

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 998 487**

51 Int. Cl.:
C07D 403/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.06.2021 PCT/US2021/035400**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **09.12.2021 WO21247668**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.06.2021 E 21734728 (5)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.10.2024 EP 4157831**

54 Título: **Procesos de preparación de un inhibidor de JAK1**

30 Prioridad:
02.06.2020 US 202063033618 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
20.02.2025

73 Titular/es:
**INCYTE CORPORATION (100.00%)
1801 Augustine Cut-Off
Wilmington, DE 19803, US**

72 Inventor/es:
**ZHOU, JIACHENG;
DAI, YINGRUI;
JIA, ZHONGJIANG;
PAN, YONGCHUN;
PARKS, JAMES M.;
TOMAINE, ANTHONY J.;
WANG, JIANJI y
ZHANG, AIBIN**

74 Agente/Representante:
IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 998 487 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 de preparación de un inhibidor de JAK1

5 REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

La presente solicitud reivindica la prioridad y el beneficio de la Solicitud de Patente Provisional de Estados Unidos N° 63/033.618, presentada el 2 de junio de 2020.

10 CAMPO TÉCNICO

La presente solicitud proporciona procesos para preparar 4-[3-(cianometil)-3-(3',5'-dimetil-1H,1'H-4,4'-bipirazol-1-il)azetidín-1-il]-2,5-difluoro-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]benzamida, y sal de ácido fosfórico de la misma, que es útil como inhibidor selectivo de (Janus quinasa 1) JAK1, así como formas de sal y productos intermedios relacionados con la misma.

ANTECEDENTES

Las proteínas quinasas (PK) regulan diversos procesos biológicos, como el crecimiento celular, la supervivencia, la diferenciación, la formación de órganos, la morfogénesis, la neovascularización, la reparación de tejidos y la regeneración, entre otros. Las proteínas quinasas también desempeñan funciones especializadas en una variedad de enfermedades humanas, incluyendo el cáncer. Las citoquinas, polipéptidos o glicoproteínas de bajo peso molecular, regulan muchas vías implicadas en la respuesta inflamatoria del huésped a la sepsis. Las citoquinas influyen en la diferenciación, proliferación y activación celular, y pueden modular tanto las respuestas proinflamatorias como las antiinflamatorias para que el huésped reaccione adecuadamente ante los patógenos. En la señalización de una amplia variedad de citoquinas intervienen la familia de las Janus quinasas (JAK) de proteínas tirosina quinasas y los transductores de señales y activadores de la transcripción (STAT). Se conocen cuatro JAK de mamíferos: JAK1 (Janus quinasa-1), JAK2, JAK3 (también conocida como Janus quinasa, leucocitaria; JAKL; y L-JAK), y TYK2 (proteína tirosina quinasa 2).

Las respuestas inmunitarias e inflamatorias estimuladas por citoquinas contribuyen a la patogénesis de las enfermedades: patologías como la inmunodeficiencia combinada grave (SCID) surgen de la supresión del sistema inmunitario, mientras que una respuesta inmunitaria/inflamatoria hiperactiva o inadecuada contribuye a la patología de las enfermedades autoinmunitarias (por ejemplo, asma, lupus eritematoso sistémico, tiroiditis, miocarditis), y enfermedades como la esclerodermia y la osteoartritis (Ortmann, R. A., T. Cheng, et al. (2000) *Arthritis Res* 2(1): 16-32).

Las deficiencias en la expresión de las JAK están asociadas con muchas enfermedades. Por ejemplo, los ratones *Jak1*^{-/-} son atrofiados al nacer, no logran amamantar y mueren perinatalmente (Rodig, S. J., M. A. Meraz, et al. (1998) *Cell* 93(3): 373-83). Los embriones de ratón *Jak2*^{-/-} son anémicos y mueren alrededor del día 12,5 poscoito debido a la ausencia de eritropoyesis definitiva.

Se cree que la vía JAK/STAT, y en particular las cuatro JAK, desempeña una función en la patogénesis de la respuesta asmática, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la bronquitis y otras enfermedades inflamatorias relacionadas del tracto respiratorio inferior. Se han relacionado múltiples citoquinas que señalan a través de las JAK con enfermedades/afecciones inflamatorias del tracto respiratorio superior, como las que afectan a la nariz y los senos paranasales (por ejemplo, rinitis y sinusitis), ya sean reacciones alérgicas clásicas o no. La vía JAK/STAT también se ha implicado en enfermedades/afecciones inflamatorias del ojo y respuestas alérgicas crónicas.

La activación de JAK/STAT en los cánceres puede producirse por la estimulación de citoquinas (por ejemplo, IL-6 o GM-CSF) o por una reducción de los supresores endógenos de la señalización JAK, como SOCS (supresor o señalización de citoquinas) o PIAS (inhibidor proteico de STAT activado) (Boudny, V., y Kovarik, J., *Neoplasia* 49:349-355, 2002). La activación de la señalización STAT, así como de otras vías en sentido descendente de las JAK (por ejemplo, Akt), se ha correlacionado con un mal pronóstico en muchos tipos de cáncer (Bowman, T., et al. *Oncogene* 19:2474-2488, 2000). Los niveles elevados de citoquinas circulantes que señalan a través de JAK/STAT desempeñan una función causal en la caquexia y/o la fatiga crónica. Por ello, la inhibición de JAK puede ser beneficiosa para los pacientes de cáncer por razones que van más allá de la posible actividad antitumoral.

La tirosina quinasa JAK2 puede ser beneficiosa para pacientes con trastornos mieloproliferativos, por ejemplo, policitemia vera (PV), trombocitemia esencial (ET), metaplasia mieloide con mielofibrosis (MMM) (Levin, et al., *Cancer Cell*, vol. 7, 2005: 387-397). La inhibición de la quinasa JAK2V617F disminuye la proliferación de células hematopoyéticas, lo que sugiere que JAK2 es una diana potencial para la inhibición farmacológica en pacientes con PV, ET y MMM.

65

La inhibición de las JAK puede beneficiar a los pacientes que padecen trastornos inmunitarios cutáneos como la psoriasis y la sensibilización cutánea. Se cree que el mantenimiento de la psoriasis depende de una serie de citoquinas inflamatorias, además de diversas quimiocinas y factores de crecimiento (JCI, 113:1664-1675), muchas de las cuales señalan a través de las JAK (Adv Pharmacol. 2000;47:113-74).

Por tanto, se necesitan continuamente agentes nuevos o mejorados que inhiban quinasas como las JAK para desarrollar productos farmacéuticos nuevos y más eficaces destinados a aumentar o suprimir las vías inmunitarias e inflamatorias (como agentes inmunosupresores para trasplantes de órganos), así como agentes para la prevención y el tratamiento de enfermedades autoinmunes, enfermedades que implican una respuesta inflamatoria hiperactiva (por ejemplo, eczema), alergias, cáncer (por ejemplo, de próstata, leucemia, mieloma múltiple) y algunas reacciones inmunitarias (por ejemplo, erupciones cutáneas o dermatitis de contacto o diarrea) provocadas por otros agentes terapéuticos. Actualmente se están desarrollando inhibidores de las JAK. Aunque existen inhibidores de JAK y procesos de preparación de los mismos en la bibliografía, sigue habiendo una necesidad de nuevos procesos de preparación de estos inhibidores que tengan propiedades adecuadas útiles en la fabricación de productos farmacéuticos de venta, eficaces y de alta calidad. La presente divulgación descrita en la presente está dirigida a este fin.

