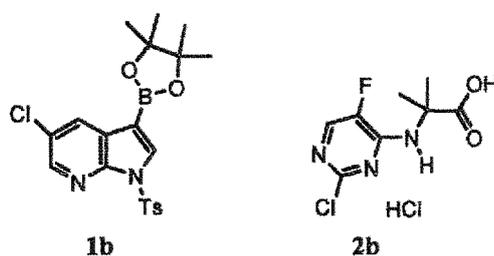
en presencia de agua, un disolvente orgánico, una base inorgánica y un catalizador de metal de transición para generar 2-(2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-2-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)propanamida de Fórmula **1b**.

La presente invención también proporciona un proceso para preparar 2-(2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-2-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)propanamida de Fórmula **1b**:

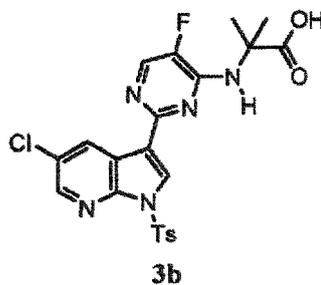


que comprende las etapas de:

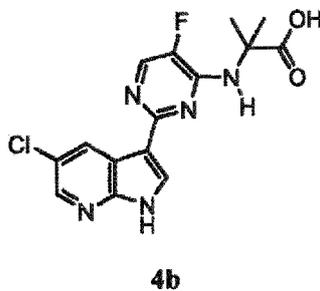
- 5 **i)** hacer reaccionar o acoplar 5-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (**1b**) con clorhidrato de ácido 2-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-2-metilpropanoico (**2b**),



- 10 en presencia de agua, un disolvente orgánico, una base inorgánica y un catalizador de metal de transición para generar ácido 2-(2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-2-metilpropanoico de Fórmula **3b**,



- 15 **ii)** desproteger el compuesto de Fórmula **3b** en condiciones básicas para generar ácido 2-(2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-2-metilpropanoico de Fórmula **4b**



- 20 y **iii)** hacer reaccionar el compuesto de Fórmula **4b** con 2,2,2-trifluoroetilamina ($\text{CF}_3\text{CH}_2\text{NH}_2$), en presencia de un agente de acoplamiento y un disolvente orgánico para generar el compuesto de Fórmula **1b**.
- 25

A. Etapa i)

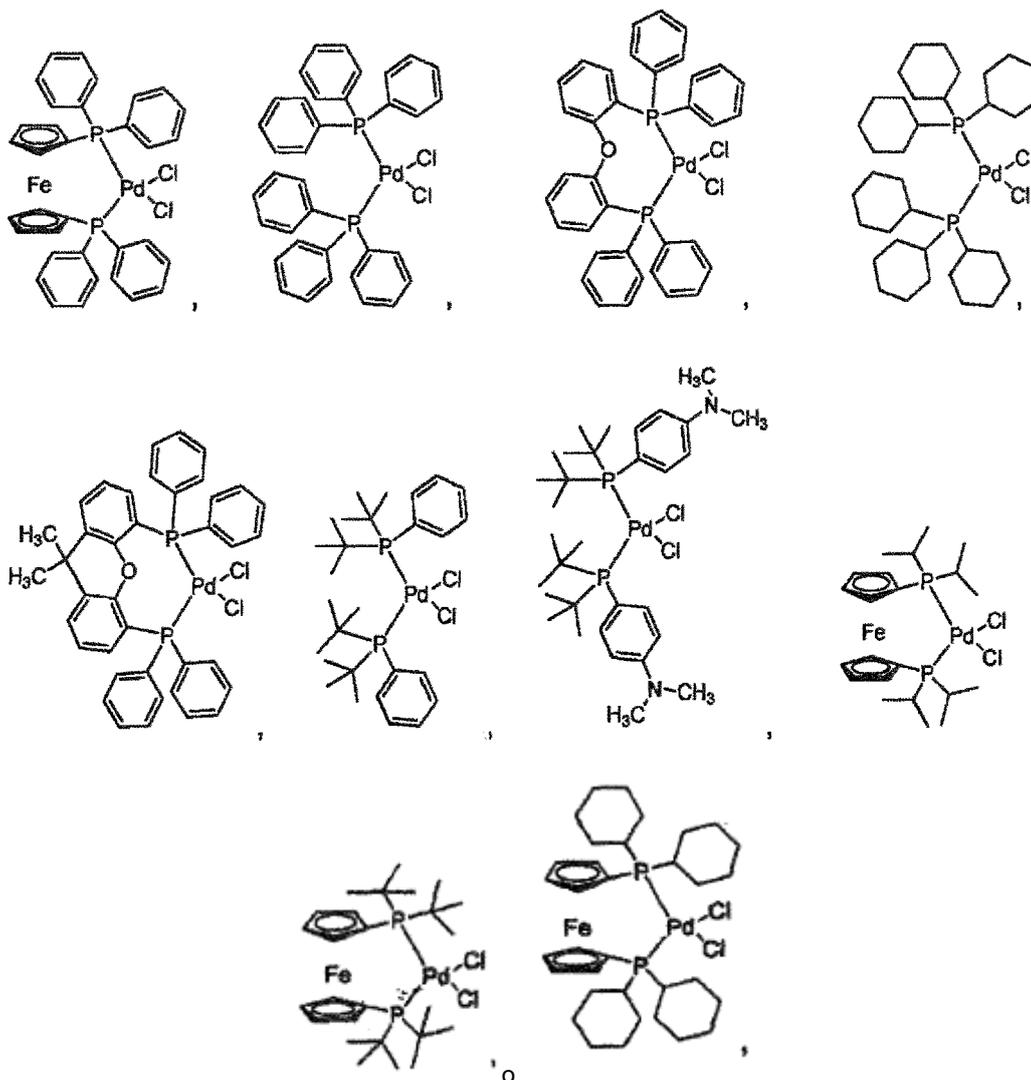
En algunas realizaciones descritas en el presente documento, el disolvente orgánico de la etapa **i)** anterior es un disolvente aprótico. Por ejemplo, el disolvente aprótico de la etapa **i)** anterior comprende acetonitrilo, tolueno, *N,N*-

dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, acetona, *tert*-butiléter metílico o cualquier combinación de los mismos. En otros ejemplos descritos en el presente documento, el disolvente aprótico es acetonitrilo.

5 En algunas realizaciones descritas en el presente documento, el disolvente orgánico de la etapa i) es un disolvente prótico. Por ejemplo, el disolvente prótico comprende etanol, metanol, isopropanol o cualquier combinación de los mismos. En otros ejemplos descritos en el presente documento, el disolvente prótico comprende etanol, isopropanol o cualquier combinación de los mismos. Por ejemplo, el disolvente prótico comprende isopropanol.

10 En algunas realizaciones descritas en el presente documento, la base de la etapa i) es una base inorgánica. Los Ejemplos de bases inorgánicas incluyen fosfato tripotásico, hidrogenofosfato de dipotasio, carbonato dipotásico, carbonato disódico, fosfato trisódico o hidrógenofosfato disódico. En algunas realizaciones descritas en el presente documento, la base inorgánica es fosfato tripotásico, hidrogenofosfato de dipotasio, fosfato trisódico o hidrógenofosfato disódico. En otras realizaciones descritas en el presente documento, la base inorgánica es fosfato tripotásico. Otros ejemplos de bases inorgánicas descritas en el presente documento incluyen hidróxidos de metales alcalinos tales como NaOH, KOH o cualquier combinación de los mismos.

20 En algunas realizaciones descritas en el presente documento, el catalizador de metal de transición de la etapa i) es un catalizador de paladio. Los ejemplos de catalizadores de paladio incluyen acetato de paladio (II), tetraquis(trifenilfosfin)paladio (0), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) o cualquier combinación de los mismos. En algunas realizaciones descritas en el presente documento, el catalizador a base de paladio es acetato de paladio (II). Otros ejemplos de catalizadores de paladio descritos en el presente documento incluyen



25 o cualquier combinación de los mismos.

En algunas realizaciones descritas en el presente documento, el catalizador de paladio se forma *in situ*.

En algunas realizaciones descritas en el presente documento, el agua, el disolvente orgánico y la base inorgánica de la etapa i) se combinan para formar una mezcla bifásica. En otras realizaciones descritas en el presente documento, en la etapa i) donde el catalizador de paladio se forma *in situ*, esta mezcla comprende además un ligando de fosfina. Los ejemplos de ligandos de fosfina incluyen un ligando de triarilfosfina o un ligando de trialquilfosfina. En algunas realizaciones descritas en el presente documento, el ligando de fosfina es un ligando de triarilfosfina. Por ejemplo, el ligando triarilfosfina es trifenilfosfina.

En algunas realizaciones descritas en el presente documento, la etapa i) comprende además añadir un catalizador (por ejemplo, un catalizador de paladio como se ha descrito anteriormente) y el compuesto de Fórmula 1 después de que la reacción haya tenido lugar durante un período de más de 1 hora (por ejemplo, aproximadamente 2 horas o más, o aproximadamente 5 horas).

En algunas realizaciones descritas en el presente documento, la etapa i) incluye además la adición de un catalizador (por ejemplo, un catalizador de paladio como se ha descrito anteriormente) y el compuesto de Fórmula 1 una vez que la reacción se haya completado en aproximadamente un 86 %.

En algunas realizaciones descritas en el presente documento, la reacción de la etapa i) se realiza a una temperatura entre aproximadamente 50 °C y aproximadamente 110 °C. Por ejemplo, la reacción de la etapa i) se realiza a una temperatura entre aproximadamente 60 °C y aproximadamente 95 °C. En otras realizaciones descritas en el presente documento, la reacción de la etapa i) se realiza a una temperatura entre aproximadamente 70 °C y aproximadamente 80 °C.

En algunas realizaciones descritas en el presente documento, la etapa i) se realiza con agitación. Por ejemplo, la reacción se realiza en un recipiente que contiene una barra de agitación que agita la mezcla de reacción.

En algunas realizaciones descritas en el presente documento, la reacción de la etapa i) se completa en aproximadamente 17 horas.

En algunas realizaciones descritas en el presente documento, la reacción de la etapa i) se completa en aproximadamente un 86 % en un período de aproximadamente 5 horas.

En otras realizaciones descritas en el presente documento, la reacción de la etapa i) se completa en aproximadamente un 99 % en un período de aproximadamente 17 horas.

B. Etapa ii)

En algunas realizaciones descritas en el presente documento, la etapa ii) comprende desproteger el compuesto de Fórmula 3 en presencia de una base. En algunos ejemplos descritos en el presente documento, la base comprende una base inorgánica tal como un hidróxido de metal alcalino. Los ejemplos de hidróxidos de metales alcalinos incluyen NaOH, KOH o cualquier combinación de los mismos. En otras realizaciones descritas en el presente documento, la etapa ii) comprende desproteger el compuesto de Fórmula 3 en presencia de KOH.

En algunas realizaciones descritas en el presente documento, la base de hidróxido de metal alcalino tiene una concentración de aproximadamente 2 N a aproximadamente 6 N. En otras realizaciones descritas en el presente documento, la base de hidróxido de metal alcalino tiene una concentración de aproximadamente 4 N. Por ejemplo, en algunas realizaciones descritas en el presente documento, la concentración de hidróxido de potasio es de aproximadamente 3 N a aproximadamente 5 N. En otras realizaciones descritas en el presente documento, la concentración de hidróxido de potasio es de aproximadamente 4 N.

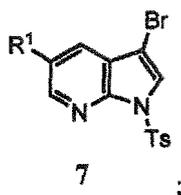
En algunas realizaciones descritas en el presente documento, la reacción de desprotección en la etapa ii) se realiza a una temperatura entre aproximadamente 60 °C y aproximadamente 110 °C. Por ejemplo, la reacción de desprotección en la etapa ii) se realiza a una temperatura entre aproximadamente 65 °C y aproximadamente 95 °C. En otros ejemplos descritos en el presente documento, la reacción de desprotección en la etapa ii) se realiza a una temperatura entre aproximadamente 70 °C y aproximadamente 80 °C.

C. Etapa iii)

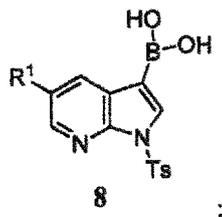
En algunas realizaciones descritas en el presente documento, el agente de acoplamiento de la etapa iii) es anhídrido propilfosfónico.

En algunas realizaciones descritas en el presente documento, el disolvente orgánico de la etapa iii) comprende un hidrocarburo halogenado, un tetrahidrofurano sustituido con alquilo o cualquier combinación de los mismos. Por ejemplo, el disolvente orgánico comprende un tetrahidrofurano sustituido con alquilo que comprende 2-metil tetrahidrofurano (2-MeTHF).

En algunas realizaciones descritas en el presente documento, el disolvente orgánico de la etapa iii) es un hidrocarburo



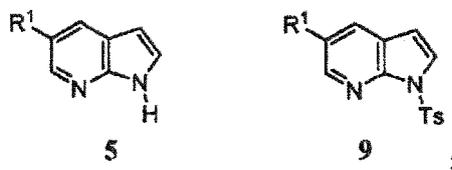
5 **vi)** hacer reaccionar el compuesto de Fórmula 7 con borato de triisopropilo, en presencia de un disolvente orgánico y una base de litio fuerte para generar un compuesto de Fórmula 8:



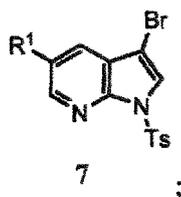
10 y **vii)** esterificar un compuesto de Fórmula 8 con alcohol pinacolítico en un disolvente orgánico para generar un compuesto de Fórmula 1.

La invención también comprende un proceso que comprende las etapas de:

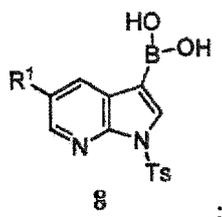
15 **ivb)** hacer reaccionar un compuesto de Fórmula 5 con cloruro de *p*-toluenosulfonilo para generar un compuesto de Fórmula 9:



20 **vb)** hacer reaccionar el compuesto de Fórmula 9 con *N*-bromosuccinimida para generar un compuesto de Fórmula 7:

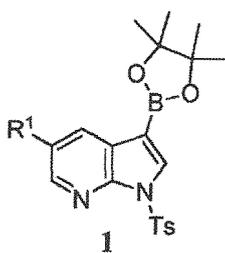


25 **vi)** hacer reaccionar el compuesto de Fórmula 7 con borato de triisopropilo, en presencia de un disolvente orgánico y una base de litio fuerte para generar un compuesto de Fórmula 8:



30 y **vii)** esterificar el compuesto de Fórmula 8 con alcohol pinacolítico en un disolvente orgánico para generar un compuesto de Fórmula 1.

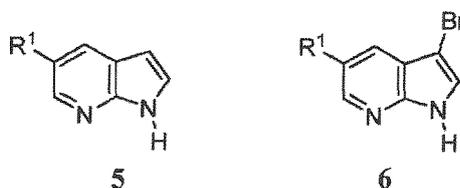
La presente invención también proporciona un proceso para preparar un compuesto de Fórmula 1



en donde
R¹ es -H, -Cl o -F;

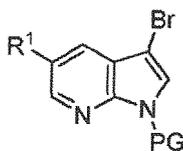
5 que comprende las etapas de:

iva) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula 5 con bromo (Br₂) en un disolvente orgánico para generar un compuesto de Fórmula 6:



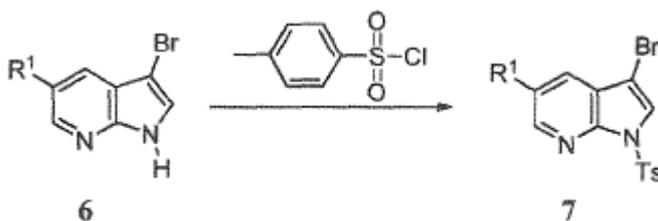
10

va) hacer reaccionar el compuesto de Fórmula 6 en un disolvente orgánico con un grupo protector de N (por ejemplo, cloruro de *p*-toluenosulfonilo) para generar un compuesto de Fórmula 7



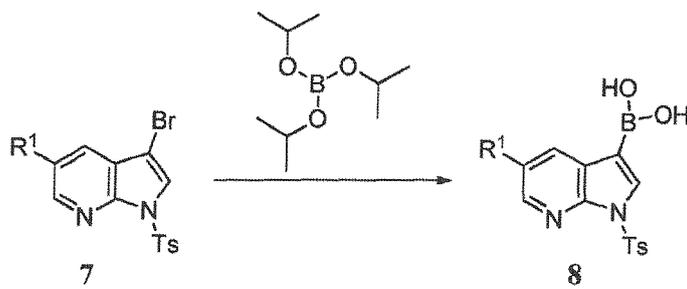
15

donde PG es un grupo protector (por ejemplo, Ts): en particular, hacer reaccionar un compuesto de Fórmula 6 en un disolvente orgánico con cloruro de *p*-toluenosulfonilo para generar un compuesto de Fórmula 7:



20

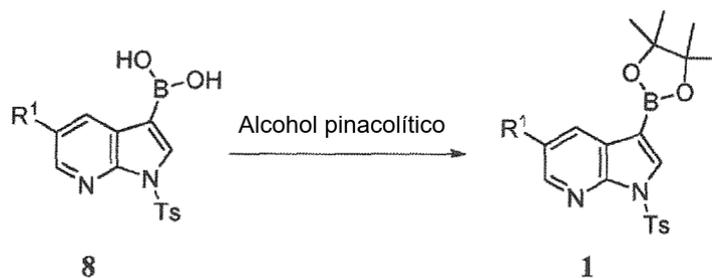
vi) hacer reaccionar el compuesto de Fórmula 7 en un disolvente orgánico con borato de triisopropilo, en presencia de una base de litio fuerte para generar un compuesto de Fórmula 8:



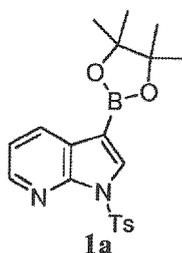
25

y
iv) esterificar el compuesto de Fórmula 8 con alcohol pinacolítico en un disolvente orgánico para generar un compuesto de Fórmula 1:

30



La presente invención proporciona un proceso para preparar un compuesto de Fórmula **1a**:

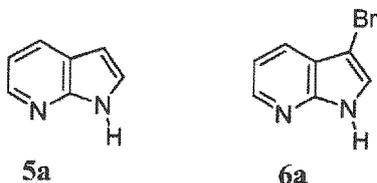


5

que comprende las etapas de:

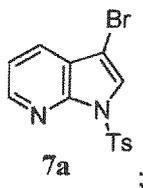
10

iva) hacer reaccionar 1H-pirrolo[2,3-b]piridina (**5a**) con bromo (Br_2) en un disolvente orgánico para generar 3-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (**6a**)



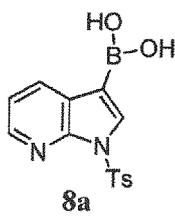
15

va) hacer reaccionar 3-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (**6a**) en un disolvente orgánico con cloruro de *p*-toluenosulfonilo para generar 3-bromo-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (**7a**)



20

vi) hacer reaccionar 3-bromo-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (**7a**) en un disolvente orgánico con borato de triisopropilo en presencia de una base de litio fuerte para generar ácido 1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilborónico (**8a**)

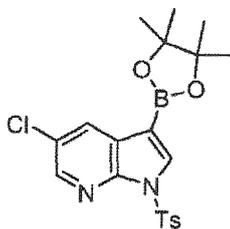


25

y **vii)** esterificar el ácido 1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilborónico (**8a**) con alcohol pinacolítico en un disolvente

orgánico para generar 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-tosil-1H-pirrol[2,3-b]piridina (**1a**).

La presente invención proporciona un proceso para preparar un compuesto de Fórmula **1b**:

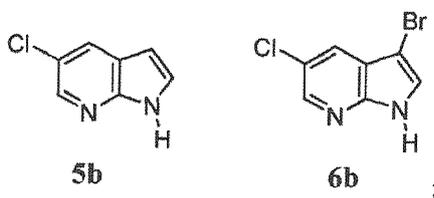


1b

5

que comprende las etapas de:

10 **iva)** hacer reaccionar 5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridina (**5b**) con bromo (**Br₂**) en un disolvente orgánico para generar 5-cloro-3-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridina (**6b**)

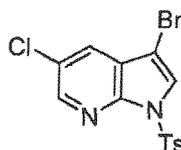


5b

6b

15

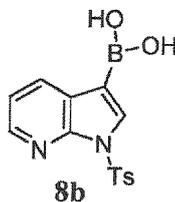
va) hacer reaccionar 5-cloro-3-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridina (**6b**) en un disolvente orgánico con cloruro de *p*-toluenosulfonilo para generar 5-cloro-3-bromo-1-tosil-1H-pirrol[2,3-b]piridina (**7b**)



7b

20

vi) hacer reaccionar 5-cloro-3-bromo-1-tosil-1H-pirrol[2,3-b]piridina (**7b**) en un disolvente orgánico con borato de triisopropilo en presencia de una base de litio fuerte para generar ácido 5-cloro-1-tosil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilborónico (**8b**)



8b

25

y **vii)** esterificar ácido 1-tosil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilborónico (**8b**) con alcohol pinacolítico en un disolvente orgánico para generar 5-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-tosil-1H-pirrol[2,3-b]piridina (**1b**).

30

En algunas realizaciones, el disolvente orgánico en la etapa **iva)** es un disolvente aprótico. Por ejemplo, el disolvente aprótico es dimetilformamida.

35

En algunas realizaciones, la reacción en la etapa **iva)** se realiza a una temperatura de aproximadamente -5 °C a aproximadamente 30 °C. En otras realizaciones, la reacción se realiza a una temperatura de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 10 °C.

En algunas realizaciones, el disolvente orgánico en la etapa **va)** anterior es un disolvente aprótico. En otras realizaciones, el disolvente aprótico es tetrahidrofurano.

En algunas realizaciones, la etapa **va**) se realiza en presencia de hidruro de sodio.

5 En algunas realizaciones, la reacción en la etapa **va**) se realiza a una temperatura de aproximadamente: 0 °C a aproximadamente 30 °C. En algunas realizaciones, la reacción se realiza a una temperatura de aproximadamente 5 °C a aproximadamente 25 °C. En otras realizaciones, la reacción se realiza a una temperatura de aproximadamente 10 °C a aproximadamente 20 °C.

10 En algunas realizaciones, la base fuerte de litio en la etapa **vi**) es *n*-butil-litio.

En algunas realizaciones, la reacción en la etapa **vi**) se realiza a una temperatura de aproximadamente -100 °C a aproximadamente -70 °C. En otras realizaciones, la reacción se realiza a una temperatura de aproximadamente -90 °C a aproximadamente -80 °C.

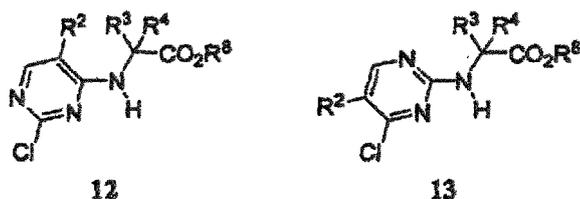
15 En algunas realizaciones, el disolvente orgánico en la etapa **vii**) anterior es un hidrocarburo halogenado. Los ejemplos de hidrocarburos halogenados incluyen diclorometano o dicloroetano. En algunas realizaciones, el hidrocarburo halogenado es diclorometano.

20 En algunas realizaciones, la reacción de esterificación en la etapa **vii**) se realiza a una temperatura de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 60 °C. En otras realizaciones, la reacción de esterificación en la etapa **vii**) se realiza a una temperatura de aproximadamente 10 °C a aproximadamente 40 °C. En otras realizaciones más, la reacción de esterificación en la etapa **vii**) se realiza a una temperatura de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 30 °C.

25 Algunas realizaciones descritas en el presente documento comprenden además la etapa de: **viii**a) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula **10**, en donde R⁸ es un -alquilo C₁₋₄ (por ejemplo, *terc*-butilo), con un compuesto de Fórmula **11**

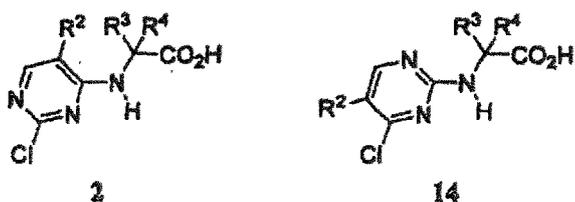


30 en presencia de una base orgánica y un disolvente orgánico para generar una mezcla que comprende un compuesto de Fórmula **12** y un compuesto de Fórmula **13**:



35 Algunas realizaciones descritas en el presente documento comprenden además las etapas de:

40 **ix**a) desproteger el compuesto de Fórmula **12** y el compuesto de Fórmula **13** en presencia de un ácido inorgánico para generar una mezcla que comprende el compuesto de Fórmula **2** y un compuesto de Fórmula **14**:

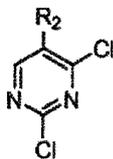


45 **xa**) hacer reaccionar la mezcla que comprende el compuesto de Fórmula **2** y el compuesto de Fórmula **14** con HCl en presencia de un disolvente orgánico para generar las sales clorhidrato del compuesto de Fórmula **2** y el compuesto de Fórmula **14**; y

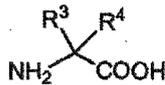
xia) recristalizar la mezcla de las sales clorhidrato del compuesto de Fórmula 2 y el compuesto de Fórmula 14 para generar la sal clorhidrato del compuesto de Fórmula 2.

Algunas realizaciones alternativas descritas en el presente documento comprenden además las etapas de:

- 5 **viiib)** hacer reaccionar un compuesto de Fórmula 11 con una sal ácida de un compuesto de Fórmula 15 en presencia de un disolvente y una base para generar el compuesto de Fórmula 2



11



15

- 10 y
ixb) hacer reaccionar el compuesto de Fórmula 2 con un ácido (por ejemplo, HCl) para generar la sal ácida (por ejemplo, clorhidrato) del compuesto de Fórmula 2.

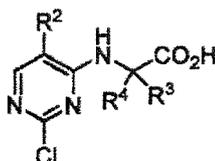
- 15 En algunas realizaciones descritas en el presente documento, la base de la etapa **viiib)** es una base inorgánica seleccionada entre fosfato tripotásico, hidrogenofosfato de dipotasio, carbonato dipotásico, carbonato disódico, fosfato trisódico, hidrógenofosfato disódico o cualquier combinación de los mismos.

En algunas realizaciones descritas en el presente documento, el disolvente de la etapa **viiib)** comprende agua.

- 20 En algunas realizaciones descritas en el presente documento, el disolvente de la etapa **viiib)** comprende además un alcohol seleccionado entre metanol, etanol, propanol, *iso*-propanol, butanol, *terc*-butanol o cualquier combinación de los mismos.

- 25 En algunas realizaciones descritas en el presente documento, la reacción de la etapa **viiib)** se realiza a una temperatura de aproximadamente 70 °C a aproximadamente 120 °C. En algunas realizaciones descritas en el presente documento, la reacción de la etapa **viiib)** se realiza a una temperatura de aproximadamente 80 °C a aproximadamente 100 °C.

- 30 También se describe en el presente documento un proceso para preparar una sal HCl de un compuesto de Fórmula 2

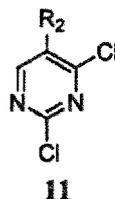
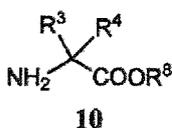


2

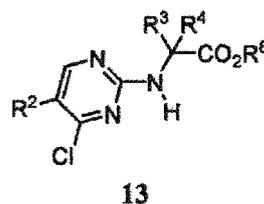
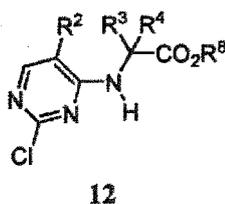
en donde

- 35 R² es -H o -F;
R³ es -grupo alifático C₁₋₄ opcionalmente sustituido con 1-5 apariciones de R⁵;
R⁴ es -alquilo C₁₋₂; o
40 R³ y R⁴ se toman juntos para formar un anillo saturado carbocíclico o heterocíclico de 3-7 elementos opcionalmente sustituido con 1-5 apariciones de R⁵;
cada R⁵ se selecciona independientemente entre halógeno, -OCH₃, -OH, -NO₂, -NH₂, -SH, -SCH₃, -NHCH₃, -CN o -grupo alifático C₁₋₂ no sustituido, o dos grupos R⁵, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo de ciclopropilo; que comprende:

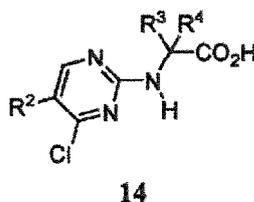
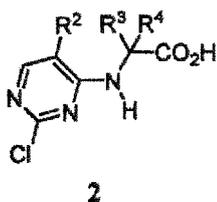
- 45 **viiia)** hacer reaccionar un compuesto de Fórmula 10, en donde R⁸ es un -alquilo C₁₋₄ (por ejemplo, *terc*-butilo), con un compuesto de Fórmula 11



en presencia de una base orgánica y un disolvente orgánico para generar una mezcla que comprende un compuesto de Fórmula 12 y un compuesto de Fórmula 13:



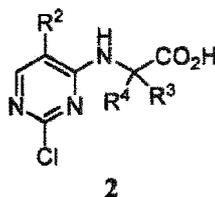
ix a) desproteger el compuesto de Fórmula 12 y el compuesto de Fórmula 13 en presencia de un ácido inorgánico para generar una mezcla que comprende el compuesto de Fórmula 2 y un compuesto de Fórmula 14:



xa) hacer reaccionar la mezcla que comprende el compuesto de Fórmula 2 y el compuesto de Fórmula 14 con HCl en presencia de un disolvente orgánico para generar las sales clorhidrato del compuesto de Fórmula 2 y el compuesto de Fórmula 14; y

xia) recristalizar la mezcla de las sales clorhidrato del compuesto de Fórmula 2 y el compuesto de Fórmula 14 para generar la sal clorhidrato del compuesto de Fórmula 2.