SUMARIO

La presente divulgación proporciona procesos de preparación de un inhibidor selectivo de JAK1, 4-[3-(cianometil)-3-(3',5'-dimetil-1H,1'H-4,4'-bipirazol-1-il)azetidín-1-il]-2,5-difluoro-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]benzamida, o formas de sal del mismo, incluyendo la sal de ácido fosfórico de 4-[3-(cianometil)-3-(3',5'-dimetil-1H,1'H-4,4'-bipirazol-1-il)azetidín-1-il]-2,5-difluoro-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]benzamida, y compuestos intermedios relacionados con el mismo.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

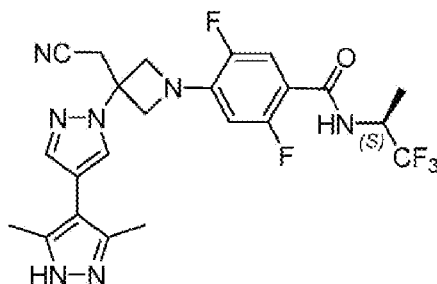
La FIG. 1. muestra una traza representativa de calorimetría diferencial de barrido (DSC) para el ácido fosfórico del Compuesto 1, preparado de acuerdo con el proceso descrito en el Ejemplo 1.

La FIG. 2 muestra una traza representativa del análisis termogravimétrico (TGA) para el ácido fosfórico del Compuesto 1, preparado de acuerdo con el proceso descrito en el Ejemplo 1.

La FIG. 3 muestra una traza representativa de difracción de polvo de rayos X (XRPD) para el ácido fosfórico del Compuesto 1, preparado de acuerdo con el proceso descrito en el Ejemplo 1, superpuesta con una traza de XRPD del ácido fosfórico del Compuesto 1 preparado de acuerdo con un proceso descrito en la Patente de Estados Unidos N°: 9.382.231.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

La presente divulgación proporciona procesos de preparación de un inhibidor selectivo de JAK1, 4-[3-(cianometil)-3-(3',5'-dimetil-1H,1'H-4,4'-bipirazol-1-il)azetidín-1-il]-2,5-difluoro-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]benzamida (véase a continuación), denominado en la presente "Compuesto 1". A continuación se muestra la base libre del compuesto.

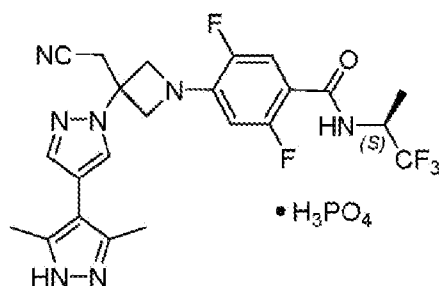


Base libre del Compuesto 1

La presente divulgación también proporciona un proceso de preparación de la sal de ácido fosfórico de la base libre del Compuesto 1 (véase más adelante), sal de ácido fosfórico de 4-[3-(cianometil)-3-(3',5'-dimetil-1H,1'H-4,4'-bipirazol-1-il)azetidín-1-il]-2,5-difluoro-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]benzamida, denominada en la presente "sal de ácido fosfórico del Compuesto 1", "fosfato del Compuesto 1" o "sal de fosfato del Compuesto 1".

5

10



Sal de ácido fosfórico del Compuesto 1

15

20

25

30

Un proceso ejemplar de preparación del Compuesto 1 y su sal de ácido fosfórico se divulga en el documento US2014/0343030, que se incorpora en la presente por referencia en su totalidad. Los procesos de preparación de la base libre del Compuesto 1 y su sal de ácido fosfórico proporcionados en la presente tienen varias ventajas sobre el proceso divulgado en la US2014/0343030, haciendo que los procesos proporcionados en la presente sean más adecuados para procesos de fabricación a escala. Por ejemplo, un proceso ejemplar descrito en la presente es una síntesis convergente que proporciona altos rendimientos, aumentando la eficacia de una síntesis de múltiples pasos en comparación con la síntesis lineal en la US2014/0343030. Los rendimientos de los productos intermedios como los mostrados en el Esquema 2 (véase a continuación) varían de aproximadamente el 93% a aproximadamente el 94% en una escala que varía de aproximadamente 670 gramos a aproximadamente 2000 gramos. Además, los rendimientos de la base libre del Compuesto 1 y su sal de ácido fosfórico como se muestra en el Esquema 5 (véase a continuación) varían de aproximadamente el 90% a aproximadamente el 97% en una escala que varía de 430 gramos a aproximadamente 5800 gramos. El rendimiento general del proceso proporcionado en la presente a partir de la preparación de (S)-2,4,5-trifluoro-N-[1,1,1-trifluoropropan-2-il]benzamida (Compuesto **1a**, Esquema 2, véase a continuación) a la base libre del Compuesto 1 es de aproximadamente el 68% a aproximadamente el 70% en una síntesis de cinco pasos, mientras que el rendimiento general usando el proceso en la US2014/0343030 es de menos del 5%, requiriendo seis pasos comenzando con la preparación de (S)-2,4,5-trifluoro-N-[1,1,1-trifluoropropan-2-il]benzamida a la base libre del Compuesto 1.

35

40

45

Los procesos divulgados en la presente proporcionan buena pureza del producto y altos rendimientos a gran escala. Por ejemplo, en el documento US2014/0343030 la reacción de acoplamiento de Suzuki de 4-{3-(cianometil)-3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-15-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-1-il}-2,5-difluoro-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]benzamida con 4-bromo-3,5-dimetil-1H-pirazol en presencia de un catalizador de paladio para generar la base libre del Compuesto 1 da como resultado un bajo rendimiento (menos de aproximadamente el 10% de rendimiento, Ejemplo 7) y requiere la eliminación de los contaminantes de paladio del producto. En un proceso ejemplar proporcionado en la presente, el paso de acoplamiento de Suzuki que implica un catalizador de paladio se realiza en una síntesis paralela separada para generar un compuesto de bipirazol (Compuesto **2x**, Esquema 1, véase a continuación), que se acopla a continuación con (S)-4-(3-(cianometileno)azetidín-1-il)-2,5-difluoro-N-[(1,1,1-trifluoropropan-2-il)benzamida para generar la base libre del Compuesto 1 (Esquema 5, véase a continuación). El Compuesto **2x** puede purificarse fácilmente como sal de HCl altamente cristalina. El proceso de cristalización permite que el Compuesto **2x** se purifique más fácilmente para eliminar las impurezas de paladio que la base libre del Compuesto 1 que contiene múltiples nitrógenos complejos. Esto representa una ventaja sobre el proceso anterior, que requería una separación por cromatografía en columna de bajo rendimiento. Además, la colocación del paso de acoplamiento con paladio antes en el proceso sintético mejoró el rendimiento general.