En el presente documento, también se describe un proceso para preparar una sal HCl de un compuesto de Fórmula 2



en donde

R² es -H o -F;

R³ es -grupo alifático C₁₋₄ opcionalmente sustituido con 1-5 apariciones de R⁵;

R⁴ es -alquilo C₁₋₂; o

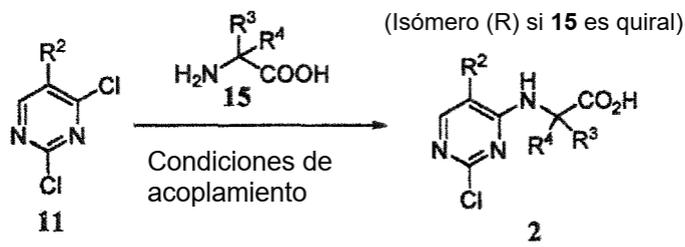
R³ y R⁴ se toman juntos para formar un anillo saturado carbocíclico o heterocíclico de 3-7 elementos opcionalmente sustituido con 1-5 apariciones de R⁵;

cada R⁵ se selecciona independientemente entre halógeno, -OCH₃, -OH, -NO₂, -NH₂, -SH,

-SCH₃, -NHCH₃, -CN o -grupo alifático C₁₋₂ no sustituido, o

dos grupos R⁵, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo de ciclopropilo; que comprende:

viii b) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula 11 con un compuesto de Fórmula 15 en condiciones de acoplamiento para generar un compuesto de Fórmula 2:



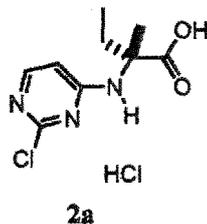
5 y **ixb)** hacer reaccionar el compuesto de Fórmula **2** con HCl para generar la sal clorhidrato del compuesto de Fórmula **2**.

10 En algunas realizaciones descritas en el presente documento, el compuesto de Fórmula **11** reacciona con el compuesto de Fórmula **15** en presencia de una base y un disolvente orgánico.

En otras realizaciones descritas en el presente documento, la base comprende un carbonato de un metal alcalinotérreo o un hidróxido de un metal alcalinotérreo. Por ejemplo, la base comprende carbonato de potasio.

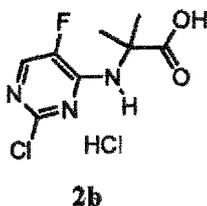
15 En otras realizaciones descritas en el presente documento, el disolvente comprende un alcohol (por ejemplo, metanol, etanol, propanol o cualquier combinación de los mismos).

En algunas realizaciones descritas en el presente documento, la sal HCl del compuesto de Fórmula **2** es un compuesto de Fórmula **2a**:



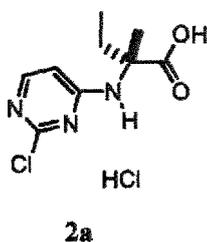
20 el compuesto de Fórmula **11** es 2,4-dicloropirimidina (**11a**), y el compuesto de Fórmula **15** es D-isovalina (**15a**).

25 En algunas realizaciones descritas en el presente documento, la sal HCl del compuesto de Fórmula **2** es un compuesto de Fórmula **2b**:



30 el compuesto de Fórmula **11** es 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina (**11b**), y el compuesto de Fórmula **15** es ácido 2-amino-2-metilpropanoico (**15b**).

También se describe en el presente documento un proceso para preparar un compuesto de Fórmula **2a**:



(HCl).

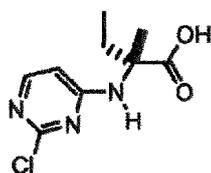
En algunas realizaciones descritas en el presente documento, la reacción en la etapa **xii)** se realiza entre aproximadamente 6 y aproximadamente 24 horas.

5 En algunas realizaciones descritas en el presente documento, el disolvente orgánico en la etapa **xiii)** es una mezcla de acetato de etilo y acetato de isopropilo descrita en el presente documento.

10 En algunas realizaciones descritas en el presente documento, los compuestos de Fórmula **2**, Fórmula **2a** y Fórmula **2b** también pueden ser otra forma de sal en lugar de la sal de HCl, incluyendo, pero sin limitación, una sal de HBr o una sal de sulfato.

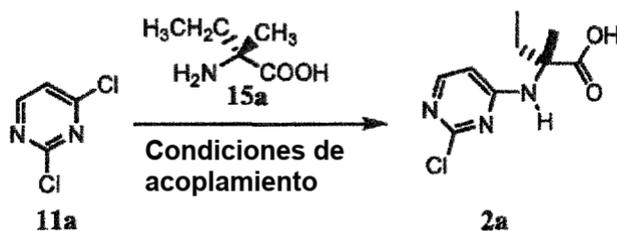
En otras realizaciones descritas en el presente documento, los compuestos de Fórmula **2**, Fórmula **2a** y Fórmula **2b** también pueden ser la forma de ácido carboxílico libre en lugar de una forma de sal.

15 También se describe en el presente documento un proceso para preparar un compuesto de Fórmula **2a**:



2a

20 que comprende:
hacer reaccionar 2,4-dicloropirimidina (**11a**) con D-isovalina (**15a**) en condiciones de acoplamiento para generar el compuesto de Fórmula (**2a**).

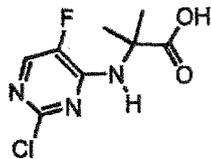


25 En algunas realizaciones descritas en el presente documento, el compuesto de Fórmula **11a** reacciona con el compuesto de Fórmula **15a** en presencia de una base y un disolvente orgánico.

30 En otras realizaciones descritas en el presente documento, la base comprende un carbonato de un metal alcalinotérreo o un hidróxido de un metal alcalinotérreo. Por ejemplo, la base comprende carbonato de potasio.

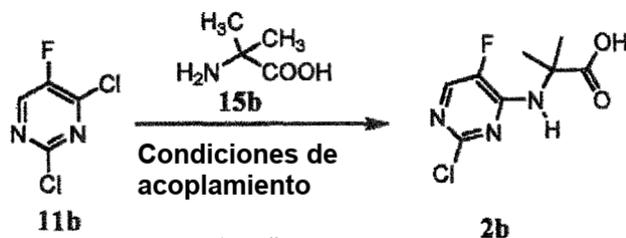
En otras realizaciones descritas en el presente documento, el disolvente comprende un alcohol (por ejemplo, metanol, etanol, propanol o cualquier combinación de los mismos).

35 En el presente documento, se describe además un proceso para preparar un compuesto de Fórmula **2b**:



2b

40 que comprende:
hacer reaccionar 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina (**11b**) con ácido 2-amino-2-metilpropanoico (**15b**) en condiciones de acoplamiento al compuesto de Fórmula (**2b**).

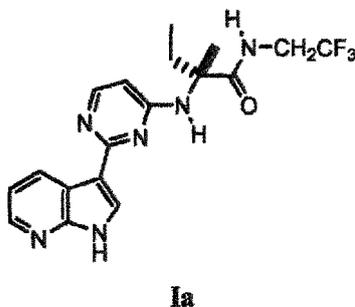


En algunas realizaciones descritas en el presente documento, el compuesto de Fórmula **11b** reacciona con el compuesto de Fórmula **15b** en presencia de una base y un disolvente orgánico

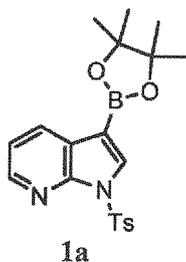
5 En otras realizaciones descritas en el presente documento, la base comprende un carbonato de un metal alcalinotérreo o un hidróxido de un metal alcalinotérreo. Por ejemplo, la base comprende carbonato de potasio.

10 En otras realizaciones descritas en el presente documento, el disolvente comprende un alcohol (por ejemplo, metanol, etanol, propanol o cualquier combinación de los mismos).

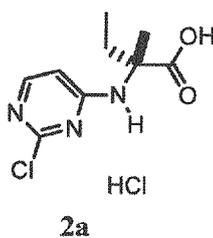
En algunas realizaciones de los procesos descritos en el presente documento, el compuesto de Fórmula **1** es:



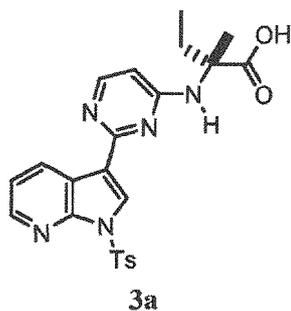
15 (R)-2-(2-(1H-pirrólo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)-2-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)butanamida (**1a**); el compuesto de Fórmula **1** es:



20 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-tosil-1R-pirrólo[2,3-b]piridina (**1a**); la sal HCl del compuesto de Fórmula **2** es:

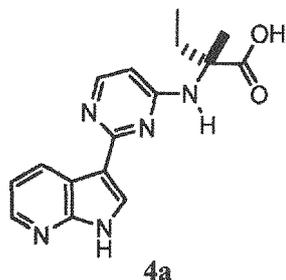


25 clorhidrato de ácido (R)-2-(2-cloropirimidin-4-ilamino)-2-metilbutanoico (**2a**); el compuesto de Fórmula **3** es:



ácido (R)-2-metil-2-(2-(1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)butanoico (**3a**); el compuesto de Fórmula **4** es:

5



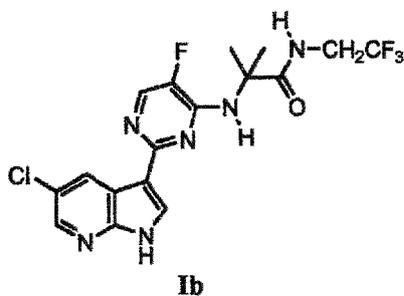
ácido (R)-2-(2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)-2-metilbutanoico (**4a**); y HNR^6R^7 es 2,2,2-trifluoroetilamina ($\text{CF}_3\text{CH}_2\text{NH}_2$).

10

En algunas realizaciones descritas en el presente documento, el compuesto de Fórmula **11** es 2,4-dicloropirimidina (**11a**) y el compuesto de Fórmula **15** es D-isovalina (**15a**).

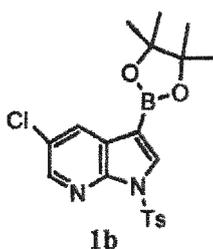
En otras realizaciones de los procesos anteriores descritos en el presente documento, la Fórmula **I** es:

15



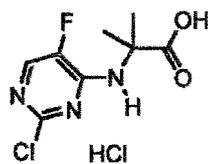
2-(2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-2-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)propanamida (**Ib**); el compuesto de Fórmula **1** es:

20



5-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (**1b**); la sal HCl del compuesto de Fórmula **2** es:

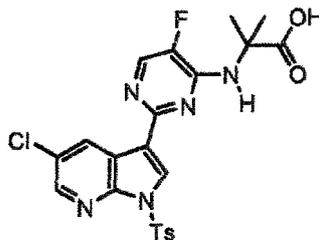
25



2b

clorhidrato de ácido 2-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-2-metilpropanoico (**2b**);
el compuesto de Fórmula 3 es:

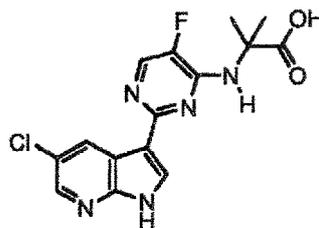
5



3b

ácido 2-(2-(5-cloro-1-tosil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-2-metilpropanoico (**3b**); el
compuesto de Fórmula 4 es:

10



4b

ácido 2-(2-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-2-metilpropanoico (**4b**); y HNR^6R^7 es 2,2,2-
trifluoroetilamina ($\text{CF}_3\text{CH}_2\text{NH}_2$).

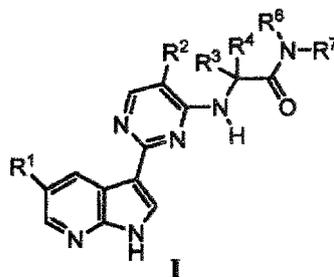
15

En algunas realizaciones descritas en el presente documento, el compuesto de fórmula **11** es 2,4-dicloro-5-
fluoropirimidina (**11b**) y el compuesto de fórmula **15** es ácido 2-amino-2-metilpropanoico (**15b**).

20

En algunas realizaciones descritas en el presente documento, la presente invención proporciona un proceso para
producir una sal farmacéuticamente aceptable de compuestos de Fórmulas **I**, **la** o **lb**, que comprende además la etapa
de preparar una sal de un compuesto de Fórmulas **I**, **la** o **lb**.

En el presente documento, se describe además un proceso para preparar un compuesto de Fórmula **I**:



25

en donde:

30

R^1 es -H, -Cl o -F

R^2 es -H o -F

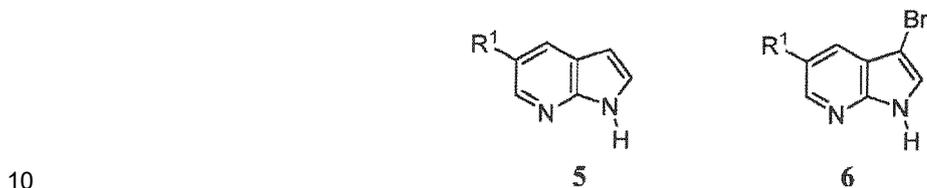
R^3 es -grupo alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido con 1-5 apariciones de R^5

R^4 es -alquilo C_{1-2} ; o

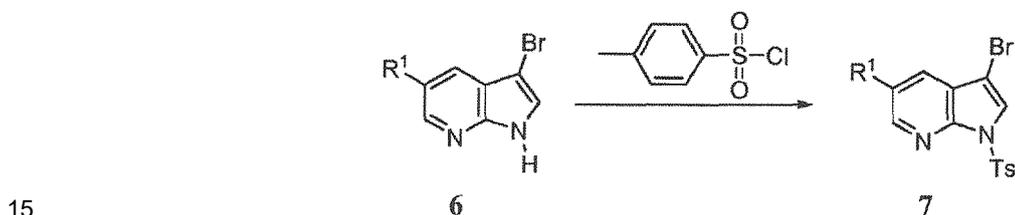
R^3 y R^4 se toman juntos para formar un anillo saturado carbocíclico o heterocíclico de 3-7 elementos opcionalmente

sustituido con 1-5 apariciones de R^5 ; cada R^5 se selecciona independientemente entre halógeno, $-OCH_3$, $-OH$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-SH$, $-SCH_3$, $-NHCH_3$, $-CN$ o -grupo alifático C_{1-2} no sustituido, o dos grupos R^5 , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo de ciclopropilo; R^6 es $-H$ o -alquilo C_{1-2} no sustituido; y R^7 es un $-CH_2CR_3$ o $-(CH_2)_2CR_3$ en donde cada R es independientemente $-H$ o $-F$; que comprende las etapas de:

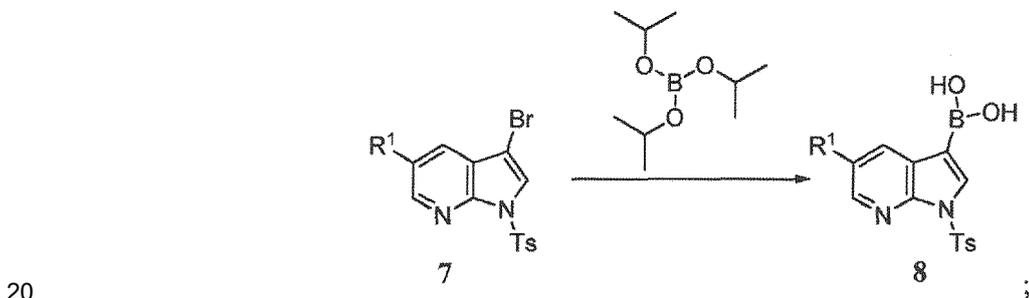
5 **iva)** hacer reaccionar un compuesto de Fórmula 5 con bromo (Br_2) en un disolvente orgánico para generar un compuesto de Fórmula 6:



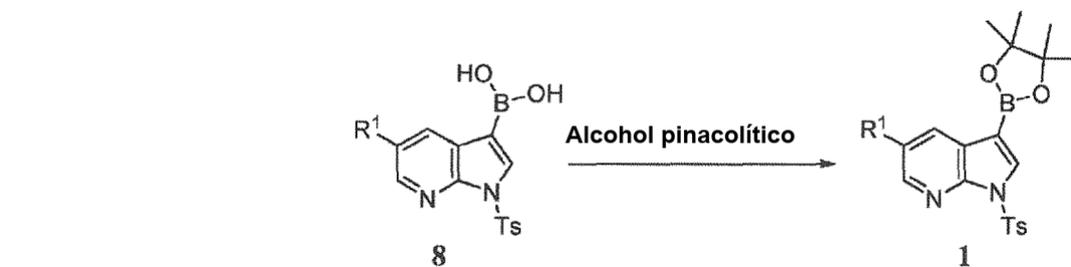
va) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula 6 en un disolvente orgánico con cloruro de *p*-toluenosulfonilo para generar un compuesto de Fórmula 7:



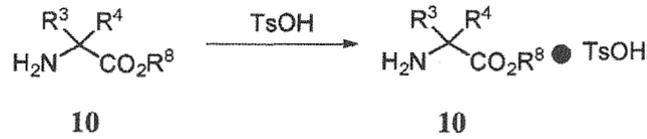
vi) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula 7 en un disolvente orgánico con borato de triisopropilo en presencia de una base de litio fuerte para generar un compuesto de Fórmula 8:



vii) esterificar el compuesto de Fórmula 8 con alcohol pinacolítico en un disolvente orgánico para generar un compuesto de Fórmula 1:



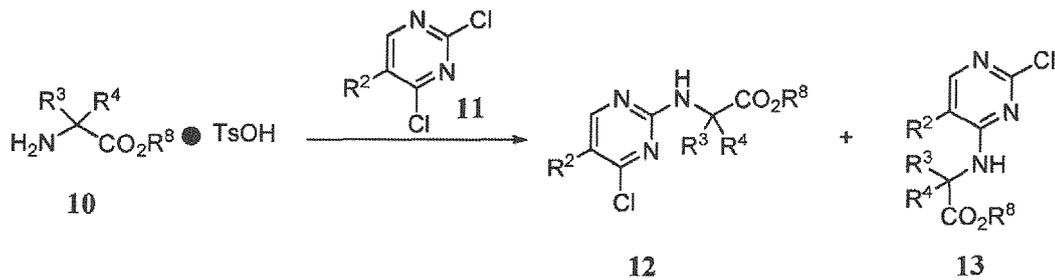
viii) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula 10, en donde R^8 es alquilo C_{1-4} , con una base inorgánica para generar una sal del compuesto de Fórmula 10:



(Isómero (R) si **10** es quiral)

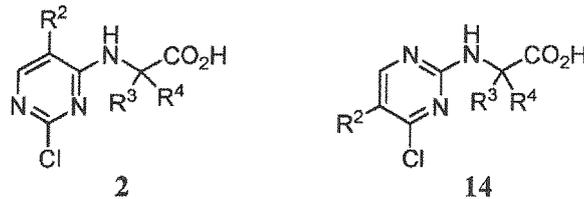
ixc) hacer reaccionar la sal del compuesto de Fórmula **10** con un compuesto de Fórmula **11** en presencia de una base orgánica y un disolvente orgánico para generar una mezcla de compuestos de Fórmulas **12** y **13**:

5



ixa) desproteger el compuesto de Fórmula **12** y el compuesto de Fórmula **13** con un ácido inorgánico en un disolvente orgánico para generar una mezcla que comprenda los compuestos **2** y **14**:

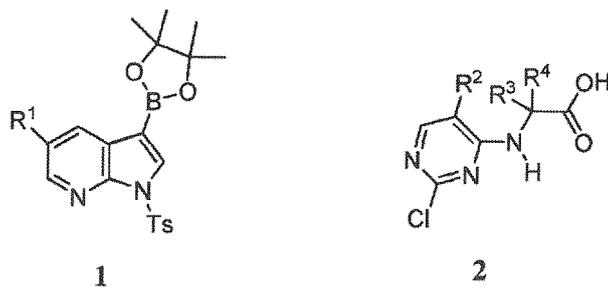
10



xia) recrystallizar la mezcla de compuestos que comprenden las Fórmulas **2** y **14** en un disolvente orgánico para generar un compuesto de Fórmula **2**;

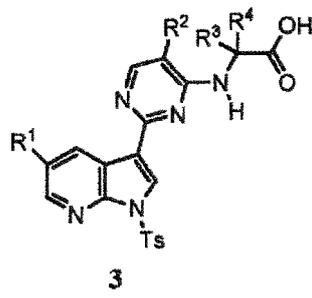
15

i) hacer reaccionar el compuesto de Fórmula **1** y la sal clorhidrato de un compuesto de Fórmula **2**

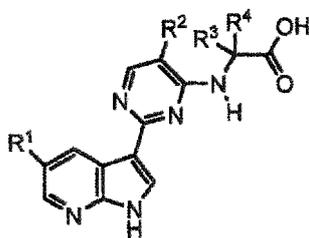


20

en presencia de agua, un disolvente orgánico, una base inorgánica y un catalizador de metal de transición para generar un compuesto de Fórmula **3**,



ii) desproteger el compuesto de Fórmula 3 en condiciones básicas para generar un compuesto de Fórmula 4



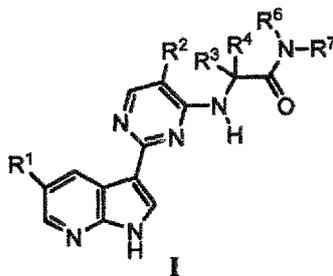
4

5

y
iii) hacer reaccionar el compuesto de Fórmula 4 con HNR^6R^7 en presencia de un agente de acoplamiento y un disolvente orgánico para generar el compuesto de Fórmula I.

10

También se describe en el presente documento un proceso para preparar un compuesto de Fórmula I:



I

15 en donde:

R^1 es -H, -Cl o -F

R^2 es -H o -F

R^3 es -grupo alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido con 1-5 apariciones de R^5

20

R^4 es -alquilo C_{1-2} ; o

R^3 y R^4 se toman juntos para formar un anillo saturado carbocíclico o heterocíclico de 3-7 elementos opcionalmente sustituido con 1-5 apariciones de R^5 ;

cada R^5 se selecciona independientemente entre halógeno, - OCH_3 , -OH, - NO_2 , - NH_2 , -SH, - SCH_3 , - NHCH_3 , -CN o

25

-grupo alifático C_{1-2} no sustituido, o

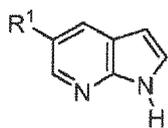
dos grupos R^5 , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo de ciclopropilo;

R^6 es -H o -alquilo C_{1-2} no sustituido; y

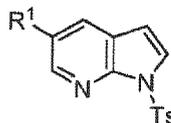
R^7 es un - CH_2CR_3 o - $(\text{CH}_2)_2\text{CR}_3$ en donde cada R es independientemente -H o -F; que comprende las etapas de:

30

ivb) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula 5 con cloruro de *p*-toluenosulfonilo en presencia de un disolvente orgánico para generar un compuesto de Fórmula 9:



5

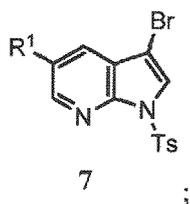


9

;

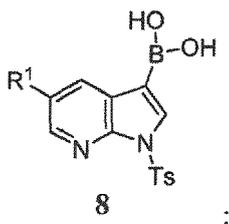
35

vb) hacer reaccionar el compuesto de Fórmula 9 con *N*-bromosuccinimida para generar un compuesto de Fórmula 7:



vi) hacer reaccionar el compuesto de Fórmula 7 con borato de triisopropilo, en presencia de un disolvente orgánico y una base de litio fuerte para generar un compuesto de Fórmula 8:

5



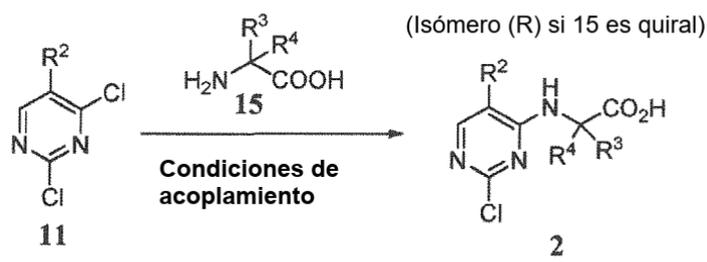
vii) esterificar el compuesto de Fórmula 8 con alcohol pinacólico en un disolvente orgánico para generar un compuesto de Fórmula 1

10



viii) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula 11 con un compuesto de Fórmula 15 en condiciones de acoplamiento para generar un compuesto de Fórmula 2:

15



ix) hacer reaccionar el compuesto de Fórmula 2 con HCl para generar la sal clorhidrato del compuesto de Fórmula 2;

20

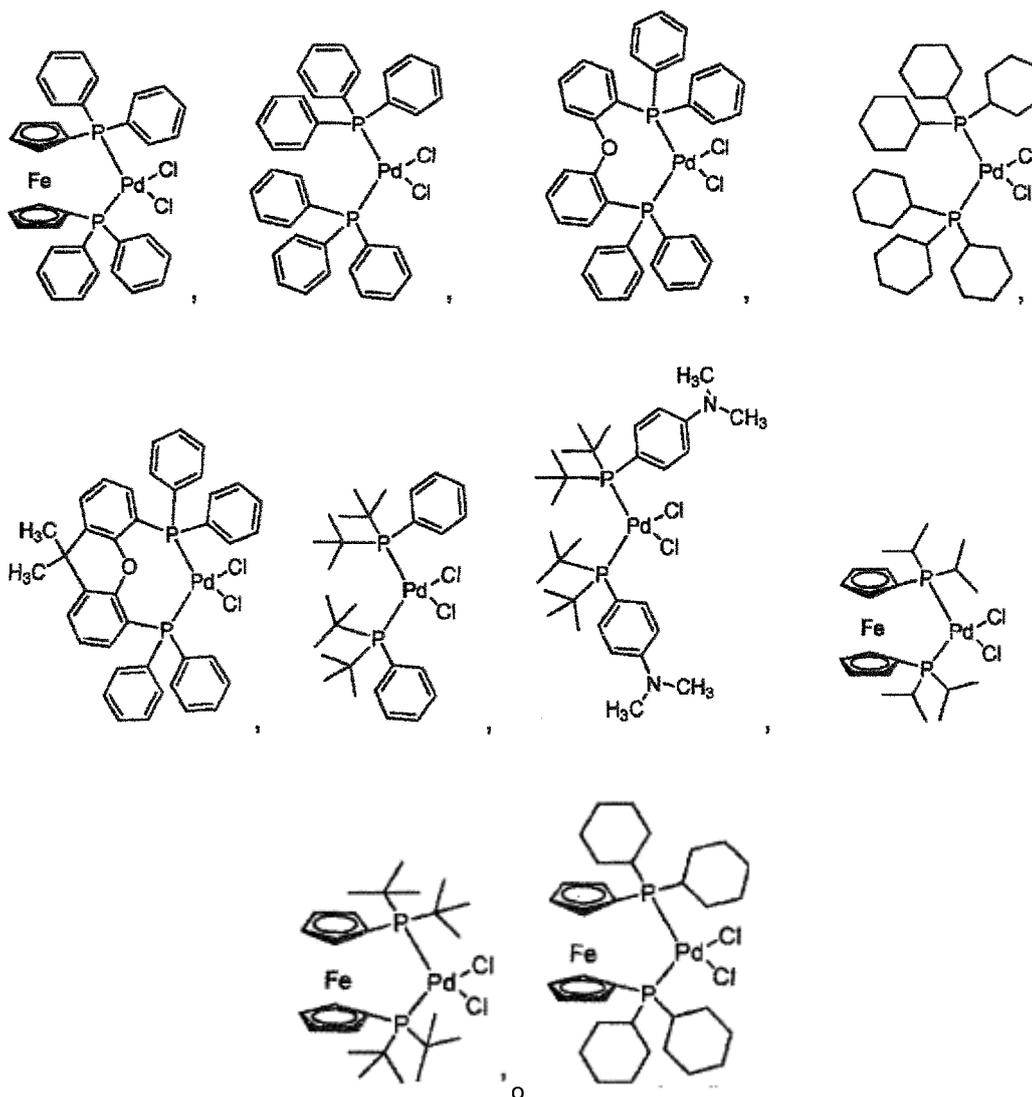
i) hacer reaccionar el compuesto de Fórmula 1 y la sal HCl del compuesto de Fórmula 2

En algunas realizaciones descritas en el presente documento, el catalizador de metal de transición en la etapa i) es un catalizador a base de paladio.

5 En otras realizaciones descritas en el presente documento, el catalizador a base de paladio es acetato de paladio (II), tetraquis(trifenilfosfin)paladio (0) o tris(dibencilideneacetona)dipaladio (0).

En otras realizaciones descritas más en el presente documento, el catalizador a base de paladio es acetato de paladio (II).

10 En algunas realizaciones descritas en el presente documento, el catalizador de paladio se selecciona entre



o cualquier combinación de los mismos.

15 En algunas realizaciones descritas en el presente documento, la reacción de la etapa i) se realiza en presencia de un ligando de fosfina.

20 En realizaciones adicionales descritas en el presente documento, el ligando de fosfina es un ligando de triarilfosfina o un ligando de trialquilfosfina.