50

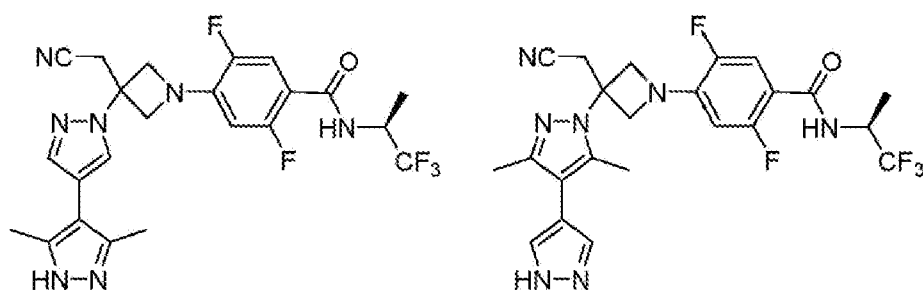
55

Además, el uso del compuesto de bipirazol (Compuesto **2x**) en una reacción de adición de Michael con el Compuesto **1x** dio como resultado inesperadamente un alto grado de regioselectividad. En algunas realizaciones, la regioselectividad fue de aproximadamente 20:1 o mayor a favor del regioisómero deseado, la base libre del Compuesto 1, sobre el regioisómero no deseado (Compuesto R mostrado a continuación). Basándose en los efectos electrónicos, el regioisómero del Compuesto R era el producto esperado, porque los dos grupos metilo donadores de electrones hacen que el grupo 1H-NH del Compuesto **2x** sea más nucleófilo que el grupo 1'H-NH. Sin querer estar limitados a una teoría particular, se cree que el impedimento estérico en el grupo 1H-NH da como resultado un grado inesperadamente alto de regioselectividad.

60

65

5



10

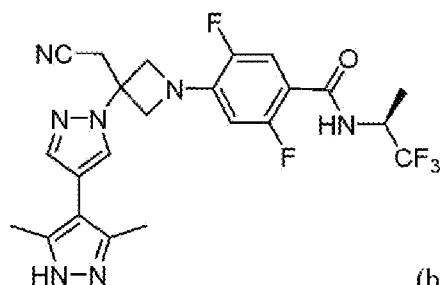
base libre del Compuesto 1

Compuesto R

15

En algunas realizaciones, la presente divulgación se refiere a un proceso de preparación de

20

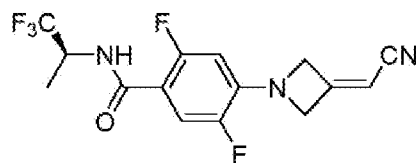


25

(base libre del Compuesto 1),

o una sal del mismo, que comprende hacer reaccionar

30

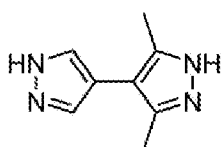


35

(Compuesto 1x)

con

40



(Compuesto 2x)

45

para formar la base libre del Compuesto 1, o una sal del mismo.

50

En algunas realizaciones, la reacción del Compuesto 1x con el Compuesto 2x se lleva a cabo en presencia de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) y un componente solvente orgánico. En algunas realizaciones, el componente solvente orgánico comprende dimetilformamida (DMF).

55

En algunas realizaciones, la reacción del Compuesto 1x con el Compuesto 2x se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente 40° C a aproximadamente 70° C, de aproximadamente 45° C a aproximadamente 65° C, o de aproximadamente 50° C a aproximadamente 60° C. En algunas realizaciones, la temperatura es de aproximadamente 50° C a aproximadamente 60° C. Por ejemplo, la temperatura es de aproximadamente 60° C.

60

En algunas realizaciones, el proceso de preparación de la base libre de Compuesto 1 comprende además un procesamiento después de la finalización de la reacción. Por ejemplo, el procesamiento puede comprender la adición de agua a la mezcla de la reacción y la recogida del sólido de la base libre del Compuesto 1 por filtración, que puede lavarse con agua.

65

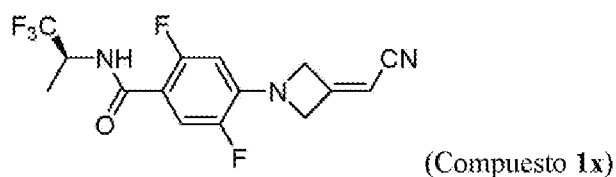
En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona un proceso de preparación de la sal de ácido fosfórico del Compuesto 1 que comprende hacer reaccionar la base libre del Compuesto 1 preparada mediante un proceso descrito en la presente con ácido fosfórico. En algunas realizaciones, la sal del Compuesto 1 es una sal de ácido fosfórico del Compuesto 1 que se prepara mediante un proceso que comprende hacer reaccionar la base libre del Compuesto 1 con ácido fosfórico.

En algunas realizaciones, la reacción de la base libre del Compuesto 1 con ácido fosfórico se lleva a cabo en presencia de un componente solvente. En algunas realizaciones, el componente solvente comprende metanol, isopropanol, o una mezcla de los mismos.

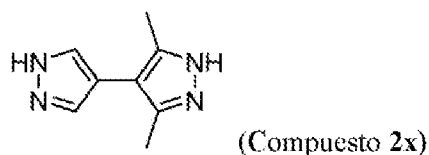
5 En algunas realizaciones, la reacción de la base libre del Compuesto 1 con ácido fosfórico se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente 40° C a aproximadamente 70° C o de aproximadamente 45° C a aproximadamente 55° C. Por ejemplo, la temperatura es de aproximadamente 50° C.

10 En algunas realizaciones, el ácido fosfórico es una solución acuosa de aproximadamente el 85% en peso de ácido fosfórico. En algunas realizaciones, la reacción de la base libre del Compuesto 1 con ácido fosfórico comprende además añadir un segundo componente solvente a la mezcla de la reacción. Por ejemplo, el segundo componente solvente comprende n-heptano.

15 La presente divulgación también proporciona un proceso de preparación de los compuestos intermedios, por ejemplo,

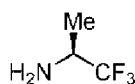


y

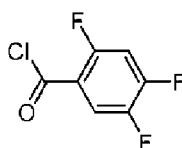


En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona un proceso de preparación del Compuesto 1x que comprende:

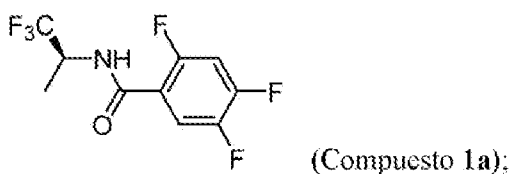
35 **1a)** hacer reaccionar



40 con

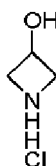


50 en presencia de una base para formar

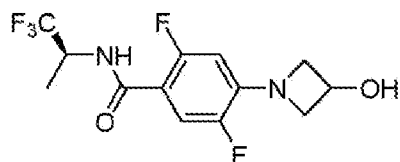


60 2a) hacer reaccionar el Compuesto 1a con

65

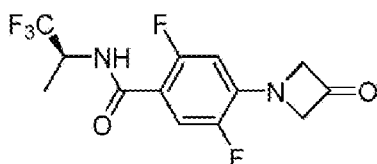


en presencia de DBU para formar



(Compuesto **1b**);

3a) hacer reaccionar el Compuesto **1b** con diacetato de yodobenceno y TEMPO para formar

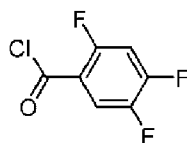


(Compuesto **1c**);

y

4a) hacer reaccionar el Compuesto **1c** con cianometilfosfonato de dietilo en presencia de una base para formar el Compuesto **1x**.

En la operación **1a**, la (2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-amina puede hacerse reaccionar con cloruro de 2,4,5-trifluorobenzoylo en presencia de una base para formar el Compuesto **1a**. En algunas realizaciones, la base es N,N-diisopropiletilamina o solución de hidróxido sódico acuoso. En algunas realizaciones, la base es hidróxido de sodio acuoso. En algunas realizaciones, la reacción se lleva a cabo en presencia de un componente solvente orgánico (por ejemplo, tolueno). En algunas realizaciones, la reacción se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente 0° C a aproximadamente 10° C o de aproximadamente 0° C a aproximadamente 5° C. En algunas realizaciones, una sal de (2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-amina (por ejemplo, una sal de HCl) se convierte en su base libre antes de la reacción con



Por ejemplo, en algunas realizaciones, la sal de (2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-amina (por ejemplo, una sal de HCl) se convierte en su base libre *in situ*. En algunas realizaciones, la operación **1a** comprende además un procesamiento para obtener el Compuesto **1a** después de que la reacción se considere completa, por ejemplo, por HPLC. Por ejemplo, el procesamiento puede comprender la separación de las fases de la mezcla de la reacción y el lavado de la fase orgánica con, por ejemplo, una solución 0,5 M de hidróxido sódico acuoso. En algunas realizaciones, el sólido del Compuesto **1a** puede suspenderse en *n*-heptano a aproximadamente 50° C durante aproximadamente 1 h. Los sólidos pueden recogerse por filtración y lavarse con *n*-heptano.

En la operación 2a, el Compuesto **1a** puede hacerse reaccionar con clorhidrato de azetidín-3-ol en presencia de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) para formar el Compuesto **1b**. En algunas realizaciones, la reacción se lleva a cabo en un componente solvente orgánico, que incluye, por ejemplo, acetonitrilo. En algunas realizaciones, puede añadirse DBU a la mezcla de la reacción del Compuesto **1a** y el clorhidrato de azetidín-3-ol en porciones. En algunas realizaciones, la reacción se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente 50° C a aproximadamente 75° C o de aproximadamente 55° C a aproximadamente 70° C. Por ejemplo, la temperatura es de aproximadamente 58° C a aproximadamente 68° C. En alguna realización, la operación 2a comprende además un procesamiento para obtener el Compuesto **1b** después de que la reacción se considere completa, por ejemplo, por HPLC. El procesamiento puede comprender añadir una solución acuosa de ácido clorhídrico 1,0 M a la mezcla del Compuesto **1a** con clorhidrato de azetidín-3-ol y DBU, agitar la mezcla con la solución de ácido clorhídrico a temperatura ambiente, añadir agua a la mezcla agitada, y agitar la mezcla a la que se ha añadido el agua. El procesamiento puede comprender además aislar el sólido del Compuesto **1b** y enjuagar el sólido con agua.

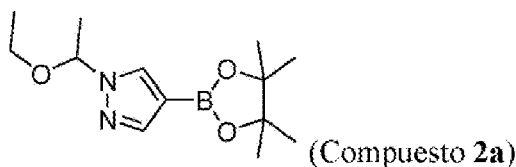
En la operación 3a, el Compuesto **1b** puede hacerse reaccionar con diacetato de yodobenceno y radical libre 2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxi (TEMPO) para formar el Compuesto **1c**. En algunas realizaciones, la reacción se lleva a cabo en un componente solvente orgánico, que incluye, por ejemplo, cloruro de metileno. En algunas realizaciones, la reacción se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente 0° C a aproximadamente 20° C o de aproximadamente 5° C a aproximadamente 15° C. Por ejemplo, la temperatura es de aproximadamente 10° C a aproximadamente 12° C. En algunas realizaciones, la operación 3a comprende además un procesamiento para obtener el Compuesto **1c** después de que la reacción se considere completa, por ejemplo, por HPLC. El procesamiento puede comprender la neutralización de la reacción con una solución acuosa de tiosulfato de sodio y fosfato de potasio. Pueden separarse dos fases y la fase orgánica puede lavarse con agua. La solución orgánica puede concentrarse a presión reducida para proporcionar el Compuesto **1c** como sólido. El sólido del Compuesto **1c** puede volverse a suspender en *n*-heptano a temperatura ambiente durante aproximadamente 30 minutos y lavarse con *n*-heptano.

En la operación 4a, el Compuesto **1c** puede hacerse reaccionar con cianometilfosfonato de dietilo en presencia de una base para formar el Compuesto **1x**. La base incluye, por ejemplo, terc-butóxido de potasio. En algunas realizaciones, la reacción se lleva a cabo en presencia de un componente solvente orgánico, que incluye, por ejemplo, THF, etanol o una mezcla de los mismos. En algunas realizaciones, puede añadirse cianometilfosfonato de dietilo a una solución de terc-butóxido de potasio 1,0 M en THF a una temperatura de aproximadamente 5° C a aproximadamente 25° C. En algunas realizaciones, los equivalentes molares de la solución de terc-butóxido de potasio en THF al Compuesto **1c** es de aproximadamente 0,95. En algunas realizaciones, los equivalentes molares de la solución de terc-butóxido de potasio en THF para el Compuesto **1c** es menor de aproximadamente 0,95 (por ejemplo, aproximadamente 0,94, aproximadamente 0,93, aproximadamente 0,92, aproximadamente 0,91 o aproximadamente 0,90). En algunas realizaciones, el Compuesto **1c** puede disolverse en una mezcla de componentes solventes orgánicos (por ejemplo, etanol y tetrahidrofurano). En algunas realizaciones, la mezcla de cianometilfosfonato de dietilo y terc-butóxido de potasio 1,0 M puede añadirse a la mezcla que contiene el Compuesto **1c**. En algunas realizaciones, la operación 4a comprende además un procesamiento para obtener el Compuesto **1x** después de que la reacción se considere completa, por ejemplo, por HPLC. El procesamiento puede comprender la adición de agua a la mezcla de la reacción. El sólido puede recogerse por filtración y lavarse con agua y *n*-heptano. En alguna realización, el sólido puede volverse a suspender en metil terc-butil éter, recogerse por filtración y lavarse con MTBE.

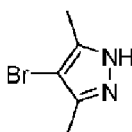
En algunas realizaciones, el proceso de preparación de la base libre del Compuesto 1, o una sal del mismo, comprende además preparar el Compuesto **1x** en donde el Compuesto **1x** puede prepararse mediante un proceso que comprende hacer reaccionar el Compuesto **1c** con cianometilfosfonato de dietilo en presencia de una base. En algunas realizaciones, el proceso comprende además preparar el Compuesto **1c**, en donde el Compuesto **1c** puede prepararse mediante un proceso que comprende hacer reaccionar el Compuesto **1b** con diacetato de yodobenceno y TEMPO. En algunas realizaciones, el proceso comprende además preparar el Compuesto **1b**, en donde el Compuesto **1b** puede prepararse mediante un proceso que comprende hacer reaccionar el Compuesto **1a** con clorhidrato de azetidín-3-ol en presencia de DBU. En algunas realizaciones, el proceso comprende además preparar el Compuesto **1a**, en donde el Compuesto **1a** puede prepararse mediante un proceso que comprende hacer reaccionar (2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-amina con cloruro de 2,4,5-trifluorobenzóilo en presencia de una base.

En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona un proceso de preparación del Compuesto **2x** que comprende:

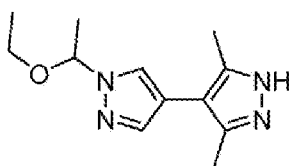
1b) hacer reaccionar



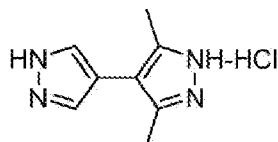
con



para formar

(Compuesto **2b**);

2b) hacer reaccionar el Compuesto **2b** con ácido clorhídrico para formar

(Compuesto **2x HCl**); y

3b) hacer reaccionar el Compuesto **2x HCl** con una base para formar el Compuesto **2x**.