En otras realizaciones adicionales descritas en el presente documento, el ligando triarilfosfina es trifenilfosfina.

25 En algunas realizaciones descritas en el presente documento, la reacción de la etapa i) se realiza a una temperatura entre aproximadamente 50 °C y aproximadamente 110 °C.

En otras realizaciones descritas en el presente documento, La reacción de la etapa i) se realiza a una temperatura entre aproximadamente 60 °C y aproximadamente 95 °C.

En otras realizaciones descritas más en el presente documento, la reacción de la etapa **i)** se realiza a una temperatura entre aproximadamente 70 °C y aproximadamente 80 °C.

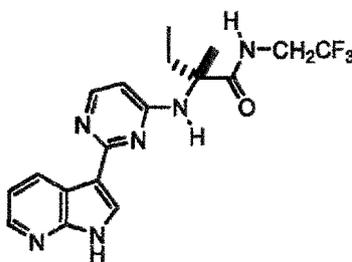
5 En algunas realizaciones descritas en el presente documento, la etapa **i)** se realiza con agitación. Por ejemplo, la reacción se realiza en un recipiente que contiene una barra de agitación que agita la mezcla de reacción.

En algunas realizaciones descritas en el presente documento, la reacción de la etapa **i)** ocurre en aproximadamente 17 horas.

10 En algunas realizaciones descritas en el presente documento, la reacción se completa en aproximadamente un 86 % en aproximadamente 5 horas.

15 En otras realizaciones descritas en el presente documento, la reacción se completa en aproximadamente un 99 % en aproximadamente 17 horas.

En el presente documento, se describe además un proceso para preparar (R)-2-(2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin--4-ilamino)-2-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)butanamida de Fórmula **1a**:

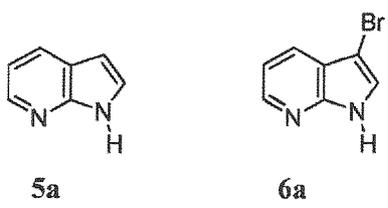


1a ;

20

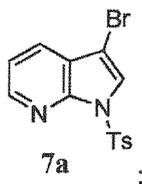
que comprende las etapas de:

25 **iva)** hacer reaccionar 1H-pirrolo[2,3-b]piridina (**5a**) con bromo (Br₂) en presencia de un disolvente orgánico para generar 3-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (**6a**)



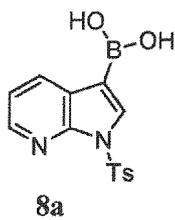
30

va) hacer reaccionar 3-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (**6a**) en un disolvente orgánico con cloruro de *p*-toluenosulfonilo para generar 3-bromo-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (**7a**)



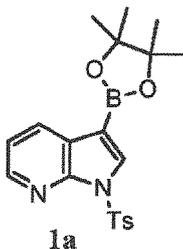
35

vi) hacer reaccionar 3-bromo-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (**7a**) con borato de triisopropilo en presencia de una base de litio fuerte en un disolvente orgánico para generar ácido 1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilborónico (**8a**)



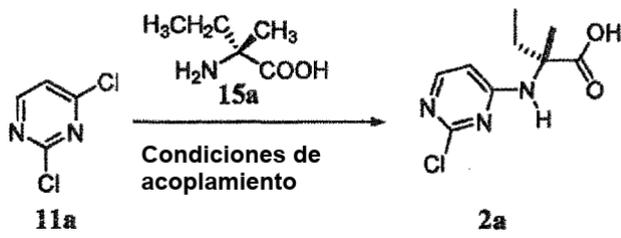
vii) esterificar ácido 1-tosil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilborónico (**8a**) con alcohol pinacolítico en un disolvente orgánico para generar 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-tosil-1H-pirrol[2,3-b]piridina (**1a**):

5



viii b) hacer reaccionar 2,4-dicloropirimidina (**11a**) con una sal clorhidrato de D-isovalina (**15a**) en condición de acoplamiento para generar un compuesto de Fórmula **2a**

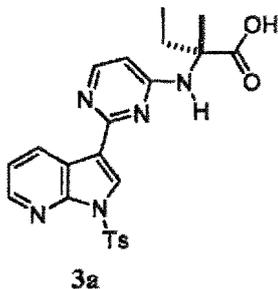
10



ix b) hacer reaccionar el compuesto de Fórmula **2a** con HCl para generar la sal clorhidrato del compuesto de Fórmula **2a**;

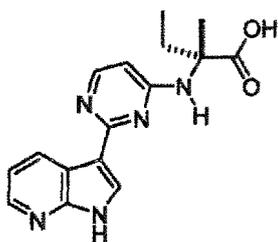
15

i) hacer reaccionar el compuesto de Fórmula **1a** con el compuesto de Fórmula **2a** con, en presencia de agua, un disolvente orgánico, una base inorgánica y un catalizador de metal de transición para generar un compuesto de Fórmula **3a**,



20

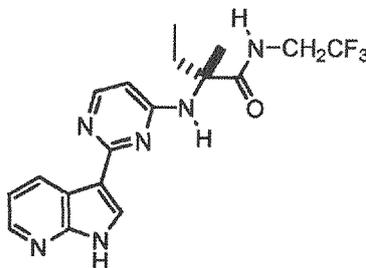
ii) desproteger el compuesto de Fórmula **3a** en condiciones básicas para generar un compuesto de Fórmula **4a**



4a ;

5 y
 iii) hacer reaccionar el compuesto de Fórmula 4a con 2,2,2-trifluoroetilamina en presencia de un agente de acoplamiento y un disolvente orgánico para generar el compuesto de Fórmula Ia.

También se describe en el presente documento un proceso para preparar (R)-2-(2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)-2-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)butanamida de Fórmula Ia:

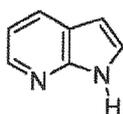


Ia ;

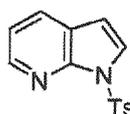
10

que comprende las etapas de:

15 **ivb)** hacer reaccionar 1H-pirrol[2,3-b]piridina (5a) con cloruro de *p*-toluenosulfonilo en presencia de un disolvente orgánico para generar 1-tosil-1H-pirrol[2,3-b]piridina (9a)

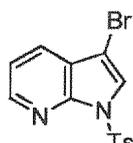


5a



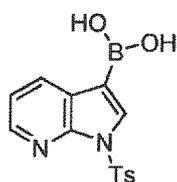
9a

20 **vb)** hacer reaccionar 1-tosil-1H-pirrol[2,3-b]piridina (9a) en un disolvente orgánico con *N*-bromosuccinimida para generar 3-bromo-1-tosil-1H-pirrol[2,3-b]piridina (7a)



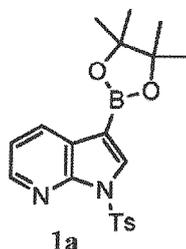
7a ;

25 **vi)** hacer reaccionar 3-bromo-1-tosil-1H-pirrol[2,3-b]piridina (7a) con borato de triisopropilo en presencia de una base de litio fuerte en un disolvente orgánico para generar ácido 1-tosil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilborónico (8a)



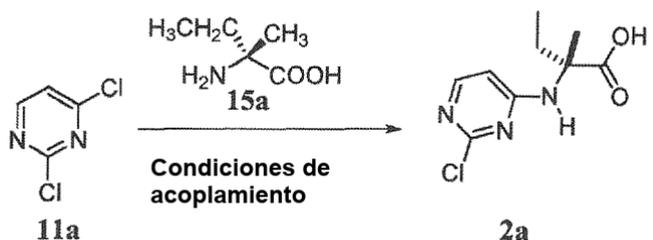
8a ;

vii) esterificar ácido 1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilborónico (**8a**) con alcohol pinacolítico en un disolvente orgánico para generar 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (**1a**):



5

viii) hacer reaccionar 2,4-dicloropirimidina (**11a**) con una sal clorhidrato de D-isovalina (**15a**) en condición de acoplamiento para generar un compuesto de Fórmula **2a**

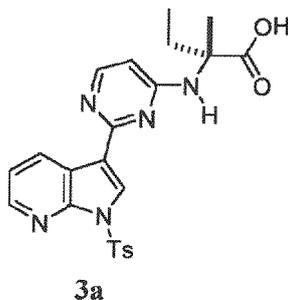


10

ix) hacer reaccionar el compuesto de Fórmula **2a** con HCl para generar la sal clorhidrato del compuesto de Fórmula **2a**;

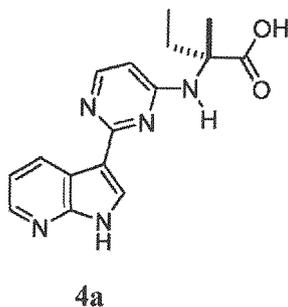
15

i) hacer reaccionar el compuesto de Fórmula **1a** con el compuesto de Fórmula **2a** con, en presencia de agua, un disolvente orgánico, una base inorgánica y un catalizador de metal de transición para generar un compuesto de Fórmula **3a**,



20

ii) desproteger el compuesto de Fórmula **3a** en condiciones básicas para generar un compuesto de Fórmula **4a**



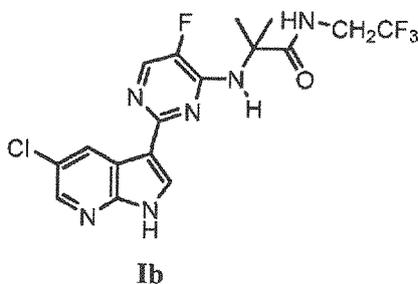
25

y
iii) hacer reaccionar el compuesto de Fórmula **4a** con 2,2,2-trifluoroetilamina en presencia de un agente de

acoplamiento y un disolvente orgánico para generar el compuesto de Fórmula **1a**.

La presente invención proporciona un proceso para preparar (2-(2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoro-

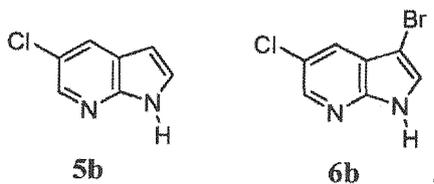
5 pirimidin-4-ilamino)-2-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)propanamida de Fórmula **1b**:



que comprende las etapas de:

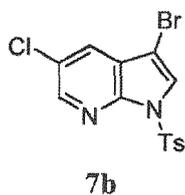
10

iva) hacer reaccionar 5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (**5b**) con bromo (Br_2) en un disolvente orgánico para generar 5-cloro-3-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (**6b**)



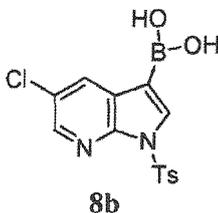
15

va) hacer reaccionar 5-cloro-3-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (**6b**) en un disolvente orgánico con cloruro de *p*-toluenosulfonilo para generar 5-cloro-3-bromo-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (**7b**)



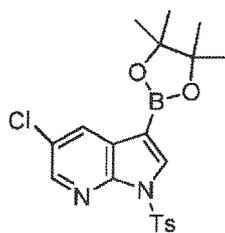
20

vi) hacer reaccionar 5-cloro-3-bromo-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (**7b**) con borato de triisopropilo en presencia de una base de litio fuerte en un disolvente orgánico para generar ácido 5-cloro-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilborónico (**8b**)



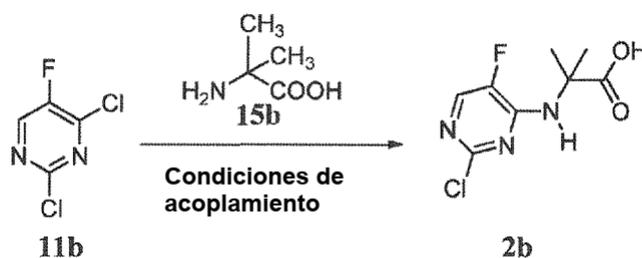
25

vii) esterificar ácido 1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilborónico (**8b**) con alcohol pinacolítico en un disolvente orgánico para generar 5-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (**1b**):

**1b**

viii b) hacer reaccionar 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina (**11b**) con ácido 2-amino-2-metilpropanoico (**15b**) en condiciones de acoplamiento para generar (**2b**)

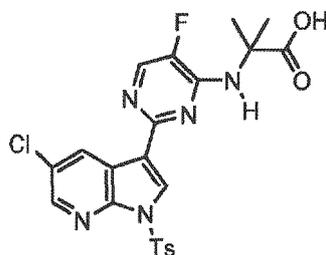
5



ix b) hacer reaccionar el compuesto de Fórmula **2b** con HCl para generar la sal clorhidrato del compuesto de Fórmula **2b**;

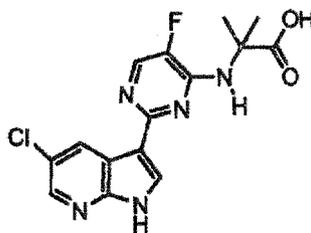
10

i) hacer reaccionar el compuesto de Fórmula (**2b**) con el compuesto de Fórmula (**1b**) en presencia de agua, un disolvente orgánico, una base inorgánica y un catalizador metal de transición para generar un compuesto de Fórmula **3b**,

**3b**

15

ii) desproteger el compuesto de Fórmula **3b** en condiciones básicas para generar un compuesto de Fórmula **4b**

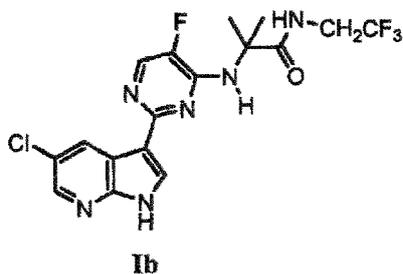
**4b**

20

iii) hacer reaccionar el compuesto de Fórmula **4b** con $\text{CF}_3(\text{CH}_2)\text{NH}_2$, en presencia de un agente de acoplamiento y un disolvente orgánico para generar el compuesto de Fórmula **1b**.

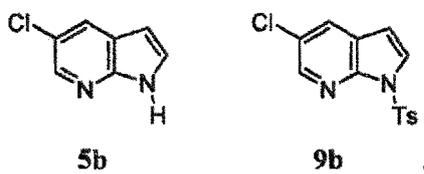
25

También se describe en el presente documento un proceso para preparar (2-(2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-2-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)propanamida de Fórmula **1b**:

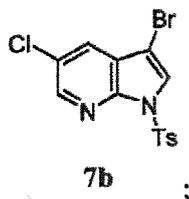


que comprende las etapas de:

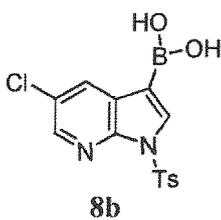
- 5 **ivb)** hacer reaccionar 5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (**5b**) con cloruro de *p*-toluenosulfonilo en un disolvente orgánico para generar 5-cloro-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (**9b**)



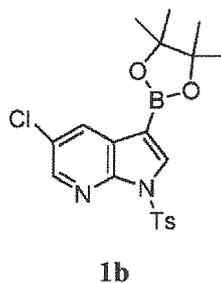
- 10 **vb)** hacer reaccionar 5-cloro-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (**9b**) en un disolvente orgánico con *N*-bromosuccinimida para generar 5-cloro-3-bromo-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (**7b**)



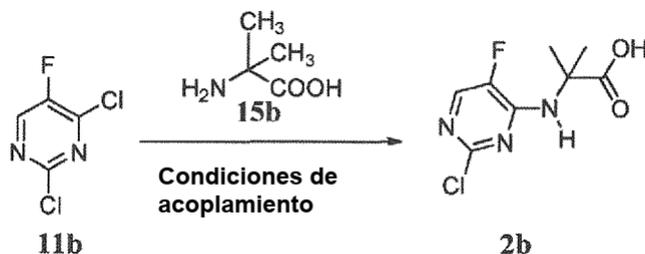
- 15 **vi)** hacer reaccionar 5-cloro-3-bromo-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (**7b**) con borato de triisopropilo en presencia de una base de litio fuerte en un disolvente orgánico para generar ácido 5-cloro-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilborónico (**8b**)



- 20 **vii)** esterificar ácido 1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilborónico (**8b**) con alcohol pinacolítico en un disolvente orgánico para generar 5-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (**1b**):

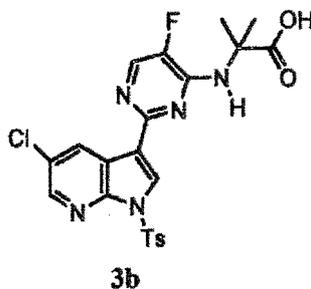


- 25 **viii)** hacer reaccionar 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina (**11b**) con ácido 2-amino-2-metilpropanoico (**15b**) en condiciones de acoplamiento para generar (**2b**)

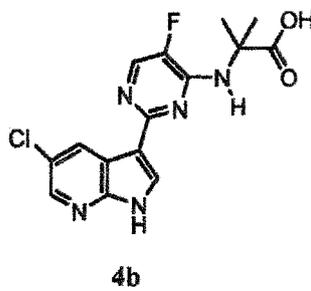


5 **ixb)** hacer reaccionar el compuesto de Fórmula **2b** con HCl para generar la sal clorhidrato del compuesto de Fórmula **2b**;

10 **i)** hacer reaccionar el compuesto de Fórmula (**2b**) con el compuesto de Fórmula (**1b**) en presencia de agua, un disolvente orgánico, una base inorgánica y un catalizador metal de transición para generar un compuesto de Fórmula **3b**,

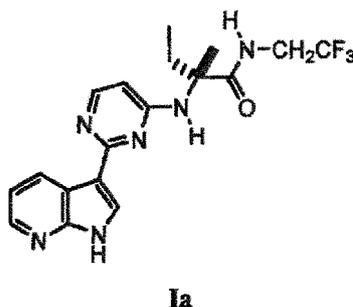


15 **ii)** desproteger el compuesto de Fórmula **3b** en condiciones básicas para generar un compuesto de Fórmula **4b**

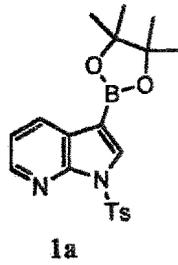


20 **iii)** hacer reaccionar el compuesto de Fórmula **4b** con $\text{CF}_3(\text{CH}_2)\text{NH}_2$, en presencia de un agente de acoplamiento y un disolvente orgánico para generar el compuesto de Fórmula **1b**.

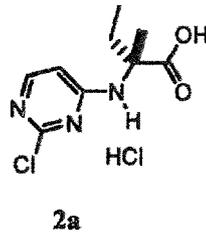
En algunas realizaciones de los procesos descritos en el presente documento, el compuesto de Fórmula **I** es:



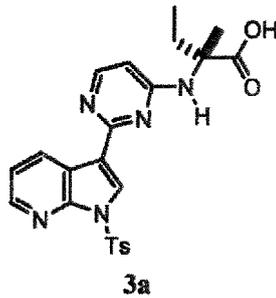
25 **(R)-2-(2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin4-ilamino)-2-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)butanamida (1a);**
la Fórmula **1** es:



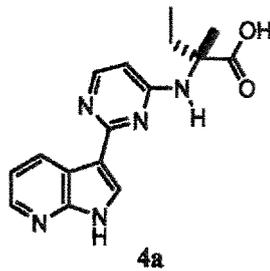
5 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-tosil-1H-pirrol[2,3-b]piridina (**1a**);
la sal HCl de Fórmula 2 es:



10 clorhidrato de ácido (R)-2-(2-cloropirimidin-4-ilamino)-2-metilbutanoico (**2a**);
la Fórmula 3 es:

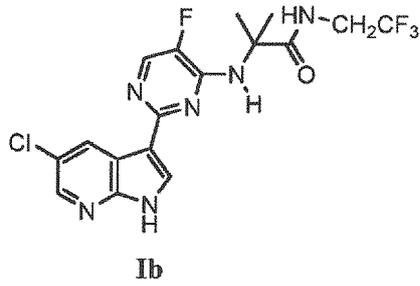


15 ácido (R)-2-metil-2-(2-(1-tosil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)butanoico (**3a**);
la Fórmula 4 es:



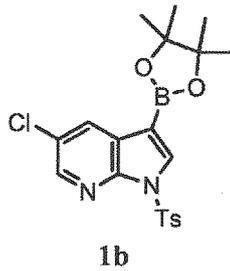
20 ácido (R)-2-(2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)-2-metilbutanoico (**4a**); y
HNR⁶R⁷ es 2,2,2-trifluoroetilamina (CF₃CH₂NH₂).

En otras realizaciones de los procesos anteriores descritos en el presente documento, el compuesto de Fórmula I es:



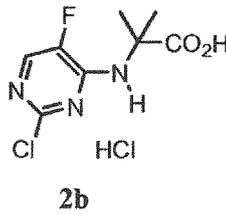
2-(2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-2-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)propanamida (**1b**);
la Formula 1 es:

5



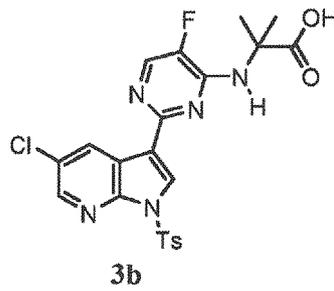
5-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (**1b**);
la sal HCl de Fórmula 2 es:

10



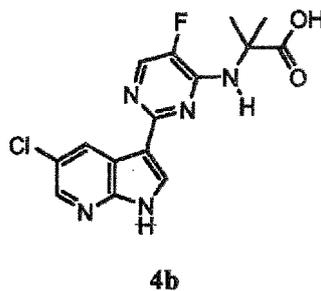
clorhidrato de ácido 2-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-2-metilpropanoico (**2b**);
la Formula 3 es:

15



ácido 2-(2-(5-cloro-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-2-metilpropanoico (**3b**);
la Formula 4 es:

20



ácido 2-(2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-2-metilpropanoico (**4b**); y HNR^6R^7 es 2,2,2-trifluoroetilamina ($\text{CF}_3\text{CH}_2\text{NH}_2$).

5 En algunas realizaciones descritas en el presente documento, el disolvente orgánico en la etapa **i**) es un disolvente aprótico.

En otras realizaciones descritas en el presente documento, el disolvente aprótico es acetonitrilo, tolueno, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, acetona o *tert*-butiléter metílico.

10 En otra realización descrita más en el presente documento, el disolvente aprótico es acetonitrilo.

En algunas realizaciones descritas en el presente documento, el disolvente orgánico en la etapa **i**) es un disolvente prótico

15 En otras realizaciones descritas en el presente documento, el disolvente prótico es etanol, metanol o isopropanol.

En otras realizaciones descritas más en el presente documento, el disolvente prótico es etanol o isopropanol.

20 En algunas realizaciones descritas en el presente documento, la base en la etapa **i**) es una base inorgánica.

En otras realizaciones descritas en el presente documento, la base inorgánica es fosfato tripotásico, hidrogenofosfato de dipotasio, carbonato dipotásico, carbonato disódico, fosfato trisódico o hidrógenofosfato disódico.

25 En otras realizaciones descritas más en el presente documento, la base inorgánica es fosfato tripotásico, hidrogenofosfato de dipotasio, fosfato trisódico o hidrógenofosfato disódico.

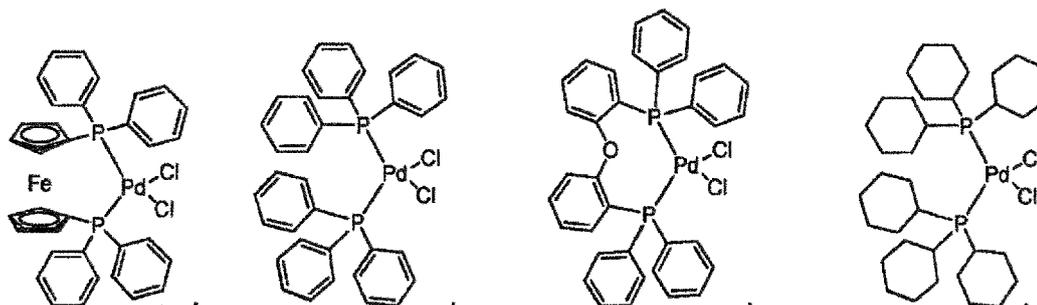
En realizaciones adicionales descritas en el presente documento, la base inorgánica es fosfato tripotásico.

30 En algunas realizaciones descritas en el presente documento, el catalizador de metal de transición en la etapa **i**) es un catalizador a base de paladio.

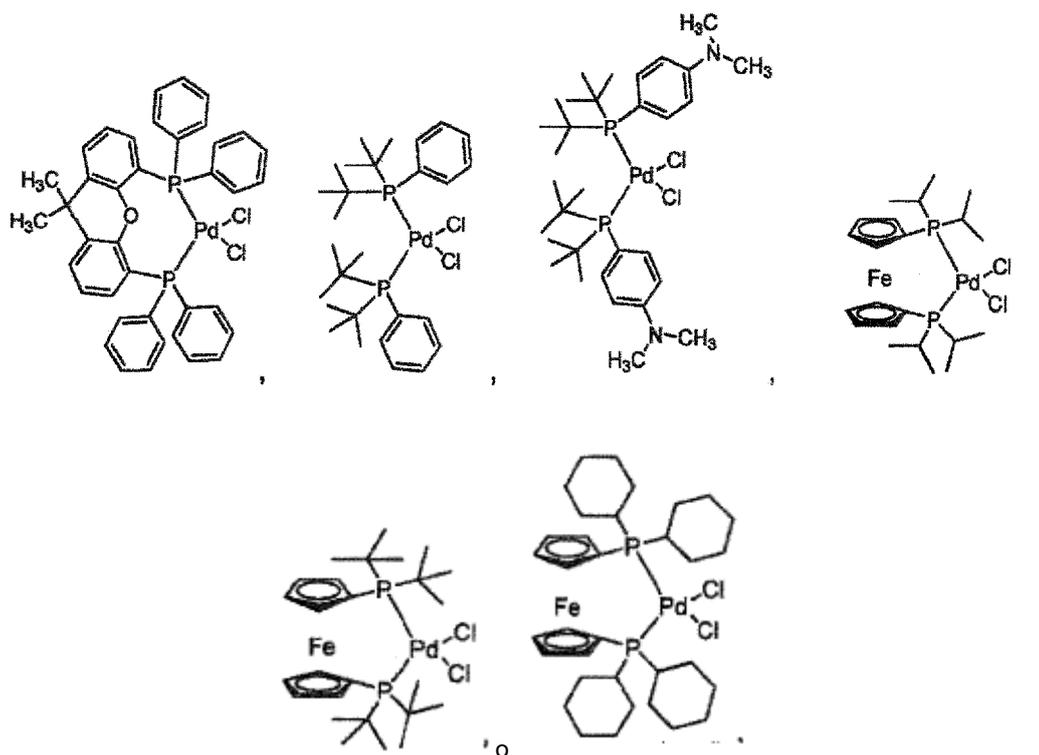
En otras realizaciones descritas en el presente documento, el catalizador a base de paladio es acetato de paladio (II), tetraquis(trifenilfosfin)paladio (0) o tris(dibencilideneacetona)dipaladio (0).

35 En otras realizaciones descritas más en el presente documento, el catalizador a base de paladio es acetato de paladio (II).

En algunas realizaciones descritas en el presente documento, el catalizador de paladio se selecciona entre



40



o cualquier combinación de los mismos.

- 5 En algunas realizaciones descritas en el presente documento, la reacción de la etapa i) se realiza en presencia de un ligando de fosfina.

En otras realizaciones descritas en el presente documento, el ligando de fosfina es un ligando de triarilfosfina o un ligando de trialquifosfina.

- 10 En otras realizaciones descritas más en el presente documento, el ligando de fosfina ligando triarilfosfina es trifenilfosfina.

- 15 En algunas realizaciones descritas en el presente documento, la reacción de la etapa i) se realiza entre aproximadamente 50 °C y aproximadamente 110 °C.

En otras realizaciones descritas en el presente documento, la reacción de la etapa i) se realiza entre aproximadamente 60 °C y aproximadamente 95 °C.

- 20 En otras realizaciones descritas más en el presente documento, la reacción de la etapa i) se realiza entre aproximadamente 70 °C y aproximadamente 80 °C.

En algunas realizaciones descritas en el presente documento, la etapa i) se lleva a cabo con agitación.

- 25 En algunas realizaciones descritas en el presente documento, la reacción de la etapa i) ocurre en aproximadamente 17 horas.

En algunas realizaciones descritas en el presente documento, la reacción se completa en aproximadamente un 86 % en aproximadamente 5 horas.

- 30 En otras realizaciones descritas en el presente documento, la reacción se completa en aproximadamente un 99 % en aproximadamente 17 horas.

- 35 En algunas realizaciones descritas en el presente documento, una base de hidróxido de metal alcalino está presente en la etapa iii).

En otras realizaciones descritas en el presente documento, la base de hidróxido de metal alcalino se selecciona entre hidróxido sódico o hidróxido potásico.

- 40 En otras realizaciones descritas más en el presente documento, la base de hidróxido de metal alcalino es hidróxido

potásico.

En algunas realizaciones descritas en el presente documento, la base de hidróxido de metal alcalino es de aproximadamente 2 N a aproximadamente 4 N.

5 En otras realizaciones descritas en el presente documento, la base de hidróxido de metal alcalino es aproximadamente 4 N.

10 En algunas realizaciones descritas en el presente documento, la concentración de hidróxido de potasio es de aproximadamente 2N a aproximadamente 4N.

En otras realizaciones descritas en el presente documento, la concentración de hidróxido de potasio es de aproximadamente 4 N.

15 En algunas realizaciones descritas en el presente documento, la reacción de desprotección en la etapa iii) se realiza entre aproximadamente 60 °C y aproximadamente 110 °C. En otras realizaciones descritas en el presente documento, la reacción de desprotección se realiza entre aproximadamente 65 °C y aproximadamente 95 °C.