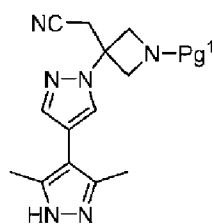
En la operación **1b**, el Compuesto **2a** puede hacerse reaccionar con 4-bromo-3,5-dimetilpirazol para formar el Compuesto **2b**. En algunas realizaciones, la reacción se lleva a cabo en presencia de K_2HPO_4 , un componente solvente y un complejo de paladio. Por ejemplo, el componente solvente comprende 1-propanol, agua o una mezcla de los mismos. En algunas realizaciones, el complejo de paladio es [1,1'-bis(di-terc-butilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (Pd-118). En algunas realizaciones, la reacción se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente $80^\circ C$ a aproximadamente $100^\circ C$ o de aproximadamente $90^\circ C$ a aproximadamente $100^\circ C$. Por ejemplo, la temperatura es de aproximadamente $90^\circ C$ a aproximadamente $100^\circ C$. Por ejemplo, la temperatura es de aproximadamente $90^\circ C$. En algunas realizaciones, la operación **1b** comprende además un procesamiento para obtener el Compuesto **2a**. El procesamiento puede comprender enfriar la mezcla de la reacción hasta aproximadamente $17^\circ C$ y separar las fases. La fase orgánica puede mezclarse con carbón activado, calentarse hasta aproximadamente $70^\circ C$, agitarse durante aproximadamente 4 horas y enfriarse hasta aproximadamente $21^\circ C$. La mezcla que comprende el Compuesto **2a** puede filtrarse a través de Celite. En algunas realizaciones, la operación **1b** comprende además mezclar el Compuesto **2a** bruto con acetato de etilo y una solución de $NaHSO_3$ acuoso, donde la mezcla resultante se calienta a de aproximadamente $65^\circ C$ a aproximadamente $70^\circ C$ durante aproximadamente 2,5 h. Las fases pueden separarse y la fase orgánica puede mezclarse con una solución de $NaHSO_3$ acuoso, donde la mezcla resultante se calienta a de aproximadamente $65^\circ C$ a aproximadamente $70^\circ C$ durante aproximadamente 3,5 h. Las fases pueden separarse y la fase que comprende el Compuesto **2a** puede purificarse mediante cromatografía en columna usando acetato de etilo como eluyente. En algunas realizaciones, el Compuesto **2a** purificado se mezcla además con cloruro de metileno y Si-tiol, y la mezcla resultante se filtra.

En la operación 2b, el Compuesto **2b** puede hacerse reaccionar con ácido clorhídrico para formar el Compuesto **2x HCl**. En algunas realizaciones, la reacción se lleva a cabo en presencia de un componente solvente orgánico. Por ejemplo, el componente solvente orgánico comprende 2-propanol. En algunas realizaciones, la reacción del Compuesto **2b** con ácido clorhídrico se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente $50^\circ C$ a aproximadamente $75^\circ C$ o de aproximadamente $55^\circ C$ a aproximadamente $70^\circ C$. Por ejemplo, la temperatura es de aproximadamente $60^\circ C$ a aproximadamente $65^\circ C$. En algunas realizaciones, la operación 2b comprende además un procesamiento para obtener el Compuesto **2b** después de que la reacción se considere completa, por ejemplo, por HPLC. Por ejemplo, la mezcla de la reacción se enfría a temperatura ambiente y se agita durante aproximadamente 1 h. El sólido del Compuesto **2b** puede recogerse por filtración y lavarse con 2-propanol.

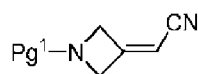
En la operación 3b, el Compuesto **2x HCl** puede hacerse reaccionar con una base para formar el Compuesto **2x**. La presente divulgación también se refiere a un proceso de preparación del Compuesto **2x** que comprende hacer reaccionar el Compuesto **2x HCl** con una base. Bases ejemplares incluyen KOH, LiOH, K_2CO_3 , Na_2CO_3 , y otras bases que pueden neutralizar el Compuesto **2x HCl** a su base libre. En algunas realizaciones, la base es NaOH. En algunas realizaciones, la reacción del Compuesto **2x HCl** con una base se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente $10^\circ C$ a aproximadamente $20^\circ C$ o de aproximadamente $15^\circ C$ a aproximadamente $20^\circ C$. Por ejemplo, la temperatura es de aproximadamente $15^\circ C$ a aproximadamente $18^\circ C$. En algunas realizaciones, la operación 3b comprende además un procesamiento para obtener el Compuesto **2x** después de que se haya completado la reacción. Por ejemplo, el sólido del Compuesto **2x** puede recogerse por filtración y lavarse con agua y *n*-heptano.

En algunas realizaciones, el proceso de preparación de la base libre del Compuesto 1, o una sal del mismo, comprende además preparar el Compuesto **2x** en donde el Compuesto **2x** puede prepararse mediante un proceso que comprende hacer reaccionar el Compuesto **2x HCl** con una base. En algunas realizaciones, el proceso comprende además preparar el Compuesto **2x HCl** en donde el Compuesto **2x HCl** se prepara mediante un proceso que comprende hacer reaccionar el Compuesto **2b** con ácido clorhídrico. En algunas realizaciones, el proceso comprende además preparar el Compuesto **2b**, en donde el Compuesto **2b** se prepara mediante un proceso que comprende hacer reaccionar el Compuesto **2a** con 4-bromo-3,5-dimetilpirazol.

En algunas realizaciones, la presente solicitud proporciona además un proceso de preparación de un Compuesto de Fórmula **A**:

**A.**

En algunas realizaciones, el proceso de preparación del compuesto de Fórmula **A** comprende hacer reaccionar 3,5-dimetil-1H,1'H-4,4'-bipirazol con un Compuesto de Fórmula **B**:

**B**

en donde Pg¹ es un grupo protector de amina. En algunas realizaciones, Pg¹ es *tert*-butoxicarbonilo.

En algunas realizaciones, la reacción de 3,5-dimetil-1H,1'H-4,4'-bipirazol con un Compuesto de Fórmula **B** se realiza en presencia de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno.

En algunas realizaciones, se usa menos de 1 equivalente del 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno sobre la base de 1 equivalente del compuesto de Fórmula **B**.

En algunas realizaciones, se usan entre 0,2 y 0,3 equivalentes del 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno sobre la base de 1 equivalente del compuesto de Fórmula **B**.

En algunas realizaciones, se usa más de aproximadamente 1 equivalente del 3,5-dimetil-1H,1'H-4,4'-bipirazol sobre la base de 1 equivalente del compuesto de Fórmula **B**.

En algunas realizaciones, se usan de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 2,0 equivalentes de 3,5-dimetil-1H,1'H-4,4'-bipirazol sobre la base de 1 equivalente del compuesto de Fórmula **B**.

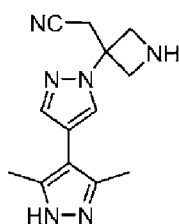
En algunas realizaciones, se usan de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 1,1 equivalentes del 3,5-dimetil-1H,1'H-4,4'-bipirazol sobre la base de 1 equivalente del compuesto de Fórmula **B**.

En algunas realizaciones, se usan de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 1,1 equivalentes del 3,5-dimetil-1H,1'H-4,4'-bipirazol sobre la base de 1 equivalente del compuesto de Fórmula **B**.

En algunas realizaciones, la reacción de 3,5-dimetil-1H,1'H-4,4'-bipirazol con un Compuesto de Fórmula **B** se realiza a aproximadamente la temperatura ambiente.

En algunas realizaciones, la reacción de 3,5-dimetil-1H,1'H-4,4'-bipirazol con el compuesto de Fórmula **B** se realiza en presencia de un componente solvente. En algunas realizaciones, el componente solvente comprende dimetilsulfóxido. En algunas realizaciones, el componente solvente comprende dimetilsulfóxido y cloruro de metileno.

En algunas realizaciones, el proceso proporcionado en la presente comprende además desproteger el compuesto de Fórmula **A** para formar un compuesto de Fórmula **C**:

**C**

o una sal del mismo.

En algunas realizaciones, la desprotección del compuesto de Fórmula **A** comprende hacer reaccionar el compuesto de Fórmula **A** en presencia de un ácido fuerte (por ejemplo, ácido clorhídrico).

5 En algunas realizaciones, la desprotección del compuesto de Fórmula **A** comprende hacer reaccionar el compuesto de Fórmula **A** en presencia de un haluro de trialquilsililo.

En algunas realizaciones, el haluro de trialquilsililo es yoduro de trimetilsililo.

10 En algunas realizaciones, la desprotección del compuesto de Fórmula **A** se realiza en presencia de un componente solvente. En algunas realizaciones, el componente solvente comprende cloruro de metileno. En algunas realizaciones, el componente solvente comprende cloruro de metileno y metanol.

15 En algunas realizaciones, la desprotección del compuesto de Fórmula **A** se lleva a cabo a aproximadamente la temperatura ambiente.

En algunas realizaciones, el proceso proporcionado en la presente comprende además hacer reaccionar el compuesto de Fórmula **C**, o una sal del mismo, con una base, para formar la forma de base libre del compuesto de Fórmula **C**.

20 En algunas realizaciones, el proceso proporcionado en la presente comprende además hacer reaccionar el compuesto de Fórmula **C**, o una sal del mismo, con una base amina, para formar la forma de base libre del compuesto de Fórmula **C**.

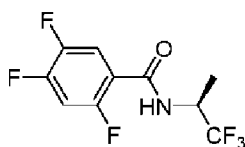
25 En algunas realizaciones, la base es una tri(C₁₋₆ alquil)amina.

En algunas realizaciones, la base es trietilamina.

30 En algunas realizaciones, la reacción del compuesto de Fórmula **C**, o una sal del mismo, con una base amina se realiza en presencia de un componente solvente. En algunas realizaciones, el componente solvente comprende cloruro de metileno.

En algunas realizaciones, el proceso proporcionado en la presente comprende además hacer reaccionar la forma de base libre del compuesto de Fórmula **C** con el Compuesto **1a**:

35

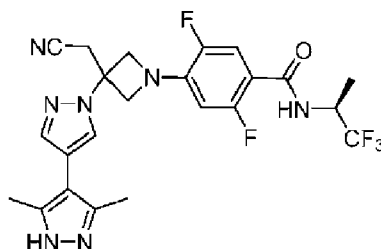


40

1a.

para formar el Compuesto 1:

45



50

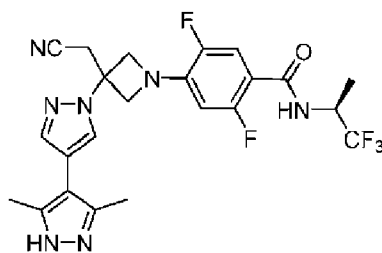
55

o una sal del mismo.

En algunas realizaciones, la forma de base libre del compuesto de Fórmula **C** se hace reaccionar con el Compuesto **1a** en presencia de una base y un haluro de metal alcalino para formar el Compuesto 1:

60

65



o una sal del mismo.

15 En algunas realizaciones, la base es una base de bicarbonato.

En algunas realizaciones, la base es bicarbonato sódico.

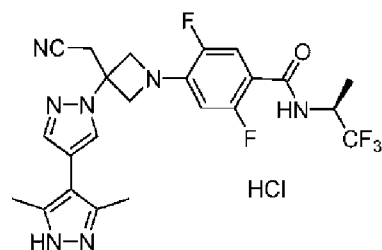
En algunas realizaciones, el haluro de metal alcalino es cloruro de litio.

20 En algunas realizaciones, la reacción de la forma de base libre del compuesto de Fórmula C con el Compuesto 1a se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente 80°C a aproximadamente 90°C.

25 En algunas realizaciones, la reacción de la forma de base libre del compuesto de Fórmula C con el Compuesto 1a se realiza en presencia de un componente solvente. En algunas realizaciones, el componente solvente comprende dimetilsulfóxido. En algunas realizaciones, el componente solvente comprende dimetilsulfóxido y acetato de isopropilo.

En algunas realizaciones, el proceso proporcionado en la presente comprende además hacer reaccionar el Compuesto 1 con un ácido fuerte para formar una forma de sal del Compuesto 1.

30 En algunas realizaciones, el proceso proporcionado en la presente comprende además hacer reaccionar el Compuesto 1 con ácido clorhídrico para formar la sal de ácido clorhídrico del Compuesto 1:



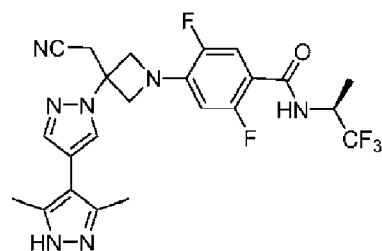
45 En algunas realizaciones, se usa más de 1 equivalente de ácido clorhídrico sobre la base de 1 equivalente de Compuesto 1.

En algunas realizaciones, la reacción del Compuesto 1 con ácido clorhídrico se lleva a cabo a temperatura ambiente.

50 En algunas realizaciones, el ácido clorhídrico es una solución alcohólica de ácido clorhídrico.

En algunas realizaciones, el ácido clorhídrico es una solución de isopropanol de ácido clorhídrico.

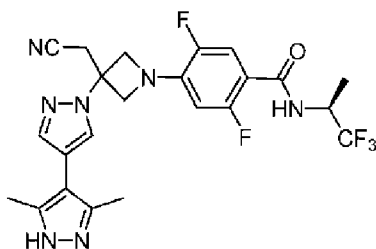
55 En algunas realizaciones, el proceso proporcionado en la presente comprende además hacer reaccionar la sal de ácido clorhídrico del Compuesto 1 con una base para formar la forma de base libre del Compuesto 1:



En algunas realizaciones, el proceso proporcionado en la presente comprende además hacer reaccionar la sal de ácido clorhídrico del Compuesto 1 con una base de bicarbonato para formar la forma de base libre del Compuesto 1:

5

10



15

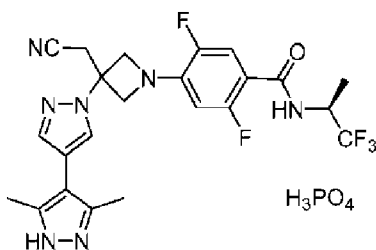
En algunas realizaciones, la base es bicarbonato potásico.

En algunas realizaciones, el bicarbonato de potasio es una solución acuosa de bicarbonato de potasio.

20

En algunas realizaciones, el proceso proporcionado en el presente comprende además hacer reaccionar la forma de base libre del Compuesto 1 con ácido fosfórico para formar la sal de ácido fosfórico del Compuesto 1:

25



30

El proceso de la reivindicación 69, en donde la reacción de la forma de base libre del Compuesto 1 con ácido fosfórico se realiza aproximadamente a temperatura ambiente.