20 En otras realizaciones descritas más en el presente documento, la reacción de desprotección se realiza entre aproximadamente 70 °C y aproximadamente 80 °C.

En otras realizaciones descritas más en el presente documento, el agente de acoplamiento de la etapa iii) es anhídrido propilfosfónico.

25 En algunas realizaciones descritas en el presente documento, el disolvente orgánico de la etapa iii) es un hidrocarburo halogenado o THF sustituido con alquilo (por ejemplo, 2-MeTHF).

En otras realizaciones descritas en el presente documento, el hidrocarburo halogenado es diclorometano o dicloroetano.

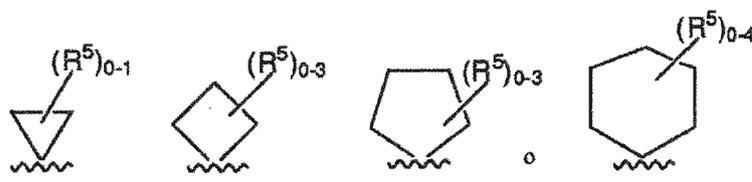
30 En algunas realizaciones descritas en el presente documento, la etapa i) incluye una etapa adicional de adición de catalizador y compuesto de Fórmula 1 después de que la reacción haya tenido lugar durante aproximadamente 5 horas.

35 En algunas realizaciones descritas en el presente documento, la etapa i) incluye una etapa adicional de adición de catalizador y compuesto de Fórmula 1 una vez que la reacción de acoplamiento se haya completado en aproximadamente un 86 %.

40 En algunas realizaciones descritas en el presente documento, los compuestos de Fórmula 2, Fórmula 2a y Fórmula 2b también pueden ser otra forma de sal en lugar de la sal de HCl, incluyendo, pero sin limitación, una sal de HBr o una sal de sulfato.

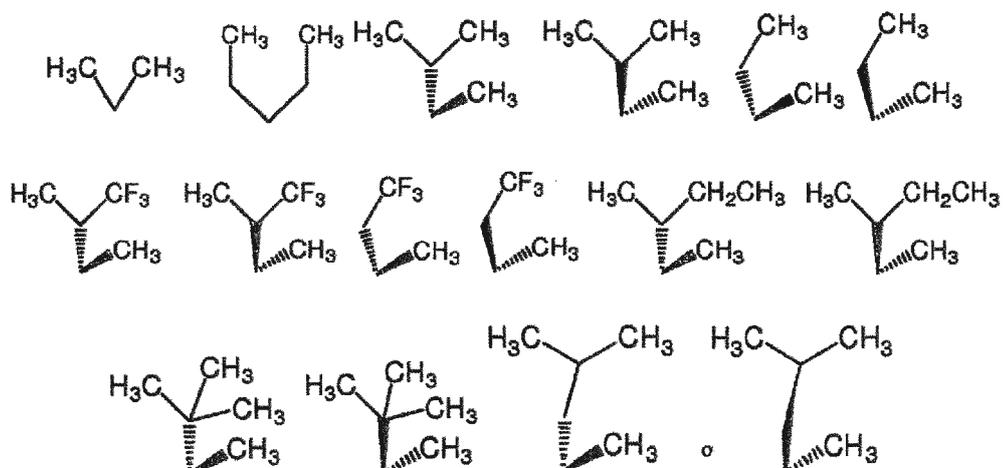
En otras realizaciones descritas en el presente documento, los compuestos de Fórmula 2, Las Fórmula 2a y Fórmula 2b también pueden ser la forma de ácido carboxílico libre en lugar de una forma de sal.

45 En otras realizaciones descritas en el presente documento, en un compuesto de cualquier Fórmula 1, 2, 3 o 4, R³ y R⁴ se toman juntos para formar un anillo seleccionado entre:

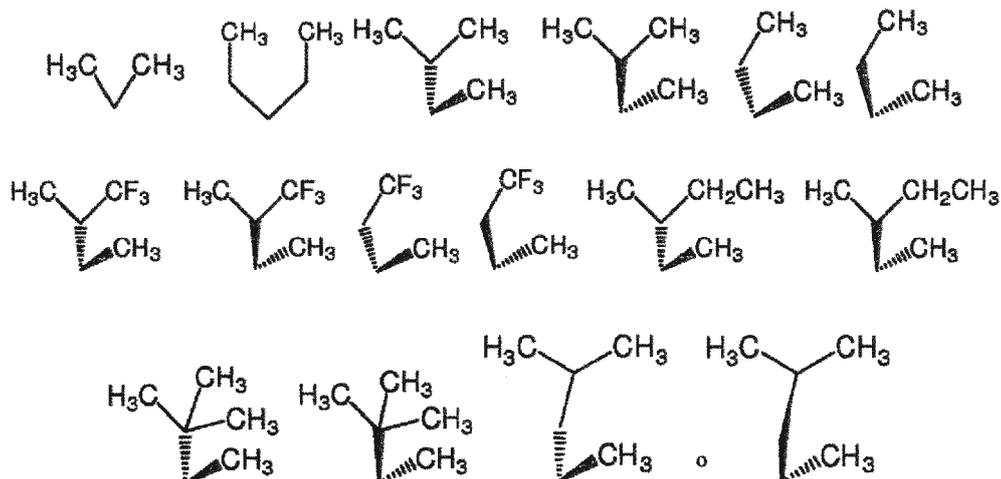


50 en donde uno o más átomos de carbono en dicho anillo están reemplazados opcional e independientemente por N, O o S.

55 En otra realización descrita en el presente documento, en un compuesto de cualquier Fórmula 1, 2, 3 o 4, R³ y R⁴ son:

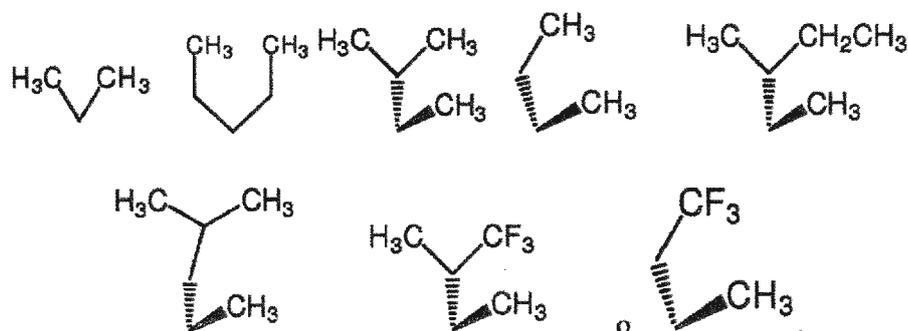


En una realización adicional descrita en el presente documento, R³ y R⁴ son:



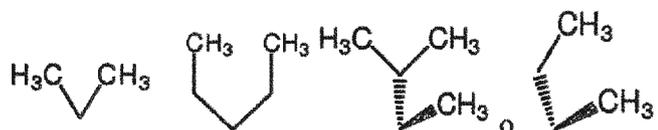
5

En una realización adicional más descrita en el presente documento, R³ y R⁴ son:



10

En una realización adicional más descrita en el presente documento, R³ y R⁴ son:



III. PROCESOS Y PRODUCTOS INTERMEDIOS

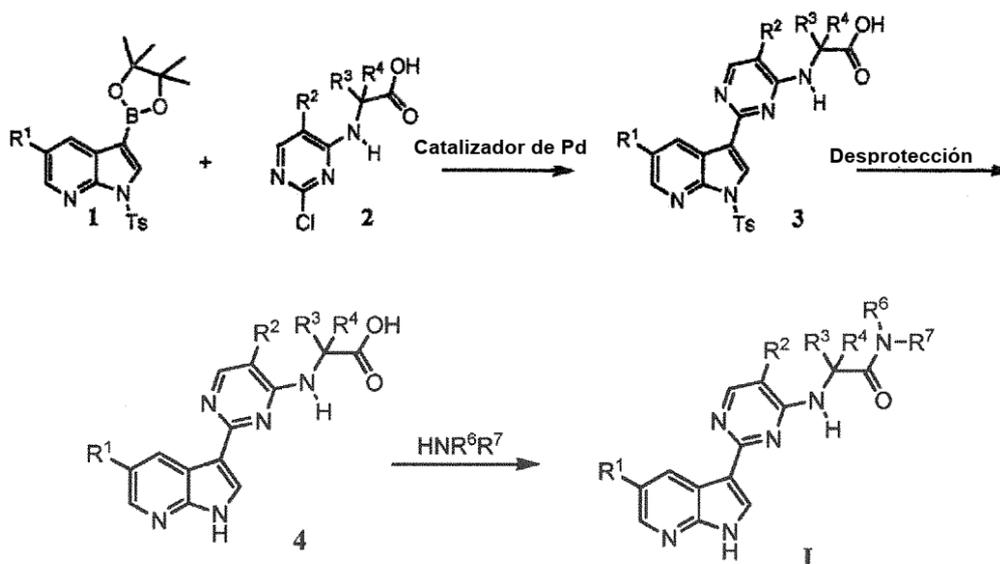
Las definiciones siguientes describen términos y abreviaturas usadas en el presente documento:

Ac	acetilo
Bu	butilo
Et	etilo
Ph	fenilo
Me	metilo
THF	tetrahidrofurano
DCM	diclorometano
CH ₂ Cl ₂	diclorometano
EtOAc	acetato de etilo
CH ₃ CN	acetonitrilo
EtOH	etanol
MeOH	metanol
MTBE	<i>tert</i> -butiléter metílico
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMA	<i>N,N</i> -dimetilacetamida
DMSO	dimetilsulfóxido
HOAc	ácido acético
TFA	ácido trifluoroacético
Et ₃ N	triethylamina
DIPEA	diisopropiletilamina
DIEA	diisopropiletilamina
K ₂ CO ₃	carbonato dipotásico
Na ₂ CO ₃	carbonato disódico
NaOH	hidróxido sódico
K ₃ PO ₄	fosfato tripotásico
HPLC (<i>High Performance Liquid Chromatography</i>)	cromatografía líquida de alto rendimiento
h	horas
atm	atmósferas
ta o TA	temperatura ambiente
HCl	ácido clorhídrico
HBr	ácido bromhídrico
H ₂ O	agua
NaOAc	acetato sódico
H ₂ SO ₄	ácido sulfúrico
N ₂	nitrógeno gaseoso
H ₂	hidrógeno gaseoso
Br ₂	bromo
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -butillitio
Pd(OAc) ₂	acetato de paladio (II)
PPh ₃	trifenilfosfina
rpm	revoluciones por minuto
Equiv.	equivalentes
Ts	tosilo
IPA	alcohol isopropílico

5 Como se usa en el presente documento, otras abreviaturas, símbolos y convenciones coinciden con aquellos usados en la literatura científica contemporánea. Véase, por ejemplo, Janet S. Dodd, ed., "The ACS Style Guide: A Manual for Authors and Editors", 2ª Ed., Washington, D. C.: American Chemical Society, 1997.

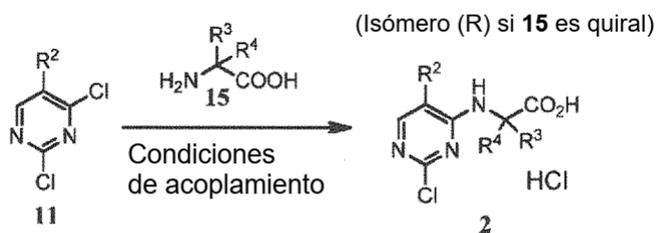
10 En una realización, se describe un proceso y productos intermedios para preparar un compuesto de Fórmula I como se describe en el Esquema I.

Esquema I:

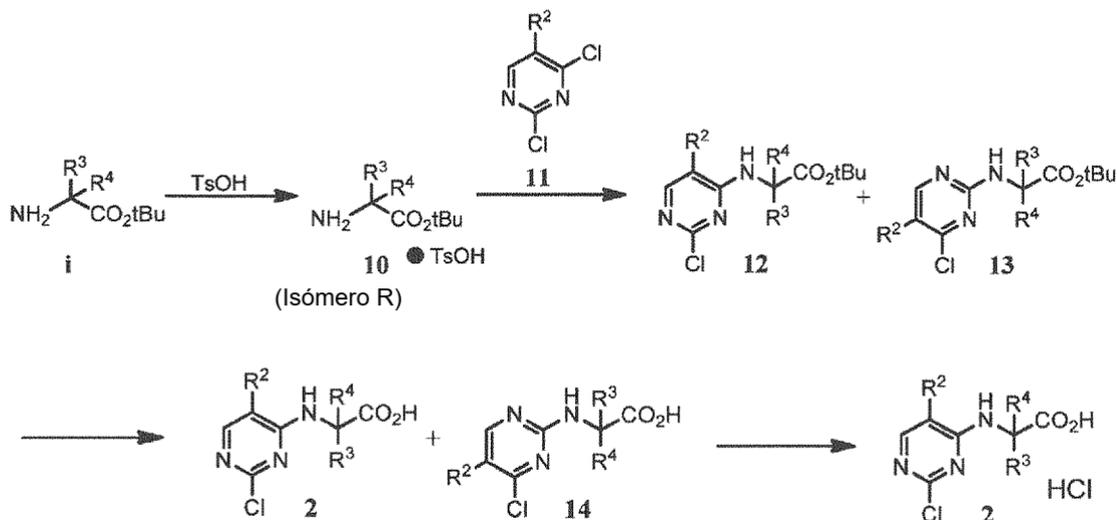


En el Esquema I, un compuesto de Fórmula 1 se acopla con un compuesto de Fórmula 2 mediante una reacción de acoplamiento cruzado catalizada por paladio para generar un compuesto de Fórmula 3. El compuesto de Fórmula 3 se desprotege (por ejemplo, mediante tratamiento con una base) para generar un compuesto de Fórmula 4. El compuesto de Fórmula 4 se acopla luego con una amina que tiene la fórmula HNR^6R^7 en presencia de un reactivo de acoplamiento para generar el compuesto de Fórmula I, en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 y R^7 , se definen en el presente documento.

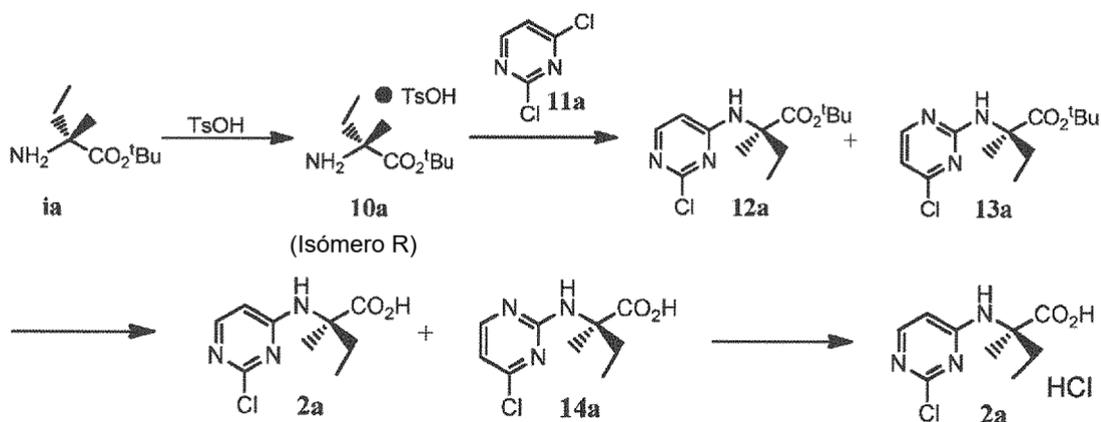
Esquema Ia:



En el Esquema Ia, un compuesto de Fórmula 11 se hace reaccionar con un compuesto de Fórmula 15 en condiciones de acoplamiento para generar la sal HCl del compuesto de Fórmula 2. En el Esquema Ia, los radicales R^2 , R^3 y R^4 son como se definen en el presente documento.

Esquema Ib:

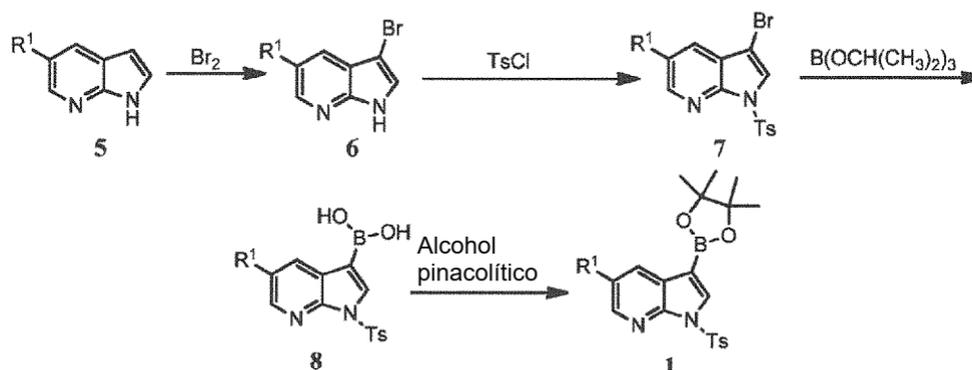
En el Esquema Ib, se prepara una sal de tosilato de un compuesto de Fórmula **10** mezclando un compuesto de Fórmula **i** en un disolvente orgánico (p. ej., acetato de etilo) con una solución de una base inorgánica (p. ej., una base de metal alcalino, tal como, pero sin limitación, $NaOH$). La preparación de una mezcla de un compuesto de Fórmula **12** y un compuesto de Fórmula **13** se realiza haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula **10** con una base orgánica (por ejemplo, diisopropiletilamina (DIEA)) en un disolvente orgánico (por ejemplo, alcohol isopropílico) a una temperatura adecuada (por ejemplo, entre aproximadamente $80\text{ }^\circ\text{C}$ y aproximadamente $110\text{ }^\circ\text{C}$) durante un período de tiempo adecuado (por ejemplo, durante entre aproximadamente 30 y aproximadamente 80 horas). Se preparan una sal HCl de un compuesto de Fórmula **2** y un compuesto de Fórmula **14** mediante la adición de un ácido inorgánico (por ejemplo, HCl) a una mezcla del compuesto de Fórmula **12** y el compuesto de Fórmula **13**. Ajustando el pH de la solución hasta un valor adecuado (por ejemplo, 3), luego mediante la adición de ácido inorgánico adicional (por ejemplo, HCl) en un disolvente orgánico (por ejemplo, acetato de etilo). El compuesto de Fórmula **2** se purifica mediante la recristalización de la mezcla del compuesto de Fórmula **2** y el compuesto de Fórmula **14** en un disolvente orgánico (por ejemplo, una mezcla de acetato de etilo y alcohol isopropílico). En el Esquema Ib, los radicales R^2 , R^3 y R^4 son como se definen en el presente documento.

Esquema Ic:

En el Esquema Ic, se prepara un compuesto de Fórmula **10a** mezclando un compuesto de Fórmula **ia** (Nagase & Company, Ltd., preparado de acuerdo con el proceso descrito en el documento US2007/161624) en un disolvente orgánico (por ejemplo, acetato de etilo) con una solución de una base inorgánica (por ejemplo, una base de metal alcalino tal como $NaOH$). La preparación de una mezcla de 2-(2-cloropirimidin-4-ilamino)-2-metilbutanoato (R)-*tert*-butílico (**12a**) y 2-(4-cloropirimidin-2-ilamino)-2-metilbutanoato (R)-*tert*-butílico (**13a**) se realiza haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula **10a** con un compuesto de Fórmula **11a** en presencia de una base orgánica (por ejemplo, diisopropiletilamina (DIEA)) en un disolvente orgánico (por ejemplo, alcohol isopropílico) a una temperatura adecuada (por ejemplo, a aproximadamente $95\text{ }^\circ\text{C}$) durante un período de tiempo adecuado (por ejemplo, durante aproximadamente 40 horas). El ácido (R)-2-(2-cloropirimidin-4-ilamino)-2-metilbutanoico (**2a**) y el ácido (R)-2-(4-

- cloropirimidin-2-ilamino)-2-metilbutanoico (**14a**) se preparan mediante la adición de ácido inorgánico (por ejemplo, HCl) a una mezcla de 2-(2-cloropirimidin-4-ilamino)-2-metilbutanoato (R)-*terc*-butílico (**12a**) y (R)-*terc*-butil 2-(4-cloropirimidin-2-ilamino)-2-metilbutanoato (**13a**), ajustando el pH de la solución hasta un valor adecuado (por ejemplo, pH 3), luego mediante la adición de ácido inorgánico adicional (por ejemplo, HCl) en un disolvente orgánico adecuado (por ejemplo, acetato de etilo). El ácido (R)-2-(2-cloropirimidin-4-ilamino)-2-metilbutanoico (**2a**) se purifica mediante la recristalización de la mezcla de ácido (R)-2-(2-cloropirimidin-4-ilamino)-2-metilbutanoico (**2a**) y ácido (R)-2-(4-cloropirimidin-2-ilamino)-2-metilbutanoico (**14a**) en un disolvente orgánico (p. ej., una mezcla de acetato de etilo y alcohol isopropílico).
- 10 En otra realización, la invención proporciona un proceso y productos intermedios para preparar un compuesto de Fórmula **1** como se describe a continuación en el Esquema II.

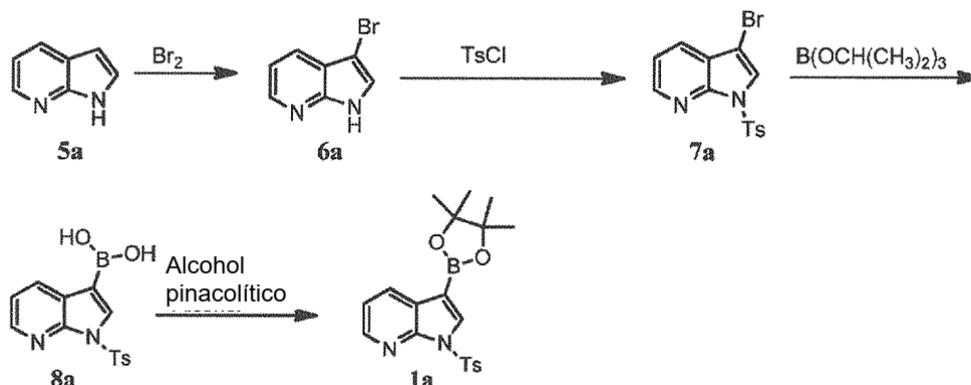
Esquema II:



- 15 En el Esquema II, se prepara un compuesto de Fórmula **6** mediante la adición de una mezcla de un compuesto de Fórmula **5** en un disolvente (por ejemplo, DMF) a una mezcla de Br_2 en un disolvente (por ejemplo, DMF) a una temperatura adecuada (por ejemplo, de aproximadamente $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ a aproximadamente $10\text{ }^{\circ}\text{C}$). La preparación de un compuesto de Fórmula **7** se realiza mezclando un compuesto de Fórmula **6** en un disolvente aprótico (por ejemplo, THF) con NaH mientras se enfría hasta una temperatura adecuada (por ejemplo, de aproximadamente $10\text{ }^{\circ}\text{C}$ a aproximadamente $20\text{ }^{\circ}\text{C}$) y luego añadiendo cloruro de 4-metilbenzenosulfonilo (TsCl) mientras se mantiene la temperatura a (por ejemplo, de aproximadamente $10\text{ }^{\circ}\text{C}$ a aproximadamente $20\text{ }^{\circ}\text{C}$). Luego se prepara un compuesto de Fórmula **8** siguiendo el Esquema II mediante la mezcla de borato de triisopropilo, un compuesto de Fórmula **7** y una base de litio fuerte (por ejemplo, *n*-butil-litio (*n*-BuLi)) en un disolvente orgánico (por ejemplo, THF) a una temperatura adecuada (por ejemplo, de aproximadamente $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$ a aproximadamente $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$). La preparación de un compuesto de Fórmula **1** se realiza mediante la adición de alcohol pinacólico a un compuesto de Fórmula **8** en un disolvente orgánico (por ejemplo, diclorometano) a una temperatura adecuada (por ejemplo, de aproximadamente $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ a aproximadamente $30\text{ }^{\circ}\text{C}$). En el Esquema II, el radical R^1 es como se define en el presente documento.

- 30 En otra realización, la invención proporciona un proceso y productos intermedios para preparar un compuesto de Fórmula **1a** como se describe a continuación en el Esquema IIa.

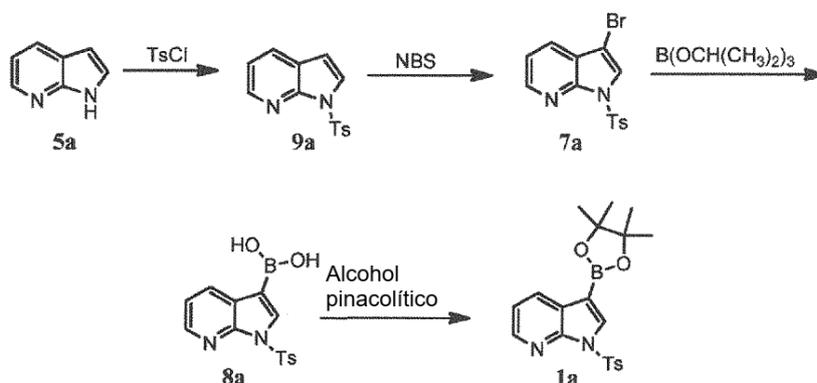
Esquema IIa:



- 35 En el Esquema IIa, se prepara 3-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (**6a**) mediante la adición de una mezcla de 1H-pirrolo[2,3-b]piridina (**5a**) en un disolvente (por ejemplo, DMF) a una mezcla de Br_2 en un disolvente (por ejemplo,

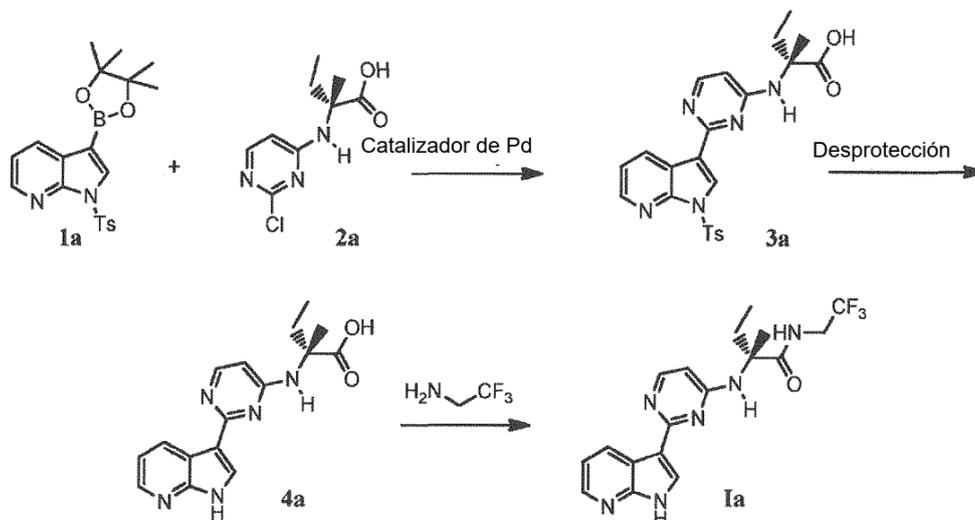
DMF) a una temperatura adecuada (por ejemplo, de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 10 °C). La preparación de 3-bromo-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (**7a**) se realiza mezclando 3-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (**6a**) en un disolvente aprótico (por ejemplo, THF) con NaH mientras se enfría hasta una temperatura adecuada (por ejemplo, de aproximadamente 10 °C a aproximadamente 20 °C) y luego se añade cloruro de *p*-toluenosulfonilo mientras se mantiene la temperatura a una temperatura adecuada (por ejemplo, de aproximadamente 10 °C a aproximadamente 20 °C). El ácido 1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilborónico (**8a**) se prepara luego de acuerdo con el Esquema IIa mezclando borato de triisopropilo, 3-bromo-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (**7a**) y *n*-butil-litio (*n*-BuLi) en un disolvente orgánico (por ejemplo, THF) a una temperatura adecuada (por ejemplo, de aproximadamente -90 a aproximadamente -80 °C). La preparación de 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (**1a**) se realiza mediante la adición de alcohol pinacolítico a ácido 1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilborónico (**8a**) en un disolvente orgánico (por ejemplo, diclorometano) a una temperatura adecuada (por ejemplo, de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 30 °C).

Esquema IIb:



En el Esquema IIb, se prepara 1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (**9a**) mediante la reacción de 1H-pirrolo[2,3-b]piridina (**5a**) con TsCl en presencia de NaH. La preparación de 3-bromo-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (**7a**) se realiza mediante la bromación de 1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (**9a**) con *N*-bromosuccinimida (NBS). El ácido 1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilborónico (**8a**) se prepara luego de acuerdo con el Esquema IIb mezclando borato de triisopropilo, 3-bromo-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (**7a**) y *n*-butil-litio (*n*-BuLi) en un disolvente orgánico (por ejemplo, THF) a una temperatura adecuada (por ejemplo, de aproximadamente -90 a aproximadamente -80 °C). La preparación de 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (**1a**) se realiza mediante la adición de alcohol pinacolítico a ácido 1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilborónico (**8a**) en un disolvente orgánico (por ejemplo, diclorometano) a una temperatura adecuada (por ejemplo, de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 30 °C).