35

En algunas realizaciones, la reacción de la forma de base libre del Compuesto 1 con ácido fosfórico se realiza en presencia de un componente solvente. En algunas realizaciones, el componente solvente comprende agua. En algunas realizaciones, el componente solvente comprende agua y alcohol isopropílico.

40

En algunas realizaciones, el proceso proporcionado en la presente comprende además aislar la sal de ácido fosfórico del Compuesto 1.

En algunas realizaciones, la sal de ácido fosfórico del Compuesto 1 se aísla por recristalización.

45

En algunas realizaciones, la sal de ácido fosfórico del Compuesto 1 se aísla por recristalización a partir de un componente solvente que comprende metanol.

En algunas realizaciones, la sal de ácido fosfórico del Compuesto 1 se aísla por recristalización a partir de un componente solvente que comprende isopropanol.

50

En algunas realizaciones, la sal de ácido fosfórico del Compuesto 1 se aísla por recristalización a partir de un componente solvente que comprende metilciclohexano.

En algunas realizaciones, la sal de ácido fosfórico del Compuesto 1 se aísla por recristalización a partir de un componente solvente que comprende uno o más de metanol, isopropanol y metilciclohexano.

55

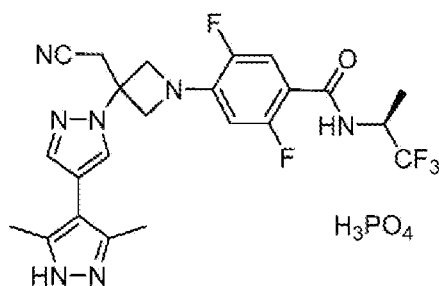
En algunas realizaciones, la sal de ácido fosfórico del Compuesto 1 se aísla por recristalización a partir de un componente solvente que comprende metanol, isopropanol y metilciclohexano.

60

En algunas realizaciones, la sal de ácido fosfórico del Compuesto 1 se aísla por recristalización a partir de un componente solvente que comprende metanol, isopropanol y metilciclohexano; y posteriormente se recristaliza a partir de un componente solvente que comprende metanol e isopropanol.

65

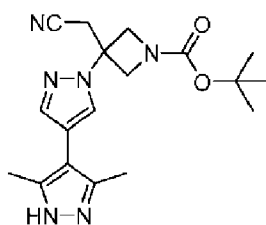
En algunas realizaciones, la presente solicitud proporciona además un proceso de preparación de la sal de ácido fosfórico del Compuesto 1:



Sal de ácido fosfórico del Compuesto 1

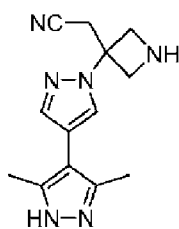
que comprende:

15 hacer reaccionar 3,5-dimetil-1H,1'H-4,4'-bipirazol con 3-(cianometil)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo en presencia de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno para formar el compuesto de Fórmula A-1:



A-1;

desproteger el compuesto de Fórmula A-1 para formar el compuesto de Fórmula C-1:

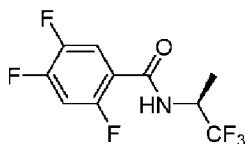


C-1

o una sal del mismo;

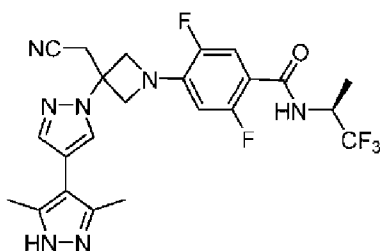
hacer reaccionar el compuesto de Fórmula C-1 con trietilamina para formar la forma de base libre del compuesto de Fórmula C-1;

45 hacer reaccionar la forma de base libre del compuesto de Fórmula C-1 con el Compuesto 1a:

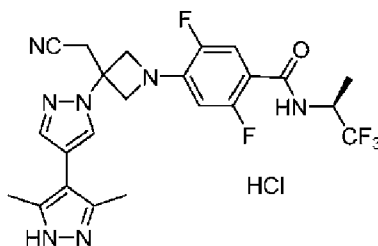


1a

55 en presencia de bicarbonato sódico y cloruro de litio para formar el Compuesto 1:



hacer reaccionar el Compuesto 1 con ácido clorhídrico para formar la sal de ácido clorhídrico del Compuesto 1:



hacer reaccionar la sal de ácido clorhídrico del Compuesto 1 con bicarbonato potásico para formar la forma de base libre del Compuesto 1; y

hacer reaccionar la forma de base libre del Compuesto 1 con ácido fosfórico para formar la sal de ácido fosfórico del Compuesto 1.

En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona un compuesto que es 3,5-dimetil-1H,1'H-[4,4']bipirazolilo (Compuesto **2x**), clorhidrato de 3,5-dimetil-1H,1'H-4,4'-bipirazol (Compuesto **2x** HCl), 1-(1-etoxietil)-3',5'-dimetil-1H,1'H-4,4'-bipirazol (Compuesto **2b**), o 1-(1-etoxietil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (Compuesto **2a**), o una sal de cualquiera de los anteriores.

En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona un compuesto que es 3,5-dimetil-1H,1'H-[4,4']bipirazolilo (Compuesto **2x**) o una sal del mismo.

En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona un Compuesto que es (S)-4-(3-(cianometil)azetidino-1-il)-2,5-difluoro-N-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)benzamida (Compuesto **1x**), (S)-2,5-difluoro-4-(3-oxoazetidino-1-il)-N-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)benzamida (Compuesto **1c**), (S)-2,5-difluoro-4-(3-hidroxi-azetidino-1-il)-N-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)benzamida (Compuesto **1b**), o (S)-2,4,5-trifluoro-N-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)benzamida (Compuesto **1a**), o una sal de cualquiera de los anteriores.

Como se usa en la presente, el término "aproximadamente" se refiere a más o menos el 10% del valor.

Como se usa en la presente, el término "reaccionar" se usa como se conoce en el arte y generalmente se refiere a juntar reactivos químicos de tal manera que permita su interacción a nivel molecular para lograr una transformación química o física. En algunas realizaciones, la reacción implica por lo menos dos reactivos. En algunas realizaciones, el paso u operación de reacción de un proceso sintético puede implicar una o más sustancias además de los reactivos, como un solvente y/o un catalizador. Los pasos u operaciones de reacción de los procesos descritos en la presente pueden realizarse durante un tiempo y en condiciones adecuadas para preparar el producto identificado. En la presente, los términos "combinar" y "mezclar" con respecto a los reactivos de una reacción química se usan indistintamente con el término "reaccionar". El término "acoplamiento" también puede considerarse intercambiable con "reacción", pero puede usarse junto con un paso u operación de reacción que implique el enlace de dos fragmentos orgánicos.

Los procesos descritos en la presente pueden monitorizarse de acuerdo con cualquier método adecuado conocido en la técnica. Por ejemplo, la formación de producto puede monitorizarse por medios espectroscópicos, como espectroscopia de resonancia magnética nuclear (por ejemplo, ^1H o ^{13}C), espectroscopia infrarroja, espectrofotometría (por ejemplo, UV-visible), o espectrometría de masas; o por cromatografía como cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) o cromatografía de capa fina. Los compuestos obtenidos por las reacciones pueden purificarse por cualquier método adecuado conocido en la técnica. Por ejemplo, cromatografía (presión media) sobre un adsorbente adecuado (por ejemplo, gel de sílice, alúmina y similares), HPLC o cromatografía preparativa en capa fina; destilación; sublimación, trituración o recristalización. La pureza de los compuestos, en general, se determina por métodos físicos como la medición del punto de fusión (en el caso de un sólido), la obtención de un espectro de NMR o la realización de una separación por HPLC. Si disminuye el punto de fusión, si disminuyen las señales no deseadas en el espectro de NMR o si se eliminan los picos extraños en una traza de HPLC, puede decirse que el Compuesto se ha purificado. En algunas realizaciones, los compuestos están sustancialmente purificados.