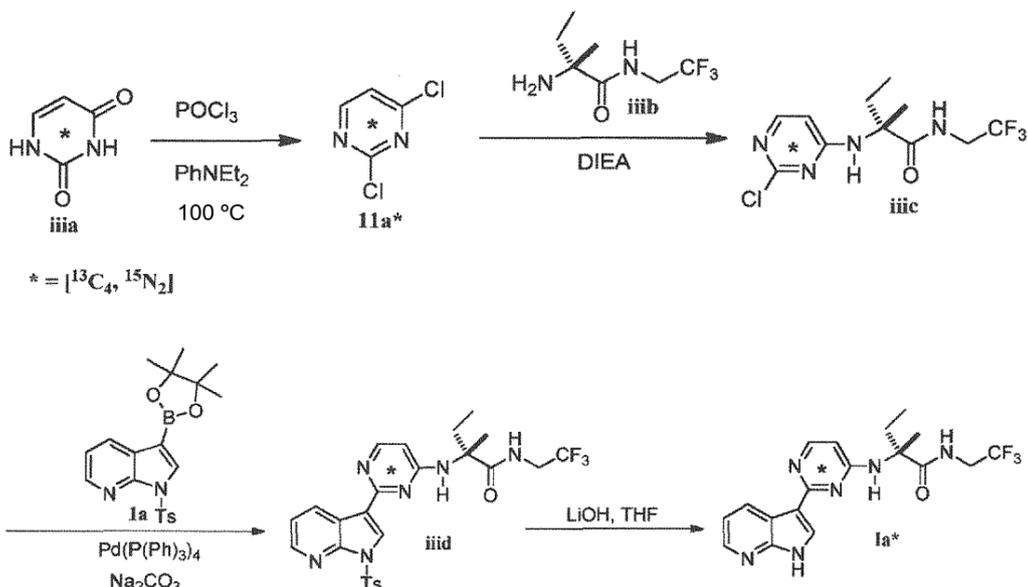
Esquema IIc:



En el Esquema IIc, el Compuesto **1a** se acopla con el Compuesto **2a** mediante una reacción de acoplamiento cruzado catalizada por paladio para generar el Compuesto **3a**. El Compuesto **3a** se desprotege (por ejemplo, mediante

tratamiento con una base) para generar el Compuesto **4a**. El Compuesto **4a** se acopla luego con 2,2,2-trifluoroetilamina en presencia de un reactivo de acoplamiento para generar el Compuesto **1a**.

Esquema III



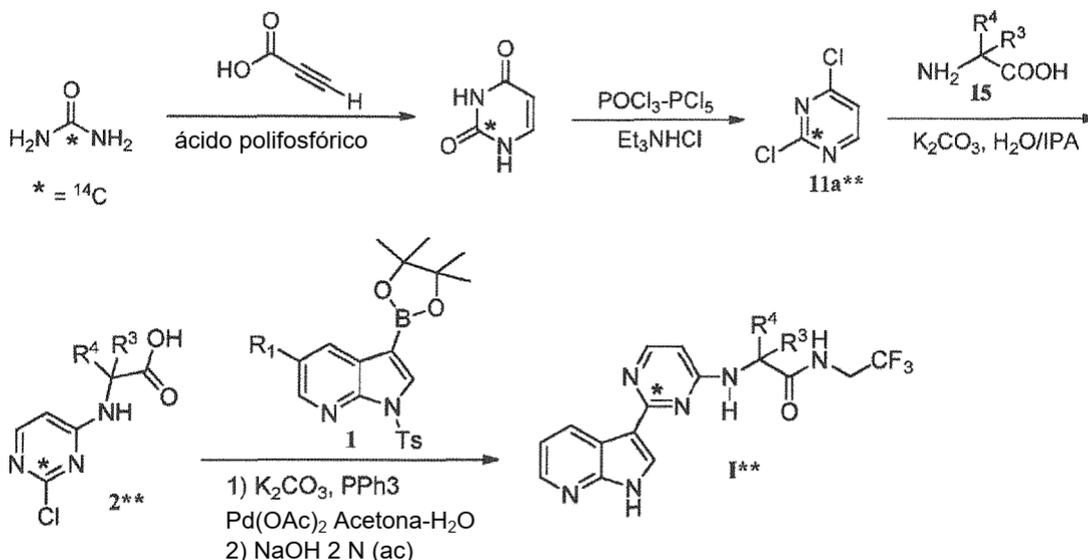
5

El Esquema III es útil para preparar compuestos enriquecidos en [¹³C,¹⁵N] de Fórmula I. La pirimidina-2,4(1H,3H)-diona enriquecida en [¹³C,¹⁵N] (**iiiia**) (uracilo marcado enriquecido en [¹³C,¹⁵N]), reacciona con POCl₃ en presencia de una base, PhNEt₂, bajo calor para generar 2,4-dicloropirimidina enriquecida en [¹³C,¹⁵N] (**11a***). Se acopla 2,4-dicloropirimidina enriquecida en [¹³C,¹⁵N] (**11a***) con 2-amino-2-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)propanamida (**iiib**) en condiciones básicas para generar (R)-2-((2-cloropirimidin-4-il)amino)-2-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)butanamida enriquecida en [¹³C,¹⁵N] (**iiic**). Y, se acopla (R)-2-((2-cloropirimidin-4-il)amino)-2-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)butanamida enriquecida en [¹³C,¹⁵N] (**iiic**) con 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-tosil-1H-pirrololo[2,3-b]piridina (**1a**) a través de una reacción de acoplamiento cruzado catalizada por un metal de transición (es decir, Pd(PPh)₃)₄ para generar (R)-2-metil-2-((2-(1-tosil-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)-N-(2,2,2-trifluoroetil)butanamida enriquecida en [¹³C,¹⁵N] (**iiid**), y la desprotección de (R)-2-metil-2-((2-(1-tosil-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)-N-(2,2,2-trifluoroetil)butanamida enriquecida en [¹³C,¹⁵N] (**iiid**) para generar (R)-2-((2-(1H-pirrololo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)-2-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)butanamida enriquecida en [¹³C,¹⁵N] (**1a***).

10

15

Esquema IV:



20

En el Esquema IV, se hace reaccionar urea enriquecida en [¹⁴C] con ácido propiólico para generar uracilo enriquecido

en [¹⁴C], que se hace reaccionar con POCl₃ y PCl₅ para generar 2,4-dicloropirimidina enriquecida en [¹⁴C] (**11a****). Se acopla 2,4-dicloropirimidina enriquecida en [¹⁴C] con el compuesto de Fórmula **15** para generar el compuesto enriquecido en [¹⁴C] de Fórmula **2****. Y, el compuesto enriquecido en [¹⁴C] de Fórmula **2**** se hace reaccionar con el compuesto de Fórmula **1** para generar el compuesto de Fórmula **1****.

5 Los esquemas anteriores son útiles para generar nuevos productos intermedios que son útiles para generar compuestos de Fórmula **1**.

10 Los siguientes ejemplos preparativos se exponen para que la presente invención se entienda de manera más completa. Estos ejemplos son a efectos ilustrativos.

Métodos analíticos usados:

15 (A) HPLC sobre columna C18. La fase móvil fue acetonitrilo/agua/TFA (60:40:0,1). El caudal fue de 1,0 ml/min. La detección fue a la longitud de onda de 230 nm. El tiempo de ejecución fue de 25-26 minutos.

(B) HPLC sobre columna C18. La fase móvil fue acetonitrilo/agua/TFA (90:10:0,1). El caudal fue de 1,0 ml/min. La detección fue a la longitud de onda de 230 nm.

20 (C) HPLC sobre una columna de Fenilo Waters XBridge, 4,6 x 150 mm, 3,5 mm. La fase móvil A fue agua/formiato de amonio 1 M, pH 4,0 (99:1). La fase móvil B fue acetonitrilo/agua/formiato de amonio 1 M, pH 4,0 (90:9:1). Gradiente de B del 5 % al 90 % en 15 minutos. Tiempo total de ejecución de 22 minutos. Caudal de 1,5 ml/min. Detección a UV, 245 nm. T = 25 °C.

25 (D) HPLC sobre una columna de fenilo Waters XBridge, 4,6 x 150 mm, 3,5 mm. La fase móvil A fue agua/formiato de amonio 1 M, pH 4,0 (99:1). La fase móvil B fue acetonitrilo/agua/formiato de amonio 1 M, pH 4,0 (90:9:1). Gradiente de B del 15 % al 90 % en 15 minutos. Tiempo total de ejecución de 22 minutos. Caudal de 1,5 ml/min. Detección a UV, 220 nm. T = 35 °C.

(E) Análisis de XRPD: Los patrones de XRPD se adquirieron con un difractorómetro Bruker D8 Discover o Bruker D8 Advance.

30 Sistema Bruker D8 Advance: Los patrones de XRPD se registraron a temperatura ambiente en modo de reflexión usando un difractorómetro Bruker D8 Advance dotado de una fuente de Cu de tubo sellado y un detector Vantec PSD (Bruker AXS, Madison, WI). El generador de rayos X se hizo funcionar a una tensión de 40 kV y una corriente de 40 mA. La muestra de polvo se puso en un soporte de silicio o PMM. Los datos se registraron en un modo de barrido q-q en el intervalo de 4 °-45 ° 2q con un tamaño de paso de 0,014 ° y un tiempo de permanencia de 1 s por paso.

35 Sistema Bruker D8 Discover: Los patrones de XRPD se adquirieron a temperatura ambiente en modo de reflexión usando un difractorómetro Bruker D8 Discover dotado de una fuente de tubo sellado y un detector de área Hi-Star (Bruker AXS, Madison, WI). El generador de rayos X se hizo funcionar a una tensión de 40 kV y una corriente de 35 mA. La muestra de polvo se puso en un soporte de níquel. Se registraron dos cuadros con un tiempo de exposición de 120 s cada uno. Los marcos de datos se integraron posteriormente en el intervalo de 4,5 °-22,4 ° y 21,0 °-39,0 ° 2q fusionados en un patrón continuo.

40 (F) Análisis termogravimétrico (TGA): El TGA se realizó en un analizador termogravimétrico modelo Q5000 de TA Instruments. Se colocaron aproximadamente 1-4 mg de muestra sólida en una bandeja de muestra de platino y se calentó en una corriente de nitrógeno de 90 ml/min a 10 °C/min hasta 300 °C. Todos los termogramas se analizaron usando el software TA Instruments Universal Analysis 2000 V4.4A.

45 (G) Calorimetría diferencial de barrido (CDB): La CDB se realizó en un analizador calorimétrico modelo Q2000 de TA Instruments. Se colocaron aproximadamente 1-4 mg de muestra sólida en una bandeja de aluminio pinchado y se calentó en una corriente de nitrógeno de 50 ml/min a 10 °C/min hasta 300 °C. Todos los datos se analizaron usando el software TA Instruments Universal Analysis 2000 V4.4A.

50 (H) RMN de estado sólido Experimental: Se adquirieron espectros de RMN de estado sólido en el espectrómetro de gran calibre Bruker-Biospin 400 MHz Advance III, dotado de una sonda Bruker-Biospin 4 mm HFX. Las muestras se empaquetaron en rotores de ZrO₂ de 4 mm (aproximadamente 70 mg o menos, dependiendo de la disponibilidad de la mezcla). Se aplicó una velocidad de giro de ángulo mágico (MAS, *Magic Angle Spinning*) de normalmente 12,5 kHz. La temperatura del cabezal de la sonda se ajustó a 1,85 °C (275 K) para minimizar el efecto del calentamiento por fricción durante el giro. El tiempo de relajación de protones se midió usando el experimento de relajación de recuperación de saturación ¹H MAS T₁ para establecer un retraso de reciclado adecuado del experimento MAS de polarización cruzada de ¹³C (CP, *Cross Polarization*). El retraso de reciclado del experimento MAS de CP de ¹³C se ajustó para que fuera al menos 1,2 veces más largo que el tiempo de relajación de ¹H T₁ medido para maximizar la proporción de señal a ruido del espectro de carbono. El tiempo de contacto de CP del experimento MAS de CP de ¹³C se ajustó a 2 ms. Se empleó un pulso de protón CP con rampa lineal (del 50 % al 100 %). La coincidencia de Hartmann-Hahn se optimizó en una muestra de referencia externa (glicina). Se uso el desacoplamiento SPINAL 64 con la intensidad de campo de aproximadamente 100 kHz. El desplazamiento químico se contrastó con un patrón externo de adamantano con su resonancia de campo ascendente establecida a 29,5 ppm.

65 Los siguientes ejemplos preparativos se exponen para que la presente invención se entienda de manera más completa. Estos ejemplos solo tienen fines ilustrativos y no deben interpretarse como limitantes del alcance de la invención de ninguna manera.

Ejemplo 1: 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (1a)**Ejemplo 1a: 3-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (6a)**

5 Se añadió 7-azaindol (**5a**) (6,9 kg, 58,4 mol) se añadió a un reactor revestido de vidrio de 200 l que contenía 52,6 kg de DMF. Se añadió gota a gota una solución de Br₂ en DMF (9,7 kg de Br₂ en 14,7 kg de DMF) para mantener la temperatura de la mezcla de aproximadamente 0 a 10 °C. Una vez completada la adición, la temperatura se mantuvo a aproximadamente 0-10 °C. La integridad de la reacción se midió mediante HPLC (método A) con alícuotas de muestra después de 30 minutos. La reacción se consideró completa cuando el 7-azaindol fue inferior al 3 % (después de aproximadamente 2 horas y 40 minutos).

15 La reacción se inactivó con una solución acuosa al 10 % de NaHSO₃ (17,5 kg) mientras se mantenía la temperatura por debajo de 15 °C. Se añadió una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (61,6 kg) por debajo de 25 °C para ajustar el pH a aproximadamente 7 a 8. Después de la neutralización, la mezcla se transfirió a un filtro de vacío de 50 l y se filtró. La torta resultante se lavó con agua (18 kg) y luego con éter de petróleo (12 kg). La torta se secó en un secador de bandeja a aproximadamente 50-60 °C hasta que el contenido de agua detectado mediante KF (reacción de Karl Fisher) fue inferior al 0,8 %. Se obtuvo un sólido amarillo (10,3 kg, 99,1 % de pureza medida mediante HPLC (método A), rendimiento del 89,6 % de 3-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (**6a**)).

Ejemplo 1b: 3-bromo-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (7a)

25 Se añadió 3-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (**6a**) (10,7 kg, 54,3 mol) a 94,3 kg de THF en un reactor con revestimiento de vidrio de 200 l. El sólido se disolvió completamente por agitación. Después de enfriar la mezcla hasta aproximadamente 10-15 °C, se añadió NaH (3,4 kg, 85 mol) en porciones (aproximadamente 200-250 g cada porción) cada 3 a 5 minutos mientras se ventilaba cualquier H₂ gaseoso liberado por la reacción. Después de la adición de NaH, la mezcla se agitó durante una hora mientras se mantenía la temperatura de aproximadamente 10-20 °C. Se añadió cloruro de 4-metilbencenosulfonilo (12,4 kg, 65,0 mol) a una velocidad de 0,5 kg/10 minutos a aproximadamente 10-20 °C. Una vez completada la adición, la temperatura se mantuvo a aproximadamente 10-20 °C. La integridad de la reacción se midió mediante HPLC (método A) con alícuotas de muestra después de 30 minutos. La reacción se consideró completa cuando el área bajo el máximo de 3-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (**6a**) fue inferior al 1 % (después de aproximadamente 1,5 horas).

35 La reacción se detuvo con agua (10,7 kg) mientras se mantenía la temperatura por debajo de 20 °C. Se añadió diclorometano (41,3 kg) a la mezcla. Luego, se añadió HCl al 3 % (42,8 kg) a la mezcla mientras se mantenía la temperatura por debajo de 25 °C. Después de la adición, las fases se dejaron separar durante 0,5 horas. La fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano. Durante cada extracción, la mezcla se agitó durante 15 minutos y luego se mantuvo durante 15 minutos. Todas las fases orgánicas se combinaron. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con HCl al 3 % (33,4 kg) y agua (40 kg). Durante cada lavado, la mezcla se agitó durante 15 minutos y luego se mantuvo durante 30 minutos.

45 La mezcla se transfirió a un filtro de vacío de 50 l y se filtró a través de gel de sílice (3 kg). La torta se lavó con diclorometano (35 kg) dos veces. El filtrado y los lavados se combinaron. La fase orgánica se concentró por debajo de 40 °C al vacío a una presión inferior a -0,085 MPa hasta que quedaron 10 litros de mezcla. Se añadió éter de petróleo (9 kg) al residuo. La mezcla se agitó hasta que fue homogénea. La suspensión se transfirió a un filtro de vacío de 50 l y se filtró. La torta se lavó con éter de petróleo (9 kg). Se obtuvo un sólido marrón claro (17 kg, 99,7 % de pureza medida mediante análisis HPLC (método A), 94 % de rendimiento de 3-bromo-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (**7a**)).

Ejemplo 1c: ácido 1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilborónico (8a)

50 Se añadieron THF (28,5 kg) y 3-bromo-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (**7a**) (4 kg) a un matraz de 72 l. La mezcla se agitó hasta que el sólido se disolvió por completo. Se añadió borato de triisopropilo (3,2 kg) y la mezcla se enfrió hasta menos de -80 °C. Se añadió *n*-BuLi (4,65 kg) gota a gota a una velocidad de aproximadamente 0,6-0,9 kg/hora manteniendo la temperatura de aproximadamente -80 a -90 °C. Después de la adición, la temperatura se mantuvo de -80 a -90 °C. La integridad de la reacción se midió mediante HPLC (método A) con alícuotas de muestra después de 30 minutos. La reacción se consideró completa cuando el área bajo el máximo de 3-bromo-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (**7a**) fue inferior al 4 %.

60 Se añadió agua (2 kg) lentamente a la mezcla para inactivar la reacción. La temperatura de la mezcla volvió a aproximadamente 15-25 °C. La mezcla se transfirió a un reactor de 50 l para concentrarse por debajo de 40 °C al vacío a una presión inferior a -0,08 MPa hasta que no se destiló el THF. El residuo se disolvió en agua (25 kg) y solución acuosa de NaOH al 10 % (26 kg). La mezcla se agitó hasta que el sólido se disolvió por completo. La mezcla se transfirió a un filtro de vacío y se filtró. El filtrado se extrajo dos veces con MTBE (21 kg cada una) a aproximadamente 20-30 °C. Durante cada extracción, la mezcla se agitó durante 15 minutos y se mantuvo durante 15 minutos. Se añadió HCl (28 l) a la fase acuosa para ajustar el pH a entre 3 y 4 mientras se mantenía la temperatura de aproximadamente 10-20 °C. La mezcla se agitó a aproximadamente 10-15 °C durante 1 hora. La mezcla se transfirió a una centrífuga y

se filtró. La torta resultante después del filtrado se lavó con agua (5 kg) y éter de petróleo (5 kg). La torta se secó a 35-45 °C hasta que la PPS (pérdida por secado) fue inferior al 3 %. Se obtuvo un sólido blanquecino (2,5 kg y 98,8 % de pureza medida mediante el análisis de HPLC (método A), 69,4 % de rendimiento de ácido 1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilborónico (8a)).

5

Ejemplo 1d: 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (1a)

Se añadieron diclorometano (165,6 kg) y alcohol pinacolítico (3,54 kg) a un reactor revestido con vidrio de 200 l. La mezcla se agitó hasta que el sólido se disolvió por completo. Entonces, se añadió ácido 1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il-borónico (8a) (8,65 kg) en porciones (2 kg cada 5 minutos) mientras se mantenía la temperatura de aproximadamente 20-30 °C. Después de la adición, la temperatura se mantuvo a aproximadamente 20-30 °C mientras se agitaba. La integridad de la reacción se midió mediante HPLC (método B) con alícuotas de muestra cada 60 minutos. La reacción se consideró completa cuando el área bajo el máximo del ácido 1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il-borónico (8a) fue inferior al 1 %.

15

La mezcla se filtró a través de gel de sílice (3 kg). La torta se enjuagó dos veces con diclorometano (15 kg cada enjuague). El filtrado se combinó con los líquidos de lavado, y luego se concentró por debajo de 30 °C al vacío a una presión inferior a -0,08 MPa hasta que no se destiló ninguna fracción. El disolvente se siguió eliminando al vacío durante 2 horas. Se añadió isopropanol (17,2 kg) al residuo. La mezcla se calentó a reflujo a aproximadamente 80-85 °C. La mezcla se calentó a reflujo durante 30 minutos hasta que el sólido se disolvió por completo. La mezcla se enfrió por debajo de 35 °C, y luego hasta aproximadamente 0-10 °C. La mezcla cristalizó a 0-10 °C durante 2 horas y luego se filtró. Tras la filtración, la torta resultante se secó a aproximadamente 35-45 °C hasta que el contenido de agua detectado por KF (reacción de Karl Fisher) fue inferior al 0,5 % y la PPS (pérdida por secado) fue inferior al 0,5 %. Se obtuvo un sólido blanquecino (8,8 kg y 99,7 % de pureza medida mediante análisis HPLC (método B) de 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (1a)).

20

Ejemplo 2a: Ácido (R)-2-metil-2-(2-(1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)butanoico (3a)

Se mezcló fosfato tripotásico (K₃PO₄) (7,20 kg, 3 equiv.) con tres volúmenes de agua (9,0 kg). La mezcla se agitó durante al menos 20 minutos, se enfrió hasta una temperatura de ≤ 30 °C y se añadió a acetonitrilo (16,8 g, 7 volúmenes) en un reactor de 120 l. La mezcla resultante se agitó. Se añadieron 3,0 kg (11,3 moles, 1,0 equiv.) de clorhidrato de ácido (R)-2-(2-cloropirimidin-4-ilamino)-2-metilbutanoico (2a) a la mezcla de reacción en el reactor mientras se mantenía una temperatura ≤ 30 °C. La mezcla se agitó durante al menos 20 minutos. Se añadieron 5,16 kg (13,0 mol, 1,15 equiv.) de 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (1a) al reactor. La mezcla de reacción se agitó y se desgasificó con un rociado de N₂ durante al menos 30 minutos. La mezcla se calentó a 65 ± 5 °C.

30

35

En un recipiente separado, se mezclaron 0,075 kg (0,03 equiv.) de acetato de paladio (II) con 4,80 kg (2 volúmenes) de acetonitrilo desgasificado (CH₃CN). Esta mezcla se agitó hasta que se volvió homogénea. Se añadieron 0,267 kg (1,02 mol, 0,09 equiv.) de trifenilfosfina (PPh₃), y la mezcla resultante se agitó durante al menos 30 minutos a 20 ± 5 °C. Luego, se añadió la mezcla de acetato de paladio (II)/PPh₃/ CH₃CN al reactor anterior mientras se mantenía la purga de nitrógeno. Se calentó el contenido del reactor hasta 75 ± 5 °C durante al menos 17 horas bajo purga de nitrógeno. Tras 5 horas, se demostró que la conversión se había completado en aproximadamente un 86 % según lo medido mediante análisis de HPLC (método C) de una alícuota de 1,0 ml. Luego, se añadieron a la mezcla de reacción catalizador adicional y compuesto de Fórmula 1a (900 g, 2,26 mol, 0,2 equiv.) y la mezcla se agitó. Tras 12 horas más, se demostró que la reacción se había completado en un 99,7 % según lo medido mediante análisis de HPLC (método C) de una alícuota de 1,0 ml. El catalizador adicional añadido anteriormente se preparó disolviendo 37,5 g de acetato de paladio (II) en 1 volumen de acetonitrilo (que se desgasificó durante 20 minutos), y luego añadiendo 133,5 g de trifenilfosfina.

40

45

50

Ejemplo 2b: Ácido (R)-2-metil-2-(2-(1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)butanoico (3a)

A clorhidrato de ácido (R)-2-(2-cloropirimidin-4-ilamino)-2-metilbutanoico (2a) (reactivo limitante) y 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (1,15 equiv.) se añade 2-propanol (0,6 vol) se comienza a desgasificar con nitrógeno. Se añade NaOH acuoso 6 N (3,2 eq) y se continúa con la desgasificación. Se carga PdCl₂(Amphos)₂ (0,0014 equiv.) en forma de una suspensión en 2-propanol (0,06 vol). Se continúa con la desgasificación durante al menos 30 minutos, y luego se calienta la mezcla hasta una temperatura de entre 70-75 °C para generar el compuesto de Fórmula (3a). La reacción se considera completa cuando el análisis de HPLC muestra que queda < 1,0 % de clorhidrato de ácido (R)-2-(2-cloropirimidin-4-ilamino)-2-metilbutanoico (2a).

55

60

Ejemplo 3a: Ácido (R)-2-(2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)-2-metilbutanoico (4a)

Una solución de KOH acuoso 4 N, que se preparó previamente con 6,0 kg de KOH en 27,0 kg de agua a una velocidad que permitió controlar el aumento de temperatura, se añadió al reactor anterior y la reacción se calentó hasta 75 ± 5 °C durante al menos 5 horas mientras se agitaba la mezcla. Se extrajo una parte alícuota de aproximadamente 1,0 ml de la mezcla de reacción y se analizó mediante HPLC (método C) para mostrar el 98,6 % de compuesto de

65

Fórmula **4a** y el 1,4 % de compuesto de Fórmula **3a**.

Se añadieron 15,0 kg (5 volúmenes) de agua al reactor. La mezcla de reacción se enfrió hasta 35 ± 5 °C. Se añadió acetato de isopropilo (7,8 g, 3 volúmenes) y la mezcla de reacción se agitó durante al menos 5 minutos. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho corto de celite de 4 cm en un filtro Nutsche de 20,32 cm (18 pulgadas). Se enjuagó el reactor con 9,0 kg de agua y el agua se usó para enjuagar el lecho corto de celite. Las fases acuosa y orgánica se separaron. Se añadieron 0,9 kg de carbón activado Darco G-60 (30 % p/p) a la fase acuosa en un reactor de 120 litros. El pH de la mezcla se ajustó a menos de 1,0 con solución concentrada de HCl a 25 ± 10 °C y se mantuvo durante al menos 4 horas. Cuando fue necesario, el pH se reajustó con NaOH 6 N. La mezcla se filtró luego a través de un filtro Nutshce, que estaba dotado de una tela filtrante, y los sólidos se enjuagaron con 6,0 kg (2 volúmenes) de HCl 1 N. La torta del filtro se mantuvo a presión positiva de nitrógeno durante al menos 30 minutos. El filtrado de HCl se agitó y calentó hasta 25 ± 5 °C. Se añadieron 0,9 kg de carbón activado Darco G-60 al filtrado de HCl y la mezcla se agitó durante al menos 4 horas. La mezcla se filtró luego a través de un filtro Nutshce, que estaba dotado de una tela filtrante, y los sólidos se lavaron con 6,0 kg (2 volúmenes) de HCl 1 N. La segunda torta de filtro se mantuvo bajo presión positiva de nitrógeno durante al menos 30 minutos.

El filtrado de HCl se agitó nuevamente y se calentó, se añadió carbón vegetal y se repitió la etapa de filtrado con un filtro Nutshce, que estaba dotado de un filtro en línea de 0,45 mm entre el filtro Nutsche y el matraz receptor, para producir una tercera torta de filtro y un filtrado final. Los sólidos se lavaron con 6,0 kg de HCl 1 N. La tercera torta de filtro se mantuvo bajo presión positiva de nitrógeno durante al menos 30 minutos.

El pH del filtrado final se ajustó a entre 4,5 y 5,0 usando NaOH 6 N mientras que la temperatura se mantuvo entre 25 ± 5 °C. Si fue necesario, el pH se reajustó usando HCl 1 N. El filtrado final se enfrió luego hasta 5 ± 5 °C y se agitó durante al menos 2 horas. La mezcla se filtró con un filtro Nutshce, que estaba dotado de una tela filtrante. Los sólidos se enjuagaron con 6,0 kg (2 volúmenes) de agua. La torta de filtro final se mantuvo bajo presión positiva de nitrógeno durante al menos 30 minutos.

Los sólidos húmedos (es decir, tortas de filtro) se secaron en un horno de secado a ≤ 60 °C al vacío, con una purga de nitrógeno, durante 5 días para producir 3,561 kg de ácido (R)-2-(2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)-2-metilbutanoico (**4a**).

El ácido (R)-2-(2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)-2-metilbutanoico (**4a**) generado anteriormente se designa Formas B y E. Estas formas sólidas se sometieron a análisis de XRPD, RMN de ^1H de estado sólido y TSG descritos en (E) y (F), anteriores. Los resultados de estos análisis se presentan en las Figuras 1-4.

Ejemplo 3b: Ácido (R)-2-(2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)-2-metilbutanoico (**4a**)

A la mezcla de reacción en el Ejemplo 2b, se carga una solución de KOH (8,8 eq) en agua (7,3 vol) y se agita el lote a una temperatura de 70-75 °C hasta que el análisis por HPLC muestre que la conversión del producto intermedio en ácido (R)-2-(2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)-2-metilbutanoico (**4a**) alcanza > 99 %. Se enfría el lote hasta 20-25 °C, luego se carga carbón activado Darco G-60 (30 % en peso basado en el compuesto de Fórmula (**2a**)) y se agita el lote durante 12-24 horas a 20-25 °C. Se filtra la suspensión, se enjuagan los sólidos con agua (2 x 1 vol). Se enfría el lote hasta 15-20 °C, luego se ajusta el pH del lote a < 5 con conc. HCl mientras se mantiene la temperatura del lote a no más de 20-25 °C. Se realiza un mejor ajuste del pH nuevamente a 5,5-6 (objetivo pH 6) a través de NaOH 6 M. Se ajusta la temperatura del lote hasta 20-25 °C y luego se siembra con el compuesto de Fórmula (**2a**) (0,4 % en peso de semilla seca). Se agita la suspensión durante no menos de 2 horas. Se carga agua (12 vol) durante 8 horas y luego se agita la suspensión durante no menos de 4 horas. Se filtra el lote y se enjuaga la torta con agua (2 x 2 vol) y luego *n*-heptano (2 vol). Se secan los sólidos a 80 °C, dando ácido (R)-2-(2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)-2-metilbutanoico (**4a**).

Ejemplo 3c: Ácido (R)-2-(2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)-2-metilbutanoico (**4a**)

A la mezcla de reacción en el Ejemplo 2b, se carga una solución de KOH (8,8 eq) en agua (7,3 vol) y se agita el lote a una temperatura de 70-75 °C hasta que el análisis por HPLC muestre que la conversión del producto intermedio en ácido (R)-2-(2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)-2-metilbutanoico (**4a**) alcanza > 99 %. Se enfría el lote hasta 15-25 °C y se ajusta el pH a < 5 con HCl conc. Se realiza un mayor ajuste del pH a 5,5-6 usando NaOH 6 M. Se ajusta la temperatura del lote a 20-25 °C y se siembra la semilla con el compuesto de Fórmula (**2a**) (0,4 % en peso de semilla seca). Se agita la suspensión durante no menos de 2 horas. Se carga agua (12 vol) durante 8 horas y luego se agita la suspensión durante no menos de 4 horas. Se filtra el lote y se enjuaga la torta con agua (2 x 2 vol) y luego *n*-heptano (2 vol). Se secan los sólidos a 80 °C, dando ácido (R)-2-(2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)-2-metilbutanoico (**4a**).

Ejemplo 4a: Preparación de (R)-2-(2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)-2-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)butanamida (**1a**)

Se añadió Diisopropiletilamina (DIFA) (3,61 kg, 28,1 mol, 2,5 equiv.) a ácido (R)-2-(2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-

il)pirimidin-4-ilamino)-2-metilbutanoico (**4a**) (3,5 kg, 11,24 mol, 1,0 equiv.) en 7 volúmenes (32,6 kg) de diclorometano (CH₂Cl₂ o DCM) mientras se mantenía la temperatura a ≤ 30 °C. Se añadió agua (0,103 kg), obteniéndose 5,5 ± 0,5 % de contenido total de agua para el sistema de reacción, y la mezcla se agitó a ≤ 30 °C durante al menos 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a 0 ± 5 °C. Se añadió solución de anhídrido propilfosfónico (17,9 kg, 28,1 mol, 2,5 equiv.) a la mezcla mientras se mantenía la temperatura por debajo de 20 °C. La mezcla se agitó durante al menos una hora manteniendo la temperatura a 20 ± 5 °C, luego se añadió 2,2,2-trifluoroetilamina (1,68 kg, 16,86 mol, 1,5 equiv.) mientras se mantenía la temperatura por debajo de 20 °C. La mezcla de reacción se calentó hasta 25 ± 5 °C y se agitó durante 5 horas mientras se mantenía la temperatura. Se retiró una alícuota de 1,0 ml y se determinó que la reacción se había completado al 100 %. Se añadió agua (17,5 kg, 5 volúmenes) a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se agitó durante al menos 30 minutos mientras se mantenía la temperatura por debajo de 30 °C.

La mezcla se concentró al vacío con un rotavapor a una temperatura ≤ 45 °C. Se añadió isopropilacetato (1,55 kg, 0,5 volúmenes) a la solución acuosa concentrada y el pH de la solución se ajustó a 7,5-8,0 usando solución de NaOH 6 N a ≤ 35 °C. La mezcla se enfrió hasta 10 ± 5 °C y se agitó durante al menos una hora. Cuando fue necesario, se añadió HCl 6 N para reajustar el pH de la mezcla hasta 7,5-8,0. La suspensión resultante se filtró y se lavó con agua (10,5 kg, 3 volúmenes). La torta del filtro se mantuvo a presión positiva de nitrógeno durante al menos 30 minutos. La torta húmeda se disolvió en metanol (44,7 kg, 12 volúmenes) por agitación, y la solución se trató con resina polimérica de resina PL-BnSH MP (BNSHMP) (0,235 kg de 5 % en peso de resina) a 25 ± 5 °C. Después de agitar a 25 ± 5 °C durante al menos 12 horas, la mezcla se filtró. Los sólidos se lavaron con metanol (2,77 kg, 1 volumen). El filtrado se concentró al vacío en un evaporador rotatorio a una temperatura ≤ 50 °C. El filtrado no se concentró a sequedad. El filtrado concentrado se dejó reposar a temperatura ambiente durante aproximadamente 2,5 días. Después, la mezcla se agitó hasta que se volvió homogénea y se calentó a 40 °C, seguido de una adición lenta de agua previamente calentada (56,1 kg a 45 °C) mientras se mantenía una temperatura de 45 ± 5 °C. Tras centrifugar la mezcla durante 1 hora, se concentró el metanol restante más, pero no se concentró a sequedad. La mezcla resultante se enfrió hasta al menos 5 ± 5 °C y se agitó durante al menos 2 horas. El producto se filtró, y los sólidos se lavaron con agua (10,5 kg, 3 volúmenes). La torta del filtro se mantuvo a presión positiva de nitrógeno durante al menos 30 minutos. El producto aislado se secó a un peso constante al vacío en un horno de secado a una temperatura de ≤ 70 °C con una purga de nitrógeno, produciendo (R)-2-(2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridina -3-il) pirimidin-4-ilamino)-2-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil) butanamida (**1a**) (4,182 kg, polvo de color blanco, 0,18 % de contenido de agua, 98,6 % de AUC usando HPLC (método D)).

La (R)-2-(2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)-2-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)butanamida en estado sólido (**1a**) generada anteriormente, se designa Forma A. Este compuesto se sometió a análisis de XRPD, TGS y CDB descritos en (E) y (F), anteriores. Los resultados de estos análisis se presentan en las Figuras 5-7.

Ejemplo 4b: Preparación de (R)-2-(2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)-2-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)butanamida (1a)

A ácido (R)-2-(2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)-2-metilbutanoico (**4a**) (reactivo limitante) se carga 2-metil-THF (7,5 vol), luego se carga T₃P@ (2,0 eq, 50 % p/p en 2-MeTHF). Se calienta la mezcla hasta 60-65 °C y se mantiene esta temperatura durante no menos de 3 horas y los sólidos se disuelven por completo. Se enfría hasta 20-25 °C y luego se carga 2,2,2-trifluoroetilamina (2,0 eq). Se continúa la agitación durante no menos de 6 horas a 20-25 °C y hasta que el análisis por HPLC mostró <1,0 % de ácido (R)-2-(2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il) pirimidin-4-ilamino)-2-metilbutanoico (**4a**). Se carga lentamente una solución de Na₂CO₃ (15 vol, 1,165 M) mientras se mantiene una temperatura del lote <30 °C. Se agota la mezcla durante 30 minutos y luego se separan las fases. Se lava la fase orgánica con agua (4 vol). Se han observado emulsiones en este punto y se pueden tratar mediante la adición de una solución de NaCl. Se carga metanol (7 vol), luego se destila hasta 4 vol. Se repite 3 veces. Antes de la cristalización, se ajusta el volumen total hasta aproximadamente 11 vol. Se calienta la mezcla hasta 50-55 °C, luego se añade agua (2,45 vol, composición de disolvente final de 22 % de agua en metanol) durante 30 min. Se siembra el lote con (R)-2-(2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)-2-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)butanamida (**1a**) (semilla del 1 % en peso basado en el compuesto de Fórmula (**4a**)). Se agita durante 4 h a 50-55 °C, luego se añade agua durante 24 h hasta que la mezcla es aproximadamente 58 % en peso de agua en metanol. Se enfría hasta 20-25 °C, se agita 1 h, luego se filtra. Se lava la torta con agua (2 vol). Se secan los sólidos a 60-65 °C, dando (R)-2-(2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il) pirimidin-4-ilamino)-2-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil) butanamida (**1a**).

Ejemplo 5: Preparación de clorhidrato de ácido (R)-2-(2-cloropirimidin-4-ilamino)-2-metilbutanoico (2a)

A una solución de K₂CO₃ (2 equiv.) en agua (3 vol), se añadió D-isovalina*HCl (1,0 equiv.). La solución resultante se agitó durante 20 min. Luego, se añadieron 2,4-dicloropirimidina (1,1 equiv.) e IPA (7 vol) a la mezcla de reacción consecutivamente. La mezcla resultante se calentó a reflujo (-82 °C). Después de verificar la finalización de la reacción por análisis de HPLC (3,0 % de NMT (AUC) de 2,4-dicloropirimidina, aprox. 5-6 h), la solución se concentró hasta 4 vol. Se añadieron agua (4 vol) e IPAC (4 vol), y la mezcla se agitó y acidificó a pH = 1,2-1,4 usando una solución acuosa de HCl 6 N. Después de agitar no menos de 20 min, las capas se separaron. Se añadió IPAC (6 vol) a la capa acuosa y el pH de la mezcla se ajustó a 3,0-3,5 con solución acuosa de NaOH al 50 %. Después de agitar no menos de 20 min, las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con IPAC (3 vol). Se separaron las capas de IPAC combinadas (Na₂SO₄) y se filtraron. Se añadió IPA (1 vol) al filtrado. Se añadió HCl 5-6 N/IPA (0,85 eq.) gota a gota.

La mezcla se sembró con clorhidrato de ácido (R)-2-(2-cloro-pirimidin-4-ilamino)-2-metilbutanoico (0,01 % en peso eq.) para cristalizar el producto con agitación vigorosa. Después de agitar no menos de 4 h, el producto se recogió por filtración, se lavó (4:1 de IPAC/IPA, 2 x 1,2 vol), y se secó en un horno de vacío a 50 °C con una purga de N₂ hasta un peso constante, proporcionando clorhidrato de ácido (R)-2-(2-cloropirimidin-4-ilamino)-2-metilbutanoico (**2a**) en forma de un sólido blanquecino.

Ejemplo 6: Preparación de ácido (R)-2-(2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)-2-metilbutanoico (4a)

Se cargaron ácido (R)-2-(2-cloropirimidin-4-ilamino)-2-metilbutanoico (**2a**) (10,00 g, 37,58 mmol) y 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (**1a**) (17,21 g, 43,22 mmol) en un reactor de 250 ml, y se purgaron con gas nitrógeno. Bajo gas nitrógeno, desgasificación y agitación, se cargaron 52,00 ml de IPA en el reactor, seguidos de NaOH 6 M (20,05 ml). Después de desgasificar la mezcla de agitación durante 15 minutos, se cargó en el reactor dicloruro de 4-di-*terc*-butilfosfenil-*N,N*-dimetil-anilina-paladio (II) (37,25 mg, 0,05261 mmol) en forma de una suspensión con 2,00 ml de IPA. La mezcla resultante se desgasificó adicionalmente durante otros 20 min. Bajo presión positiva de nitrógeno, la mezcla de reacción se calentó hasta 74 °C hasta que las muestras de HPLC confirmaron que la reacción se había completado. Una vez que la reacción se completó, se cargó NaOH 6 M (6,263 ml) en el reactor como una solución en agua (74,00 ml) y la reacción se mantuvo a 74 °C hasta que la HPLC mostró la destosilación completa del producto.

La mezcla de reacción se enfrió hasta 25 °C y se ajustó para tener un pH de 0,4-0,6 usando HCl 11 M (3,146 ml). Se cargó carbón vegetal (0,3 g, 30 % en peso) en el reactor, y la mezcla resultante se agitó durante > 12 horas. La mezcla de reacción se filtró para eliminar el carbón vegetal y se añadió agua (50 ml) al filtrado después de devolverlo al reactor limpio. El pH de la mezcla de reacción se ajustó a 5,5-6,0 usando NaOH 6 M (6,263 ml). La mezcla de reacción se calentó hasta 64 °C bajo agitación. La mezcla de reacción se mantuvo bajo agitación a 64 °C durante un período de 60 min, después de la formación de una solución. El reactor se enfrió a una velocidad de 20 °C/h hasta alcanzar una temperatura de 25 °C. La mezcla de reacción se agitó continuamente a 25 °C durante al menos 4 h. El lote se filtró y se lavó con agua (10 ml), seguida de heptano (20 ml). Los sólidos se recogieron a sequedad al vacío a 60 °C.

Ejemplo 10a: Preparación de 2-amino-2-metilbutanoato de metilo

Se suspendió la sal HCl del ácido 2-amino-2-metilbutanoico (20 g, 130,2 mmol) en 150 ml de metanol. Se añadió una solución de HCl (4 M en dioxano) y la mezcla se calentó a 50 °C durante una noche. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se evaporó a sequedad al vacío. El éster isovalinametilico resultante (20 g) se usó sin purificación adicional. RMN de ¹H (300 MHz, DMSO) δ 3,78-3,64 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,54-3,41 (m, 1H), 2,50 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 1,76 (s, 2H), 1,66-1,35 (m, 2H), 1,17 (s, 3H), 0,77 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

Ejemplo 10b: Preparación de 2-((2-cloropirimidin-4-il)amino)-2-metilbutanoato de metilo

Se cargó un matraz de 250 ml con 2-amino-2-metilbutanoato de metilo (8,4 g, 54,4 mmol), 2,4-dicloropirimidina (8,9 g, 59,8 mmol), TEA (5,5 g, 54,4 mmol) y 80 ml de NMP. La mezcla de reacción se calentó hasta 80 °C durante -18 horas. Después del enfriamiento, se añadió agua (300 ml) y la mezcla se extrajo con MTBE. Los extractos orgánicos se lavaron con agua y se secaron sobre sulfato sódico. La filtración y la evaporación al vacío proporcionaron 13 g de un aceite de color naranja que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida, (0-100 % de acetato de etilo-hexano), proporcionando 4,6 g (34 %) de 2-((2-cloropirimidin-4-il)amino)-2-metilbutanoato de metilo en forma de un aceite. RMN de ¹H: (CDCl₃) δ 8,05-7,88 (m, 1H), 6,28 (δ, 1H), 5,95 (δ, 1H), 4,2-4,0 (m, 1H), 3,86 (m, 1H), 2,46 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 2,01 (m, 1H), 1,72 (m, 3H), 0,89 (m, 3H). m/e, m+1 244,1

Ejemplo 10c: Preparación de 2-metil-2-((2-(1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)butanoato de metilo

Un recipiente a presión de 500 ml se cargó con 80 ml de DME, 1-(p-tolilsulfonyl)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirrolo[2,3-b]piridina (4,4 g, 11,05 mmol), 2-((2-cloropirimidin-4-il)amino)-2-metilbutanoato de metilo, (2,44 g, 10,05 mmol), carbonato sódico (10 ml de solución acuosa 2 M, 20 mmol) y se desgasificó la mezcla con una corriente de nitrógeno durante 30 min. Entonces, se añadió Pd(dppf)Cl₂, se selló el matraz y se calentó hasta 90 °C durante 15 horas. La mezcla se enfrió y se filtró a través de Florisil. La evaporación al vacío dio 7,8 g de un residuo de color pardo que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida, (0-80 % de acetato de etilo-hexano, proporcionando 3,9 g (81 %) de 2-metil-2-((2-(1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)butanoato de metilo. RMN de ¹H (CDCl₃) 8,83 (dd, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,44 (dd, 1H), 7,28 (dd, 4H), 6,27 (d, 1H), 5,29 (s, 1H), 3,74 (d, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,34-2,15 (m, 1H), 2,18-2,00 (m, 2H), 1,98 (s, 2H), 1,74 (s, 3H), 1,34-1,17 (m, 15H), 1,03 (m, 3H). m/e m+1 480,25

Ejemplo 10d: Preparación de ácido 2-((2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)-2-metilbutanoico

Se añadió hidrato de hidróxido de litio (1,9 g, 45 mmol) a 50 ml de THF y 15 ml de agua. Luego, se añadió 2-metil-2-((2-(1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)butanoato, y la mezcla se calentó a reflujo durante 18 horas. La reacción se enfrió hasta la ta y se añadió una solución 1 M de 50 ml de ácido cítrico. La mezcla se extrajo con 3 x

100 ml de acetato de etilo, tras lo que se formó un precipitado de color blanco en la capa acuosa. El producto se filtró entonces de la capa acuosa y se secó al vacío, proporcionando 1,6 g (68 %) de ácido 2-((2-(1H-pirrololo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)-2-metilbutanoico en forma de un sólido de color blanco. RMN de ¹H (300 MHz, MeOD) 8,87 (dd, 1H), 8,32 (m, 2H), 7,94 (d, 1H), 3,31 (m, 3H), 2,80 (c, 1H), 2,29-1,95 (m, 2H), 1,68 (s, 3H), 0,96 (t, 3H). m/e m+1 = 312,22.

Ejemplo 10e: Preparación de 2-((2-(1H-pirrololo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)-2-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)butanamida

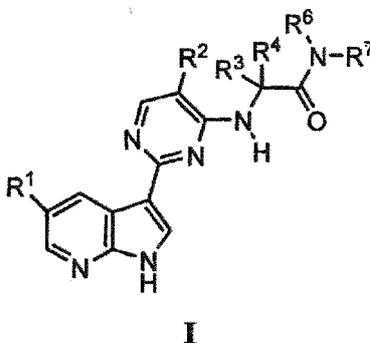
Se cargó un matraz de 100 ml con ácido 2-((2-(1H-pirrololo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)-2-metilbutanoico (1,6 g, 5,14 mmol), 20 ml de DMF, HOBt (243.1 mg, 1,8 mmol), EDC (1,18 g, 6,17 mmol) y 2,2,2-trifluoroetamina (450 µl, 5,65 mmol). Se agitó a ta ~18 horas. Se añadieron 75 ml de agua y la mezcla se extrajo con 3 x 100 ml de MTBE. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, y se secaron sobre sulfato sódico. La solución se filtró y se evaporó al vacío, proporcionando 1,1 g (54 %) de un sólido de color amarillo pálido que resultó ser 2-((2-(1H-pirrololo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)-2-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)butanamida racémica pura.

Ejemplo 10f: Preparación de (2s)-2-metil-2-[[2-(1H-pirrololo[5,4-b]piridin-3-il)amino]-N-(2,2,2-trifluoroetil)butanamida

La mezcla racémica de 2-((2-(1H-pirrololo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)-2-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)butanamida de la etapa anterior se separó en los enantiómeros de dos componentes usando cromatografía SFC, dando el enantiómero puro, VRT-1071001-1; (2s)-2-metil-2-[[2-(1H-pirrololo[5,4-b]piridin-3-il)amino]-N-(2,2,2-trifluoroetil)butanamida. 186,7 mg(16,7 %). RMN de ¹H (300 MHz, MeOD) δ 8,82 (dd, J = 8,0; 1,3 Hz, 1H), 8,22 (dd, J = 4,7; 1,3 Hz, 1H), 8,19-8,04 (m, 2H), 7,22 (dd, J = 8,0; 4,8 Hz, 1H), 6,42 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 3,98-3,59 (m, 2H), 3,38-3,24 (m, 3H), 2,22 (dc, J = 15,0; 7,5 Hz, 1H), 2,03-1,80 (m, 1H), 1,62 (s, 3H), 1,01-0,82 (m, 3H). m/c m+1=393,36

A continuación, se describen en el presente documento los aspectos definidos en las siguientes cláusulas (que forman parte de la presente descripción, pero que no se consideran reivindicaciones de acuerdo con la decisión J15/88 de la Sala Legal de Apelaciones de la Oficina Europea de Patentes):

1. Un proceso para preparar un compuesto de Fórmula I:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R¹ es -H, -Cl o -F;

R² es -H o -F;

R³ es -grupo alifático C₁₋₄ opcionalmente sustituido con 1-5 apariciones de R⁵;

R⁴ es -alquilo C₁₋₂ opcionalmente sustituido con 1-3 apariciones de R⁵; o

R³ y R⁴ se toman juntos para formar un anillo saturado carbocíclico o heterocíclico de 3-7 elementos opcionalmente sustituido con 1-5 apariciones de R⁵;

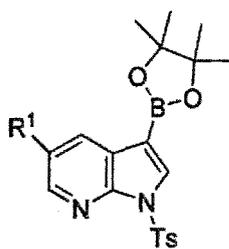
cada R⁵ se selecciona independientemente entre halógeno, -OCH₃, -OH, -NO₂, -NH₂, -SH, -SCH₃, -NHCH₃, -CN o -grupo alifático C₁₋₂ no sustituido, o

dos grupos R⁵, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo de ciclopropilo;

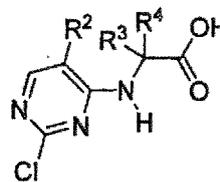
R⁶ es -H o -alquilo C₁₋₂ no sustituido; y

R⁷ es un -CH₂CR₃ o -(CH₂)₂CR₃ en donde cada R es independientemente -H o -F; que comprende la etapa de:

i) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula 1 con una sal clorhidrato de un compuesto de Fórmula 2



1



2

en presencia de agua, un disolvente orgánico, una base y un catalizador de metal de transición para generar un compuesto de Fórmula I.

5

2. El proceso de la cláusula 1, en donde el disolvente orgánico de la etapa i) es un disolvente aprótico.

3. El proceso de la cláusula 2, en donde el disolvente aprótico es acetonitrilo, tolueno, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, acetona, *tert*-butiléter metílico o cualquier combinación de los mismos.

10

4. El proceso de una cualquiera de las cláusulas 1-3, en donde el disolvente orgánico de la etapa i) es un disolvente prótico.

15

5. El proceso de la cláusula 4, en donde el disolvente prótico es un alcohol seleccionado entre metanol, propanol, isopropanol, butanol, *tert*-butanol o cualquier combinación de los mismos.

6. El proceso de una cualquiera de las cláusulas 1-5, en donde la base de la etapa i) es una base inorgánica.

20

7. El proceso de la cláusula 6, en donde la base inorgánica comprende fosfato tripotásico, hidrogenofosfato de dipotasio, carbonato dipotásico, carbonato disódico, fosfato trisódico, hidrógenofosfato disódico o cualquier combinación de los mismos.

8. El proceso de la cláusula 7, en donde la base inorgánica comprende un hidróxido de metal alcalino.

25

9. El proceso de la cláusula 8, en donde el hidróxido de metal alcalino comprende NaOH, KOH o cualquier combinación de los mismos.

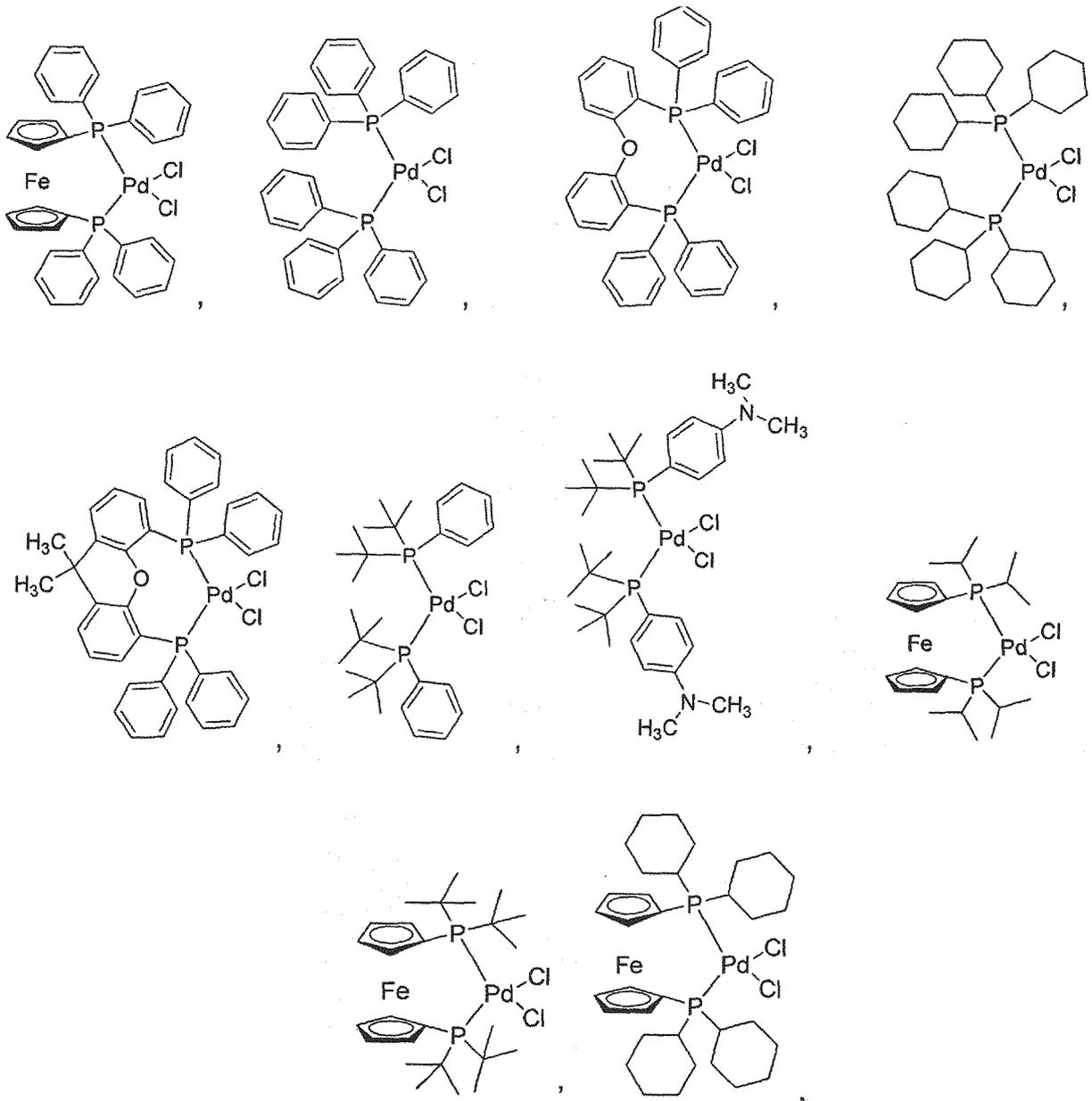
10. El proceso de una cualquiera de las cláusulas 1-9, en donde el catalizador de metal de transición de la etapa i) es un catalizador de paladio.

30

11. El proceso de la cláusula 10, en donde el catalizador de paladio de la etapa i) comprende acetato de paladio (II), tetraquis(trifenilfosfin)paladio (0), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) o cualquier combinación de los mismos.

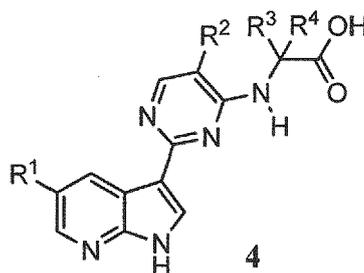
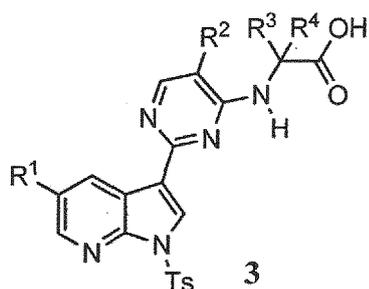
35

12. El proceso de la cláusula 10, en donde el catalizador de paladio de la etapa i) comprende



o cualquier combinación de los mismos.

- 5 13. El proceso de una cualquiera de las cláusulas 1-12, en donde la reacción de la etapa **i)** se realiza a una temperatura entre aproximadamente 50 °C y aproximadamente 110 °C.
14. El proceso de la cláusula 13, en donde la reacción de la etapa **i)** se realiza a una temperatura entre aproximadamente 60 °C y aproximadamente 95 °C.
- 10 15. El proceso de la cláusula 14, en donde la reacción de la etapa **i)** se realiza a una temperatura entre aproximadamente 70 °C y aproximadamente 80 °C.
- 15 16. El proceso de una cualquiera de las cláusulas 1-15, que comprende además las etapas de:
- ii)** desproteger un compuesto de Fórmula **3** para generar un compuesto de Fórmula **4**:



e;

5 **iii)** hacer reaccionar el compuesto de Fórmula 4 con HNR^6R^7 en presencia de un agente de acoplamiento y un disolvente orgánico para generar el compuesto de Fórmula I.

17. El proceso de la cláusula 16, en donde la etapa **ii)** comprende desproteger el compuesto de Fórmula 3 en presencia de una base.

10 18. El proceso de la cláusula 17, en donde la base comprende una base inorgánica.

19. El proceso de la cláusula 18, en donde la base inorgánica es un hidróxido de metal alcalino.

15 20. El proceso de la cláusula 19, en donde el hidróxido de metal alcalino es NaOH, KOH o cualquier combinación de los mismos.

21. El proceso de una cualquiera de las cláusulas 16-20, en donde la reacción de la etapa **iii)** se produce en presencia de una base orgánica.

20 22. El proceso de la cláusula 21, en donde la base orgánica de la etapa **iii)** comprende una amina terciaria.

23. El proceso de la cláusula 22, en donde la amina terciaria comprende *N,N*-diisopropiletilamina, trietilamina o cualquier combinación de las mismas.

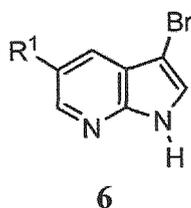
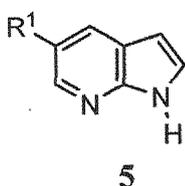
25 24. El proceso de una cualquiera de las cláusulas 16-23, en donde el agente de acoplamiento de la etapa **iii)** comprende anhídrido propilfosfónico.

25. El proceso de una cualquiera de las cláusulas 16-24, en donde el disolvente orgánico de la etapa **iii)** comprende un hidrocarburo halogenado, un tetrahidrofurano sustituido con alquilo o cualquier combinación de los mismos.

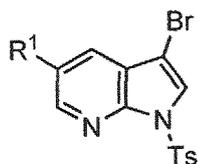
30 26. El proceso de la cláusula 25, en donde el disolvente orgánico comprende un tetrahidrofurano sustituido con alquilo que comprende 2-metiltetrahidrofurano.

27. El proceso de una cualquiera de las cláusulas 1-26, que comprende además las etapas de:

35 **iva)** hacer reaccionar un compuesto de Fórmula 5 con bromo en un disolvente orgánico para generar un compuesto de Fórmula 6:

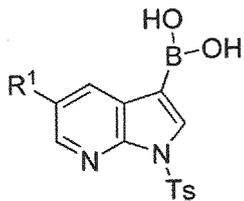


40 **va)** hacer reaccionar el compuesto de Fórmula 6 con cloruro de *p*-toluenosulfonilo para generar un compuesto de Fórmula 7:



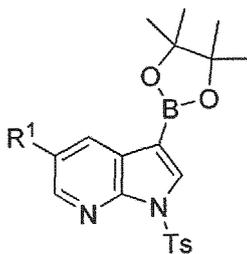
7 ;

5 **vi)** hacer reaccionar el compuesto de Fórmula 7 con borato de triisopropilo, en presencia de un disolvente orgánico y una base de litio fuerte para generar un compuesto de Fórmula 8:



8 ;

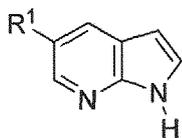
10 y **vii)** esterificar un compuesto de Fórmula 8 con alcohol pinacolítico en un disolvente orgánico para generar un compuesto de Fórmula 1,



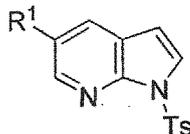
1 .

15 28. El proceso de una cualquiera de las cláusulas 1-26, que comprende además las etapas de:

ivb) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula 5 con cloruro de *p*-toluenosulfonilo para generar un compuesto de Fórmula 9:

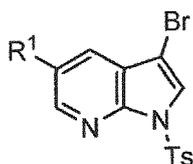


5



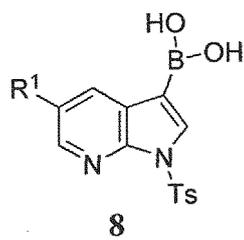
9 ;

20 **vb)** hacer reaccionar el compuesto de Fórmula 9 con *N*-bromosuccinimida para generar un compuesto de Fórmula 7:

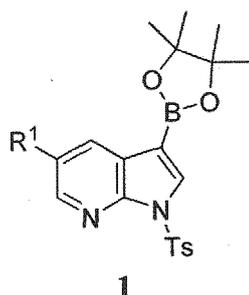


7 ;

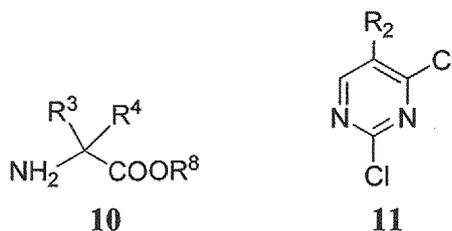
25 **vi)** hacer reaccionar el compuesto de Fórmula 7 con borato de triisopropilo, en presencia de un disolvente orgánico y una base de litio fuerte para generar un compuesto de Fórmula 8:



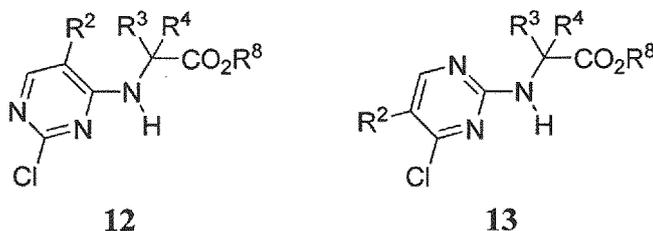
5 y
vii) esterificar el compuesto de Fórmula **8** con alcohol pinacolítico en un disolvente orgánico para generar un compuesto de Fórmula **1**,



10 29. El proceso de una cualquiera de las cláusulas 1-28, que comprende además la etapa de:
viii) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula **10**, en donde R⁸ es un alquilo -C₁₋₄, con un compuesto de Fórmula **11**



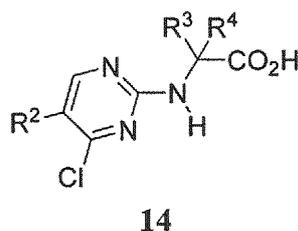
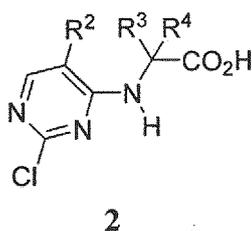
15 en presencia de una base orgánica y un disolvente orgánico para generar una mezcla que comprende un compuesto de Fórmula **12** y un compuesto de Fórmula **13**:



20 30. El proceso de la cláusula 29, que comprende además las etapas de:

ixa) desproteger el compuesto de Fórmula **12** y el compuesto de Fórmula **13** en presencia de un ácido inorgánico para generar una mezcla que comprende el compuesto de Fórmula **2** y un compuesto de Fórmula **14**:

25



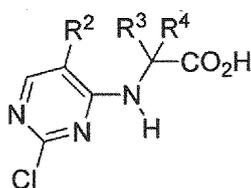
;

y

5

xa) hacer reaccionar la mezcla que comprende el compuesto de Fórmula **2** y el compuesto de Fórmula **14** con HCl en presencia de un disolvente orgánico para generar las sales clorhidrato del compuesto de Fórmula **2** y el compuesto de Fórmula **14**; y

xia) recristalizar la mezcla de las sales clorhidrato del compuesto de Fórmula **2** y el compuesto de Fórmula **14** para generar la sal clorhidrato del compuesto de Fórmula **2**,

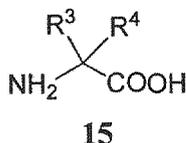
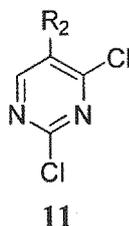


10

31. El proceso de una cualquiera de las cláusulas 1-28, que comprende además las etapas de:

15

viii b) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula **11** con una sal ácida de un compuesto de Fórmula **15** en presencia de un disolvente y una base para generar el compuesto de Fórmula **2**



;

20

y

ix b) hacer reaccionar el compuesto de Fórmula **2** con HCl para generar la sal clorhidrato del compuesto de Fórmula **2**.

25

32. El proceso de la cláusula 31, en donde la base de la etapa **viii b)** es una base inorgánica seleccionada entre fosfato tripotásico, hidrogenofosfato de dipotasio, carbonato dipotásico, carbonato disódico, fosfato trisódico, hidrógenofosfato disódico o cualquier combinación de los mismos.

33. El proceso de cualquiera de las cláusulas 31 o 32, en donde el disolvente de la etapa **viii b)** comprende agua.

30

34. El proceso de la cláusula 33, en donde el disolvente de la etapa **viii b)** comprende además un alcohol seleccionado entre metanol, etanol, propanol, *iso*-propanol, butanol, *terc*-butanol o cualquier combinación de los mismos.

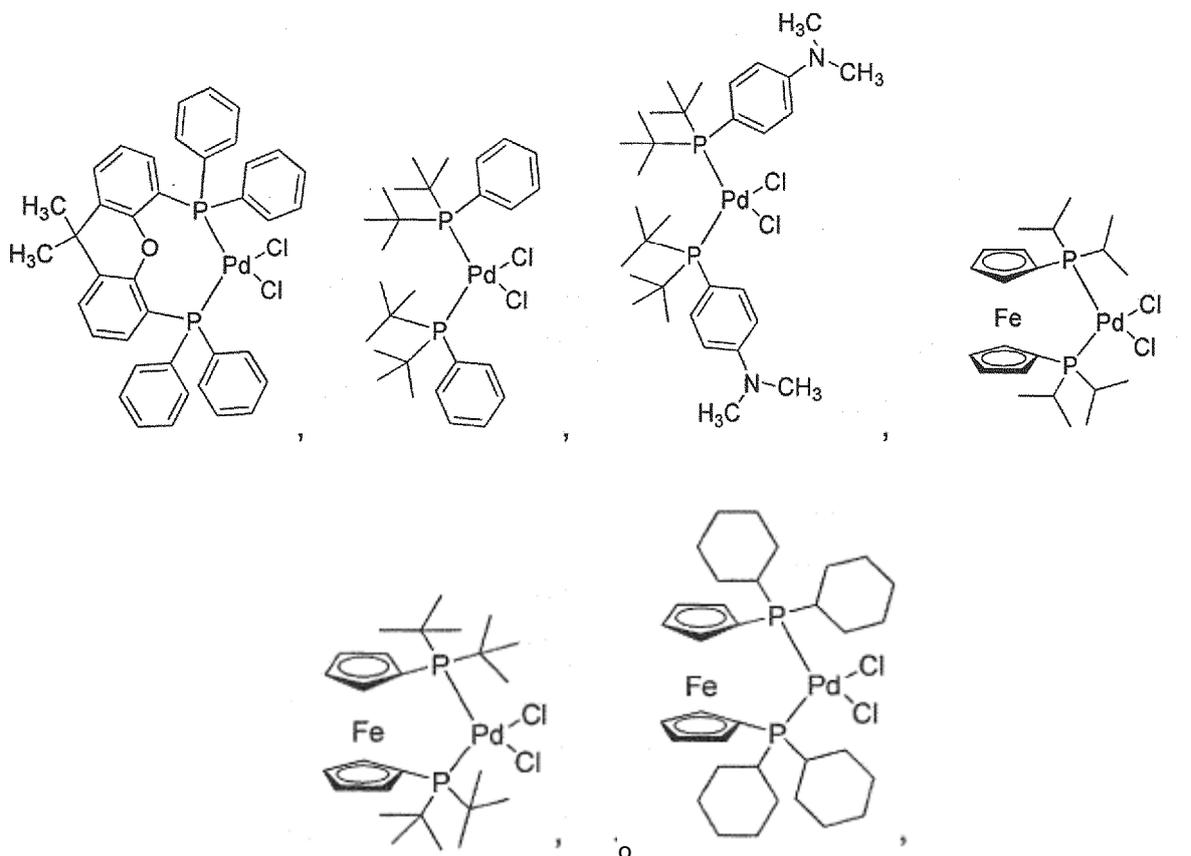
35

35. El proceso de una cualquiera de las cláusulas 31-34, en donde la reacción de la etapa **viii b)** se realiza a una temperatura de aproximadamente 70 °C a aproximadamente 120 °C.

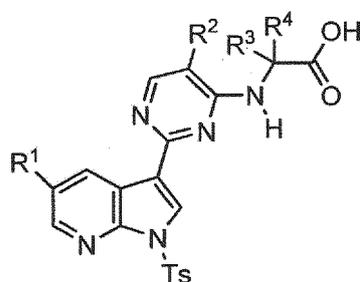
36. El proceso de la cláusula 35, en donde la reacción de la etapa **viii b)** se realiza a una temperatura de aproximadamente 80 °C a aproximadamente 100 °C.

40

37. Un proceso para preparar un compuesto de Fórmula **4**:



o cualquier combinación de los mismos, para generar un compuesto de Fórmula 3, y



3

5

ii) desproteger el compuesto de Fórmula 3 para generar el compuesto de Fórmula 4.

10

38. El proceso de la cláusula 37, en donde el disolvente orgánico de la etapa **ia)** es un alcohol.

39. El proceso de la cláusula 38, en donde el alcohol se selecciona entre metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, *tert*-butanol o cualquier combinación de los mismos.

15

40. El proceso de una cualquiera de las cláusulas 37-39, en donde la base de la etapa **ia)** es una base inorgánica.

41. El proceso de la cláusula 40, en donde la base inorgánica es un hidróxido de metal alcalino.

20

42. El proceso de la cláusula 41, en donde el hidróxido de metal alcalino es NaOH, KOH o cualquier combinación de los mismos.

43. El proceso de una cualquiera de las cláusulas 37-42, en donde la reacción de la etapa **ia)** se realiza a una temperatura entre aproximadamente 50 °C y aproximadamente 110 °C.

25

44. El proceso de la cláusula 43, en donde la reacción de la etapa **ia)** se realiza a una temperatura entre aproximadamente 60 °C y aproximadamente 95 °C.

45. El proceso de la cláusula 44, en donde la reacción de la etapa **ia)** se realiza a una temperatura entre aproximadamente 70 °C y aproximadamente 80 °C.

5 46. El proceso de una cualquiera de las cláusulas 37-45, en donde la desprotección de la etapa **ii)** se realiza en presencia de una base.

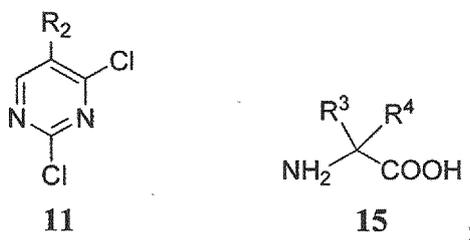
47. El proceso de la cláusula 46, en donde la base es una base inorgánica.

10 48. El proceso de la cláusula 47, en donde la base inorgánica es un hidróxido de metal alcalino.

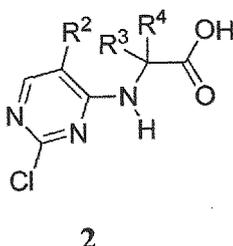
49. El proceso de la cláusula 48, en donde el hidróxido de metal alcalino es KOH, NaOH o cualquier combinación de los mismos.

15 50. El proceso de una cualquiera de las cláusulas 37-49, que comprende además las etapas:

viiib) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula **11** con una sal ácida de un compuesto de Fórmula **15** en presencia de un disolvente y una base para generar el compuesto de Fórmula **2**:



20 y **ixb)** hacer reaccionar el compuesto de Fórmula **2** con HCl para generar la sal clorhidrato del compuesto de Fórmula **2**,



25 51. El proceso de la cláusula 50, en donde la base de la etapa **viiib)** es una base inorgánica seleccionada entre fosfato tripotásico, hidrogenofosfato de dipotasio, carbonato dipotásico, carbonato disódico, fosfato trisódico, hidrógenofosfato disódico o cualquier combinación de los mismos.

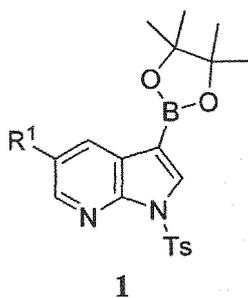
30 52. El proceso de cualquiera de las cláusulas 50 o 51, en donde el disolvente de la etapa **viiib)** comprende agua.

35 53. El proceso de la cláusula 52, en donde el disolvente de la etapa **viiib)** comprende además un alcohol seleccionado entre metanol, etanol, propanol, *iso*-propanol, butanol, *terc*-butanol o cualquier combinación de los mismos.

54. El proceso de una cualquiera de las cláusulas 50-53, en donde la reacción de la etapa **viiib)** se realiza a una temperatura de aproximadamente 70 °C a aproximadamente 120 °C.

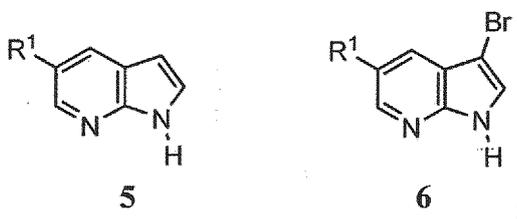
40 55. El proceso de la cláusula 54, en donde la reacción de la etapa **viiib)** se realiza a una temperatura de aproximadamente 80 °C a aproximadamente 100 °C.

56. Un proceso para preparar un compuesto de Fórmula **1**:

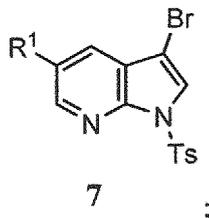


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R¹ es -H, -Cl o -F; que comprende las etapas de:

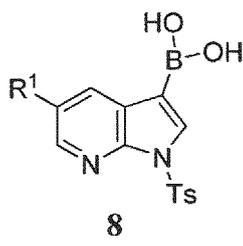
- 5 **iva)** hacer reaccionar un compuesto de Fórmula 5 con bromo en un disolvente orgánico para generar un compuesto de Fórmula 6:



- 10 **va)** hacer reaccionar el compuesto de Fórmula 6 con cloruro de *p*-toluenosulfonilo para generar un compuesto de Fórmula 7:



- 15 **vi)** hacer reaccionar el compuesto de Fórmula 7 con borato de triisopropilo, en presencia de un disolvente orgánico y una base de litio fuerte para generar un compuesto de Fórmula 8:



- 20 y **vii)** esterificar el compuesto de Fórmula 8 con alcohol pinacolítico en un disolvente orgánico para generar un compuesto de Fórmula 1.

57. El proceso de la cláusula 56, en donde el disolvente orgánico en la etapa **iva)** es un disolvente aprótico.

58. El proceso de la cláusula 57, en donde el disolvente aprótico es dimetilformamida.

59. El proceso de una cualquiera de las cláusulas 56-58, en donde la reacción en la etapa **iva)** se realiza a una temperatura de aproximadamente -5 °C a aproximadamente 30 °C.

60. El proceso de la cláusula 59, en donde la reacción de la etapa **iva)** se realiza a una temperatura de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 10 °C.

61. El proceso de una cualquiera de las cláusulas 56-60, en donde la reacción de la etapa **va)** se realiza en

presencia de hidruro sódico.

62. El proceso de una cualquiera de las cláusulas 56-61, en donde la reacción de la etapa **va)** se realiza a una temperatura de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 30 °C.

63. El proceso de la cláusula 62, en donde la reacción de la etapa **va)** se realiza a una temperatura de aproximadamente 5 °C a aproximadamente 25 °C.

64. El proceso de la cláusula 63, en donde la reacción de la etapa **va)** se realiza a una temperatura de aproximadamente 10 °C a aproximadamente 20 °C.

65. El proceso de una cualquiera de las cláusulas 56-64, en donde la base de litio fuerte de la etapa **vi)** es *n*-butillitio.

66. El proceso de una cualquiera de las cláusulas 56-65, en donde la reacción de la etapa **vi)** se realiza a una temperatura de aproximadamente -100 °C a aproximadamente -70 °C.

67. El proceso de la cláusula 66, en donde la reacción de la etapa **vi)** se realiza a una temperatura de aproximadamente -90 °C a aproximadamente -80 °C.

68. El proceso de una cualquiera de las cláusulas 56-67, en donde el disolvente orgánico de la etapa **vii)** es un hidrocarburo halogenado.

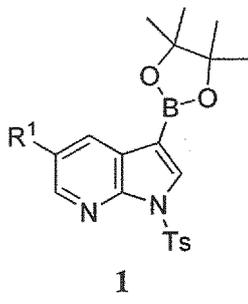
69. El proceso de la cláusula 68, en donde el hidrocarburo halogenado es diclorometano o dicloroetano.

70. El proceso de una cualquiera de las cláusulas 56-69, en donde la reacción de esterificación de la etapa **vii)** se realiza a una temperatura de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 60 °C.

71. El proceso de la cláusula 70, en donde la reacción de esterificación de la etapa **vii)** se realiza a una temperatura de aproximadamente 10 °C a aproximadamente 40 °C.

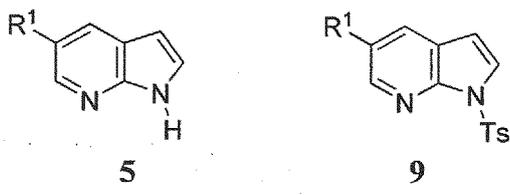
72. El proceso de la cláusula 71, en donde la reacción de esterificación de la etapa **vii)** se realiza a una temperatura de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 30 °C.

73. Un proceso para preparar un compuesto de Fórmula 1:

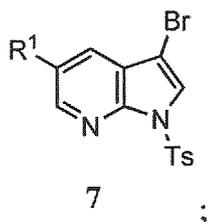


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R¹ es -H, -Cl o -F; que comprende las etapas de:

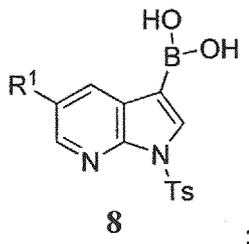
ivb) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula 5 con cloruro de *p*-toluenosulfonilo para generar un compuesto de Fórmula 9:



vb) hacer reaccionar el compuesto de Fórmula 9 con *N*-bromosuccinimida para generar un compuesto de Fórmula 7:



5 **vi)** hacer reaccionar el compuesto de Fórmula 7 con borato de triisopropilo, en presencia de un disolvente orgánico y una base de litio fuerte para generar un compuesto de Fórmula 8:



10 y **vii)** esterificar el compuesto de Fórmula 8 con alcohol pinacolítico en un disolvente orgánico para generar un compuesto de Fórmula 1.

74. El proceso de la cláusula 73, en donde la reacción de la etapa **ivb)** se realiza en presencia de hidruro sódico.

15 75. El proceso de cualquiera de las cláusulas 73 o 74, en donde la base de litio fuerte de la etapa **vi)** es *n*-butillitio.

76. El proceso de una cualquiera de las cláusulas 73-75, en donde la reacción de la etapa **vi)** se realiza a una temperatura de aproximadamente -100 °C a aproximadamente -70 °C.

20 77. El proceso de la cláusula 76, en donde la reacción de la etapa **vi)** se realiza a una temperatura de aproximadamente -90 °C a aproximadamente -80 °C.

78. El proceso de una cualquiera de las cláusulas 73-77, en donde el disolvente orgánico de la etapa **vii)** es un hidrocarburo halogenado.

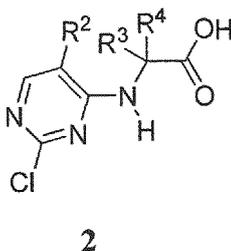
25 79. El proceso de la cláusula 78, en donde el hidrocarburo halogenado es diclorometano o dicloroetano.

80. El proceso de una cualquiera de las cláusulas 73-79, en donde la reacción de esterificación en la etapa **vii)** se realiza a una temperatura de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 60 °C.

30 81. El proceso de la cláusula 80, en donde la reacción de esterificación en la etapa **vii)** se realiza a una temperatura de aproximadamente 10 °C a aproximadamente 40 °C.

35 82. El proceso de la cláusula 81, en donde la reacción de esterificación en la etapa **vii)** se realiza a una temperatura de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 30 °C.

83. Un proceso para preparar un compuesto de Fórmula 2

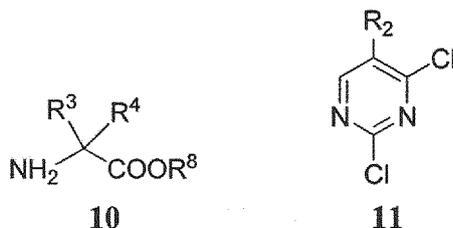


40 en donde:

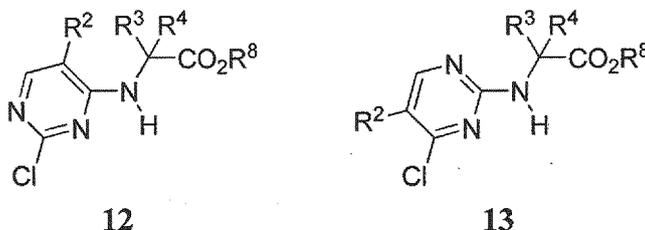
R² es -H o -F;

R³ es -grupo alifático C₁₋₄ opcionalmente sustituido con 1-5 apariciones de R⁵;

R⁴ es -alquilo C₁₋₂ opcionalmente sustituido con 1-3 apariciones de R⁵; o R³ y R⁴ se toman juntos para formar un anillo saturado carbocíclico o heterocíclico de 3-7 elementos opcionalmente sustituido con 1-5 apariciones de R⁵; cada R⁵ se selecciona independientemente entre halógeno, -OCH₃, -OH, -NO₂, -NH₂, -SH, -SCH₃, -NHCH₃, -CN o -grupo alifático C₁₋₂ no sustituido, o dos grupos R⁵, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo de ciclopropilo; que comprende la etapa de: **viii)** hacer reaccionar un compuesto de Fórmula 10, en donde R⁸ es un alquilo -C₁₋₄, con un compuesto de Fórmula 11

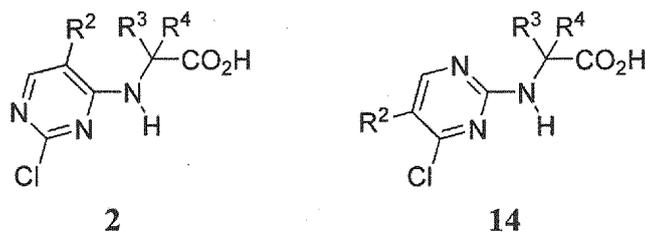


en presencia de una base orgánica y un disolvente orgánico para generar una mezcla que comprende un compuesto de Fórmula 12 y un compuesto de Fórmula 13:



84. El proceso de la cláusula 83, que comprende además las etapas de:

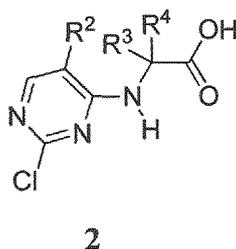
ixa) desproteger el compuesto de Fórmula 12 y el compuesto de Fórmula 13 en presencia de un ácido inorgánico para generar una mezcla de un compuesto de Fórmula 2 y un compuesto de Fórmula 14:



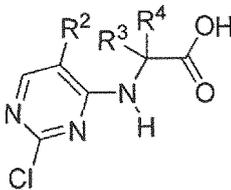
y

xa) hacer reaccionar la mezcla del compuesto de Fórmula 2 y el compuesto de Fórmula 14 con HCl en presencia de un disolvente orgánico para generar las sales clorhidrato del compuesto de Fórmula 2 y el compuesto de Fórmula 14; y

xia) recristalizar la mezcla de las sales clorhidrato del compuesto de Fórmula 2 y el compuesto de Fórmula 14 para generar la sal clorhidrato del compuesto de Fórmula 2,



85. Un proceso para preparar un compuesto de Fórmula 2:



2

5 en donde:

R² es -H o -F;

R³ es -grupo alifático C₁₋₄ opcionalmente sustituido con 1-5 apariciones de R⁵;

R⁴ es -alquilo C₁₋₂ opcionalmente sustituido con 1-3 apariciones de R⁵; o

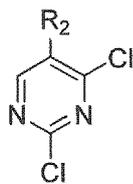
10 R³ y R⁴ se toman juntos para formar un anillo saturado carbocíclico o heterocíclico de 3-7 elementos opcionalmente sustituido con 1-5 apariciones de R⁵;

cada R⁵ se selecciona independientemente entre halógeno, -OCH₃, -OH, -NO₂, -NH₂, -SH, -SCH₃, -NHCH₃, -CN o -grupo alifático C₁₋₂ no sustituido, o

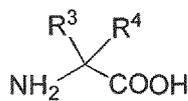
15 dos grupos R⁵, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo de ciclopropilo;

que comprende las etapas de:

viii b) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula 11 con una sal ácida de un compuesto de Fórmula 15 en presencia de un disolvente y una base para generar el compuesto de Fórmula 2



11



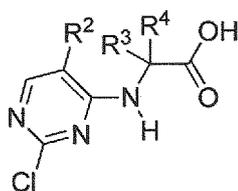
15 ;

20

y

ix b) hacer reaccionar el compuesto de Fórmula 2 con HCl para generar la sal clorhidrato del compuesto de Fórmula 2,

25



2

30

86. El proceso de la cláusula 85, en donde la base de la etapa **viii b)** es una base inorgánica seleccionada entre fosfato tripotásico, hidrogenofosfato de dipotasio, carbonato dipotásico, carbonato disódico, fosfato trisódico, hidrógenofosfato disódico o cualquier combinación de los mismos.

87. El proceso de cualquiera de las cláusulas 85 u 86, en donde el disolvente de la etapa **viii b)** comprende agua.

35

88. El proceso de la cláusula 87, en donde el disolvente de la etapa **viii b)** comprende además un alcohol seleccionado entre metanol, etanol, propanol, *iso*-propanol, butanol, *terc*-butanol o cualquier combinación de los mismos.

40

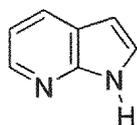
89. El proceso de una cualquiera de las cláusulas 85-88, en donde la reacción de la etapa **viii b)** se realiza a una temperatura de aproximadamente 70 °C a aproximadamente 120 °C.

90. El proceso de la cláusula 89, en donde la reacción de la etapa **viii b)** se realiza a una temperatura de aproximadamente 80 °C a aproximadamente 100 °C.

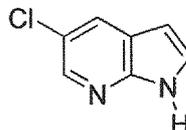
91. El proceso de la cláusula 16, en donde HNR^6R^7 es 2,2,2-trifluoroetilamina.

92. El proceso de cualquiera de las cláusulas 27 u 28, en donde el compuesto de Fórmula 5 se selecciona entre

5



5a

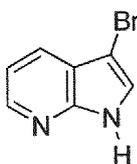


5b

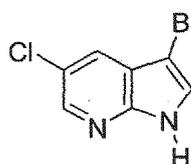
1H-pirrolo[2,3-b]piridina (**5a**) o 5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (**5b**).

10

93. El proceso de la cláusula 27, en donde el compuesto de Fórmula 6 se selecciona entre



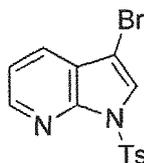
6a



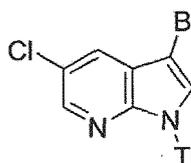
6b

3-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (**6a**) o 3-bromo-5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (**6b**);
el compuesto de Fórmula 7 se selecciona entre

15



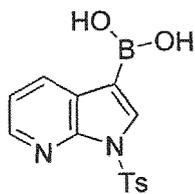
7a



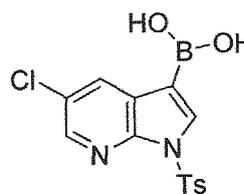
7b

3-bromo-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (**7a**) o 3-bromo-5-cloro-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (**7b**);
el compuesto de Fórmula 8 se selecciona entre

20



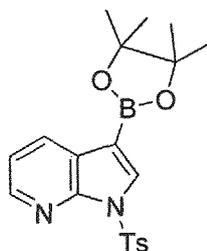
8a



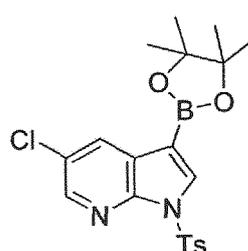
8b

ácido 1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilborónico (**8a**) o ácido 5-cloro-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilborónico (**8b**); y
el compuesto de Fórmula 1 se selecciona entre

25



1a

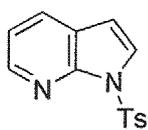


1b

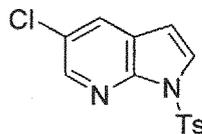
30

3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (**1a**) o 5-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (**1b**).

94. El proceso de la cláusula 28, en donde el compuesto de Fórmula 9 se selecciona entre



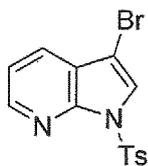
9a



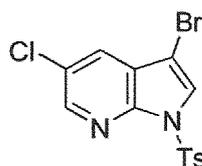
9b

5

1-tosil-1H-pirrol[2,3-b]piridina (**9a**) o 5-cloro-1-tosil-1H-pirrol[2,3-b]piridina (**9b**); el compuesto de Fórmula 7 se selecciona entre



7a



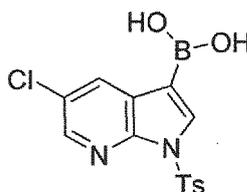
7b

10

3-bromo-1-tosil-1H-pirrol[2,3-b]piridina (**7a**) o 3-bromo-5-cloro-1-tosil-1H-pirrol[2,3-b]piridina (**7b**); el compuesto de Fórmula 8 se selecciona entre



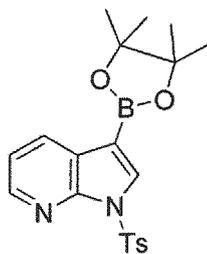
8a



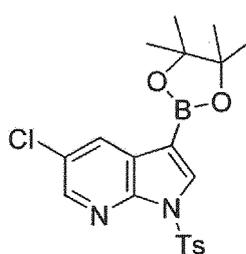
8b

15

ácido 1-tosil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilborónico (**8a**) o ácido 5-cloro-1-tosil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilborónico (**8b**); y el compuesto de Fórmula 1 se selecciona entre



1a



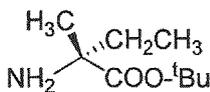
1b

20

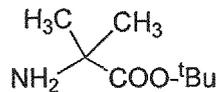
3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-tosil-1H-pirrol[2,3-b]piridina (**1a**) o 5-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-tosil-1H-pirrol[2,3-b]piridina (**1b**).

25

95. El proceso de la cláusula 29, en donde el compuesto de Fórmula 10 se selecciona entre



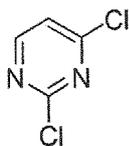
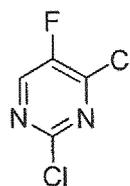
10a



10b

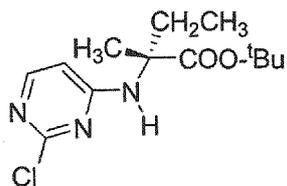
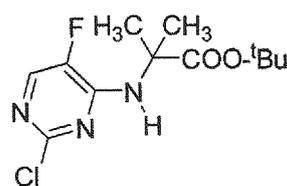
30

2-amino-2-metilbutanoato (R)-*terc*-butílico (**10a**) o 2-amino-2-metilpropanoato *terc*-butílico (**10b**); el compuesto de Fórmula 11 se selecciona entre

**11a****11b**

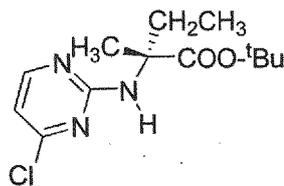
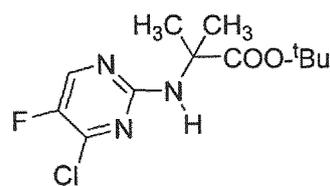
2,4-dicloropirimidina (**11a**) o 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina (**11b**);
el compuesto de Fórmula **12** se selecciona entre

5

**12a****12b**

2-(2-Cloropirimidin-4-ilamino)-2-metilbutanoato (R)-*terc*-butílico (**12a**) o 2-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-2-metilpropanoato *terc*-butílico (**12b**); y
el compuesto de Fórmula **13** se selecciona entre

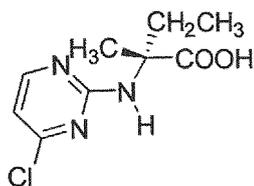
10

**13a****13b**

2-(4-cloropirimidin-2-ilamino)-2-metilbutanoato (R)-*terc*-butílico (**13a**) o 2-(4-cloro-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-2-metilpropanoato *terc*-butílico (**13b**).

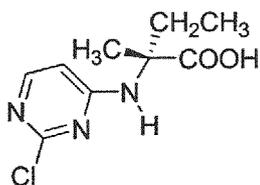
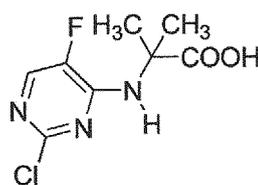
15

96. El proceso de la cláusula 30, en donde el compuesto de Fórmula **14** se selecciona entre

**14a****14b**

20

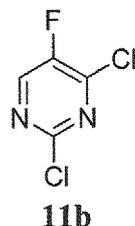
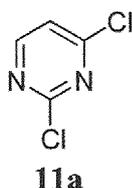
ácido (R)-2-(4-cloropirimidin-2-ilamino)-2-metilbutanoico (**14a**) o ácido 2-(4-cloro-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-2-metilpropanoico (**14b**); y
el compuesto de Fórmula **2** se selecciona entre

**2a****2b**

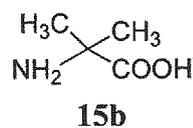
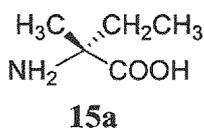
25

ácido (R)-2-(2-cloropirimidin-4-ilamino)-2-metilbutanoico (**2a**) o ácido 2-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-2-metilpropanoico (**2b**).

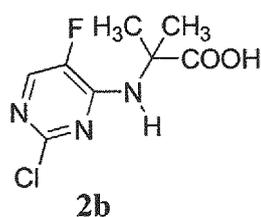
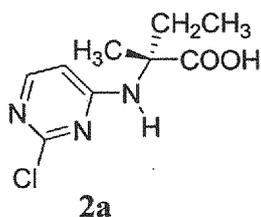
97. El proceso de la cláusula 31, en donde el compuesto de Fórmula 11 se selecciona entre



5 2,4-dicloropirimidina (**11a**) o 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina (**11b**);
el compuesto de Fórmula 15 se selecciona entre



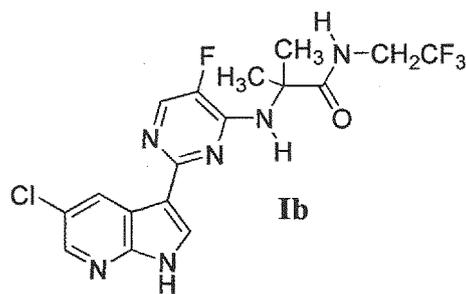
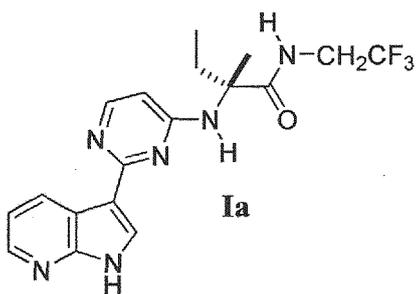
10 D-isovalina (**15a**) o ácido 2-amino-2-metilpropanoico (**15b**); y
el compuesto de Fórmula 2 se selecciona entre



15 ácido (R)-2-(2-cloropirimidin-4-ilamino)-2-metilbutanoico (**2a**) o ácido 2-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-2-metilpropanoico (**2b**).

98. El proceso de una cualquiera de las cláusulas 1-37, en donde:
el compuesto de Fórmula I es:

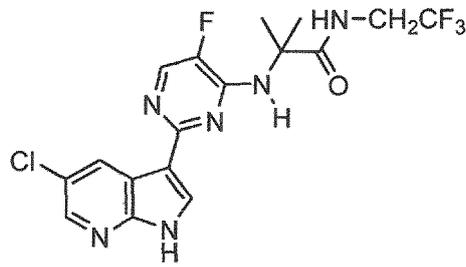
20



(R)-2-(2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)-2-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)butanamida (**Ia**) o 2-(2-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-2-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)propanamida (**Ib**).

25

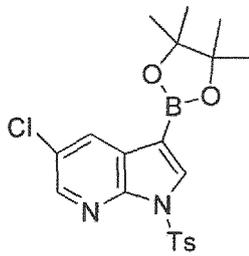
99. Un proceso para preparar (R)-2-(2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)-2-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)butanamida de Fórmula Ia:



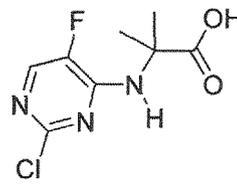
1b

o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, que comprende la etapa de:

- 5 **i)** hacer reaccionar 5-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-tosil-1H-pirrol[2,3-b]piridina (**1b**) con la sal clorhidrato de clorhidrato de ácido 2-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-2-metilpropanoico (**2b**),



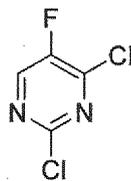
1b



2b ;

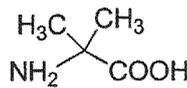
10 en presencia de agua, un disolvente orgánico, una base inorgánica y un catalizador de paladio para generar ácido 2-(2-(5-cloro-1-tosil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-2-metilpropanoico de Fórmula **1b**.

15 102. El proceso de la cláusula 101, que comprende además la etapa de hacer reaccionar



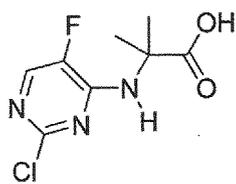
11b

2,4-dicloro-5-fluoropirimidina (**11b**) y



15b

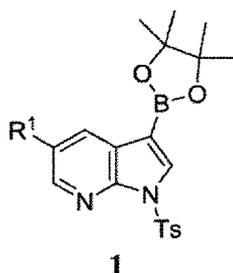
20 ácido 2-amino-2-metilpropanoico (**15b**) para generar la sal clorhidrato de ácido 2-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-2-metilpropanoico (**2b**)



2b

REIVINDICACIONES

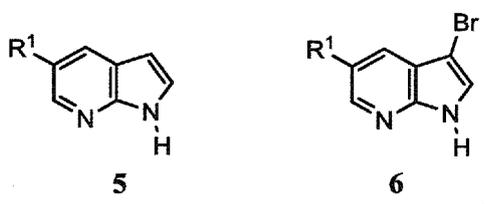
1. Un proceso para preparar un compuesto de Fórmula 1:



5

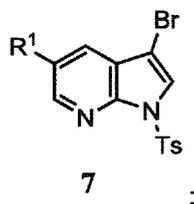
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R¹ es -H, -Cl o -F; que comprende las etapas de:

10 **iva)** hacer reaccionar un compuesto de Fórmula 5 con bromo en un disolvente orgánico para generar un compuesto de Fórmula 6:



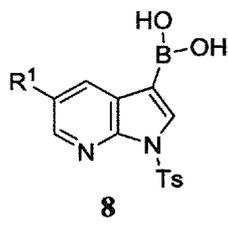
15

va) hacer reaccionar el compuesto de Fórmula 6 con cloruro de *p*-toluenosulfonilo para generar un compuesto de Fórmula 7:



20

vi) hacer reaccionar el compuesto de Fórmula 7 con borato de triisopropilo, en presencia de un disolvente orgánico y una base de litio fuerte para generar un compuesto de Fórmula 8:



25

y **vii)** esterificar un compuesto de Fórmula 8 con alcohol pinacolítico en un disolvente orgánico para generar un compuesto de Fórmula 1.

2. El proceso de la reivindicación 1, en donde el disolvente orgánico en la etapa **iva)** es un disolvente aprótico.

30

3. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en donde el disolvente aprótico es dimetilformamida.

4. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde la reacción de la etapa **va)** se realiza en presencia de hidruro sódico.

35

5. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde la base de litio fuerte de la etapa **vi)** es *n*-butil

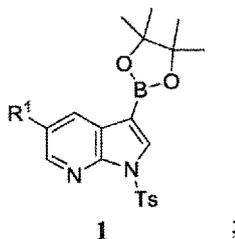
litio.

6. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde el disolvente orgánico de la etapa **vii)** es un hidrocarburo halogenado.

7. El proceso de la reivindicación 6, en donde el hidrocarburo halogenado es diclorometano o dicloroetano.

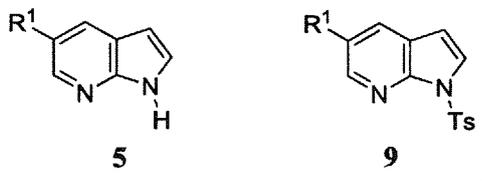
8. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde la reacción de esterificación de la etapa **vii)** se realiza a una temperatura de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 60 °C.

9. Un proceso para preparar un compuesto de Fórmula 1:

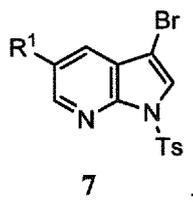


15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R¹ es -H, -Cl o -F; que comprende las etapas de:

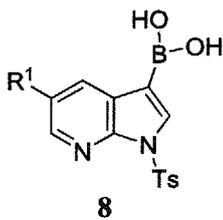
ivb) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula 5 con cloruro de *p*-toluenosulfonilo para generar un compuesto de Fórmula 9:



vb) hacer reaccionar el compuesto de Fórmula 9 con *N*-bromosuccinimida para generar un compuesto de Fórmula 7:



vi) hacer reaccionar el compuesto de Fórmula 7 con borato de triisopropilo, en presencia de un disolvente orgánico y una base de litio fuerte para generar un compuesto de Fórmula 8:



y **vii)** esterificar el compuesto de Fórmula 8 con alcohol pinacolítico en un disolvente orgánico para generar un compuesto de Fórmula 1.

10. El proceso de la reivindicación 9, en donde la reacción de la etapa **ivb)** se realiza en presencia de hidruro sódico.

11. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 9 o 10, en donde la base de litio fuerte de la etapa **vi)** es *n*-butil litio.
- 5 12. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 9-11, en donde el disolvente orgánico de la etapa **vii)** es un hidrocarburo halogenado.
13. El proceso de la reivindicación 12, en donde el hidrocarburo halogenado es diclorometano o dicloroetano.
- 10 14. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 9-13, en donde la reacción de esterificación de la etapa **vii)** se realiza a una temperatura de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 60 °C.

FIG. 1

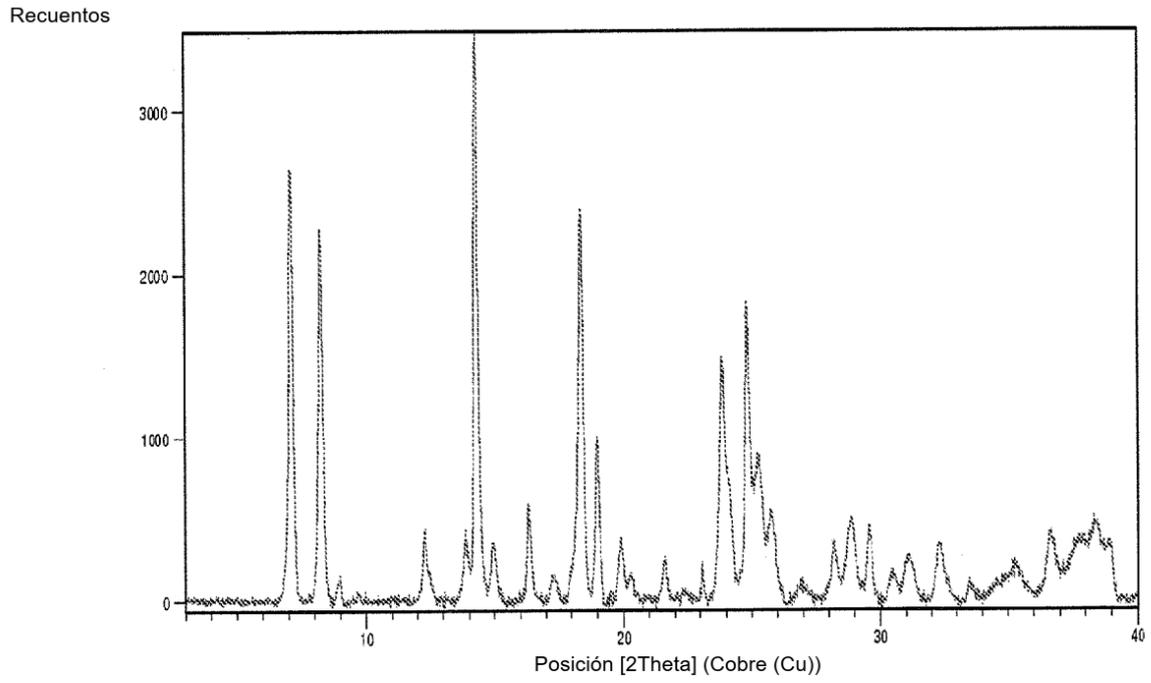


FIG. 2

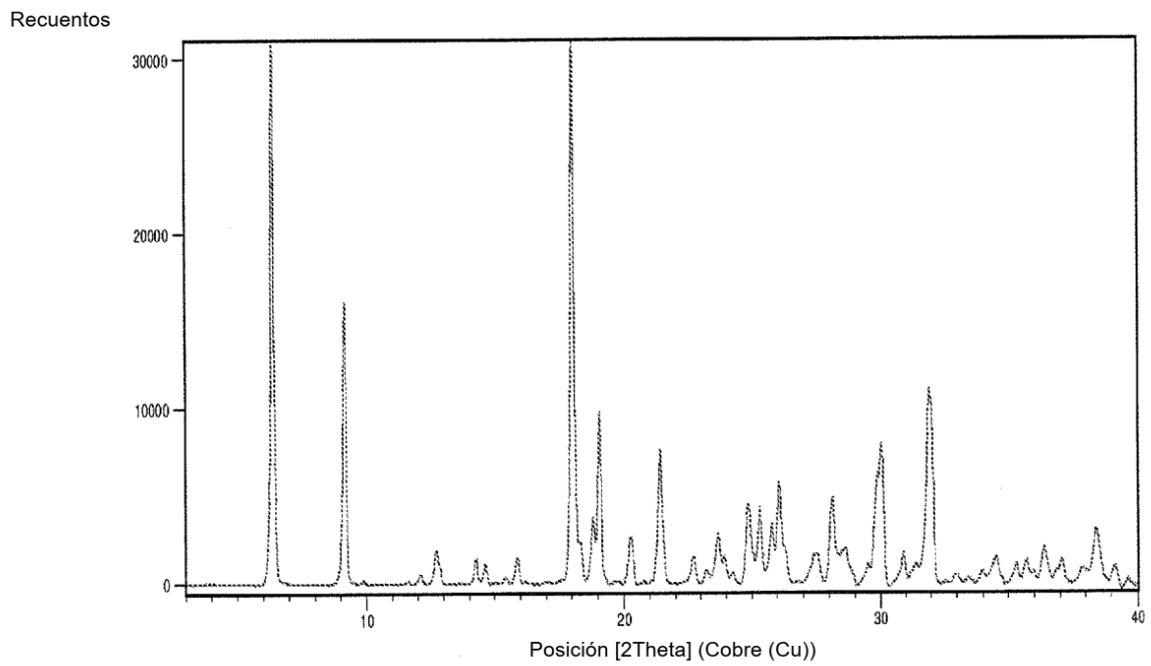


FIG. 3

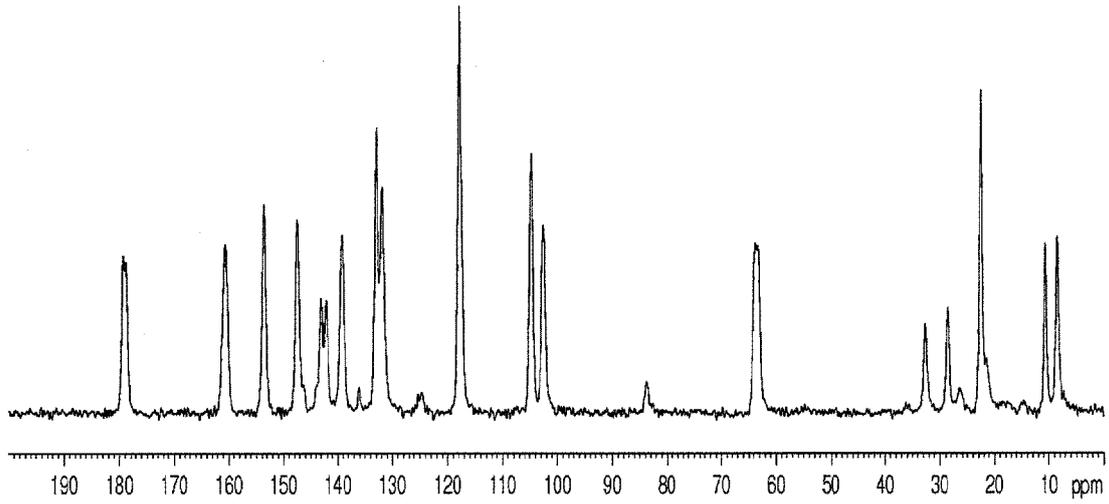


FIG. 4

Tamaño : 1,6780 mg
Método: Rampa

CDB

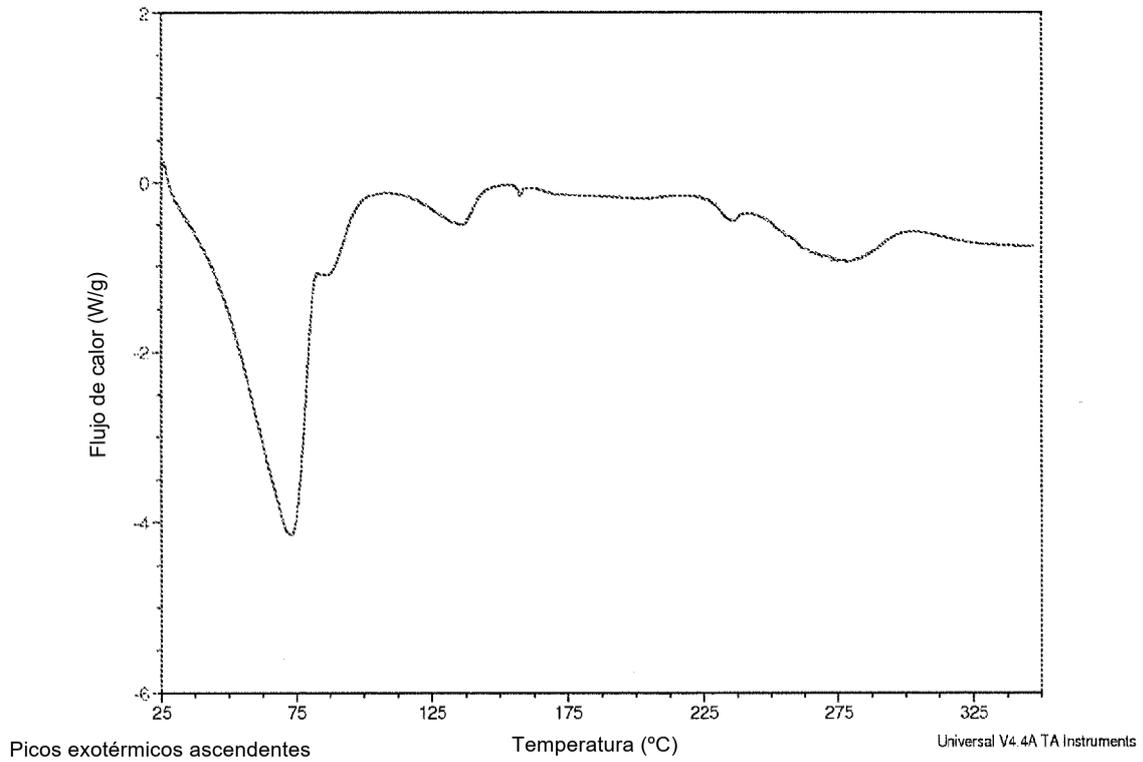


FIG. 5

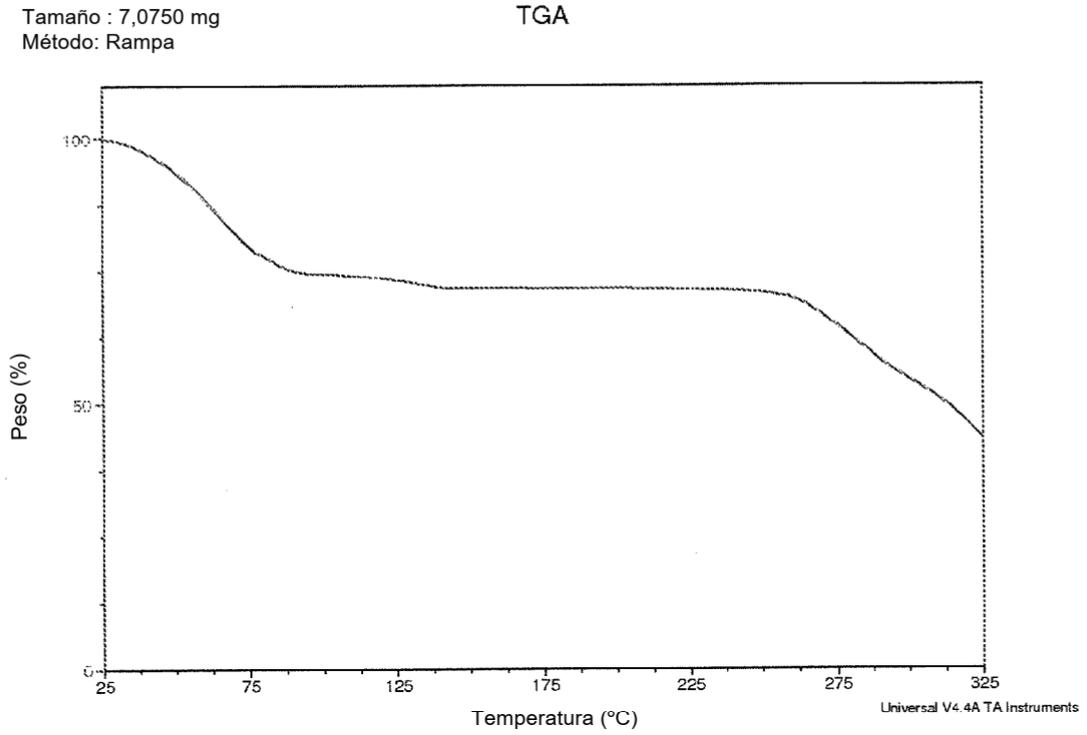


FIG. 6

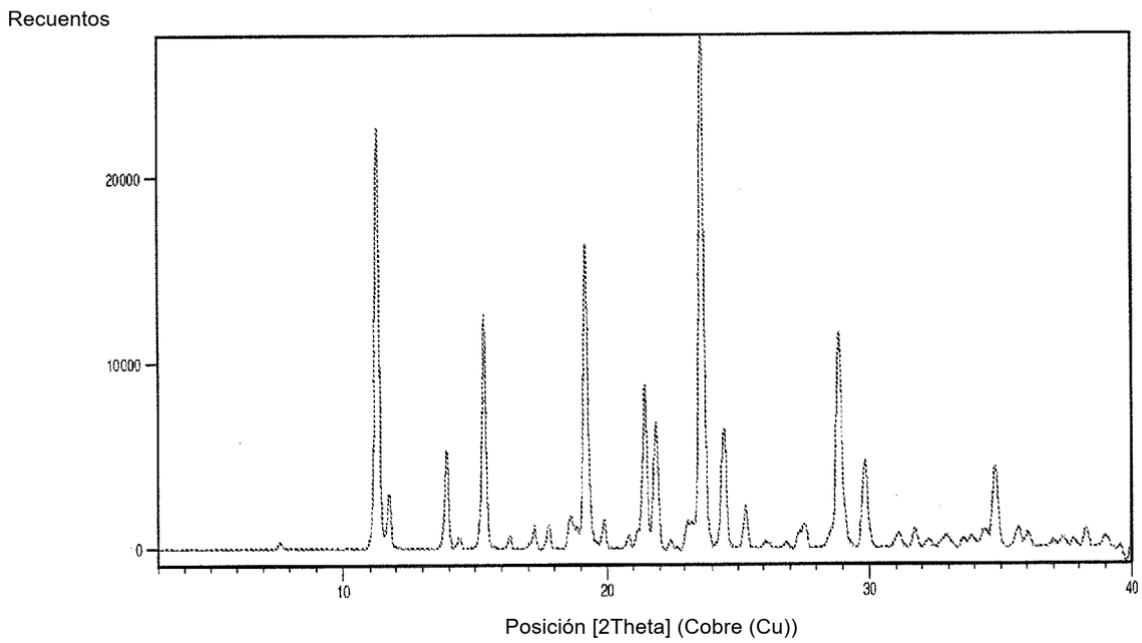


FIG. 7

Tamaño : 2,0360 mg
Método: Rampa

CDB