La preparación de compuestos puede implicar la protección y desprotección de varios grupos químicos. La necesidad de protección y desprotección, y la selección de los grupos protectores apropiados pueden determinarse fácilmente por un experto en la técnica. La química de los grupos protectores puede encontrarse, por ejemplo, en Wuts y Greene, Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, 4ª Ed., John Wiley & Sons: Nueva York, 2006, que se incorpora aquí por referencia en su totalidad.

Las reacciones de los procesos descritos en la presente pueden llevarse a cabo a temperaturas apropiadas que pueden ser determinadas fácilmente por los expertos en la técnica. Las temperaturas de reacción dependerán, por ejemplo, de los puntos de fusión y ebullición de los reactivos y el solvente, si los hay; la termodinámica de la

reacción (por ejemplo, puede ser necesario que las reacciones vigorosamente exotérmicas se lleven a cabo a temperaturas reducidas); y la cinética de la reacción (por ejemplo, una barrera de energía de activación alta puede necesitar temperaturas elevadas). Por "temperatura elevada" se entienden temperaturas por encima de la temperatura ambiente (aproximadamente 22° C).

Las reacciones de los procesos descritos en la presente pueden llevarse a cabo en solventes adecuados que pueden ser seleccionados fácilmente por un experto en la técnica de la síntesis orgánica. Los solventes adecuados pueden ser sustancialmente no reactivos con los materiales de partida (reactivos), los productos intermedios o los productos a las temperaturas a las que se llevan a cabo las reacciones, es decir, temperaturas que pueden variar de la temperatura de congelación del solvente a la temperatura de ebullición del solvente. Una reacción dada puede llevarse a cabo en un solvente o en una mezcla de más de un solvente. Dependiendo del paso u operación de reacción, pueden seleccionarse solventes adecuados para ese paso u operación de reacción particular. Los solventes adecuados incluyen agua, alcanos (como pentanos, hexanos, heptanos, ciclohexano, etc., o una mezcla de los mismos), solventes aromáticos (como benceno, tolueno, xileno, etc.), alcoholes (como metanol, etanol, isopropanol, etc.), éteres (como dialquileteres, metil terc-butil éter (MTBE), tetrahidrofurano (THF), dioxano, etc.), ésteres (como acetato de etilo, acetato de butilo, etc.), solventes de hidrocarburos halogenados (como diclorometano (DCM), cloroformo, dicloroetano, tetracloroetano), dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), acetona, acetonitrilo (ACN), hexametilfosforamida (HMPA) y N-metilpirrolidona (NMP). Estos solventes pueden usarse o en si forma húmeda o anhidra.

La resolución de mezclas racémicas de compuestos puede llevarse a cabo por cualquiera de los numerosos métodos conocidos en la técnica. Por ejemplo, la resolución de mezclas racémicas puede llevarse a cabo por elución en una columna empaquetada con un agente de resolución ópticamente activo (por ejemplo, dinitrobenzoilfenilglicina). Un experto en la técnica puede determinar la composición adecuada del solvente de elución.

Métodos

Los compuestos proporcionados en la presente (por ejemplo, la base libre del Compuesto 1 y la sal de ácido fosfórico del Compuesto 1) son inhibidores de JAK, más específicamente inhibidores selectivos de JAK1. Un inhibidor selectivo de JAK1 es un compuesto que inhibe la actividad de JAK1 preferentemente sobre otras Janus quinasas. Por ejemplo, los compuestos proporcionados en la presente inhiben preferentemente JAK1 sobre una o más de JAK2, JAK3 y TYK2. En algunas realizaciones, los compuestos inhiben JAK1 preferentemente sobre JAK2 (por ejemplo, tienen una relación de IC₅₀ de JAK2/JAK1 de >1). En algunas realizaciones, los compuestos son aproximadamente 10 veces más selectivos para JAK1 que para JAK2. En algunas realizaciones, los compuestos son aproximadamente 3 veces, aproximadamente 5 veces, aproximadamente 10 veces, aproximadamente 15 veces o aproximadamente 20 veces más selectivos para JAK1 que para JAK2 según se calcula midiendo el IC₅₀ a 1 mM de ATP (por ejemplo, véase el Ejemplo A).

JAK1 desempeña una función central en una serie de vías de señalización de citoquinas y factores de crecimiento que, cuando están desreguladas, pueden dar lugar o contribuir a estados de enfermedad. Por ejemplo, en la artritis reumatoide los niveles de IL-6 están elevados, una enfermedad en la que se ha sugerido que tiene efectos perjudiciales (Fonesca, J.E. et al., *Autoimmunity Reviews*, 8:538-42, 2009). Como la IL-6 señala, por lo menos en parte, a través de JAK1, se espera que antagonizar la IL-6 directa o indirectamente mediante la inhibición de JAK1 proporcione beneficios clínicos (Guschin, D., N., et al *Embo J* 14: 1421, 1995; Smolen, J. S., et al. *Lancet* 371:987, 2008). Además, en algunos cánceres JAK1 está mutada, lo que da como resultado un crecimiento y una supervivencia constitutivos indeseables de las células tumorales (Mullighan CG, *Proc Natl Acad Sci U S A*.106:9414-8, 2009; Flex E., et al. *J Exp Med*. 205:751-8, 2008). En otras enfermedades autoinmunes y cánceres, los niveles sistémicos elevados de citoquinas inflamatorias que activan JAK1 también pueden contribuir a la enfermedad y/o a los síntomas asociados. Por lo tanto, los pacientes con tales enfermedades pueden beneficiarse de la inhibición de JAK1. Los inhibidores selectivos de JAK1 pueden ser eficaces a la vez que evitan los efectos innecesarios y potencialmente indeseables de la inhibición de otras JAK-quininas.

Los inhibidores selectivos de JAK1, en relación con otras JAK quinasas, pueden tener múltiples ventajas terapéuticas sobre los inhibidores menos selectivos. Con respecto a la selectividad contra JAK2, una serie de citoquinas y factores de crecimiento importantes señalan a través de JAK2 incluyendo, por ejemplo, la eritropoyetina (Epo) y la trombopoyetina (Tpo) (Parganas E, et al. *Cell*. 93:385-95, 1998). La Epo es un factor de crecimiento clave para la producción de glóbulos rojos; por lo tanto, una escasez de señalización dependiente de la Epo puede provocar una reducción del número de glóbulos rojos y anemia (Kaushansky K, *NEJM* 354:2034-45, 2006). La Tpo, otro ejemplo de factor de crecimiento dependiente de JAK2, desempeña una función fundamental en el control de la proliferación y maduración de los megacariocitos, las células a partir de las cuales se producen las plaquetas (Kaushansky K, *NEJM* 354:2034-45, 2006). Como tal, la reducción de la señalización de la Tpo disminuiría el número de megacariocitos (megacariocitopenia) y reduciría los recuentos de plaquetas circulantes (trombocitopenia). Esto puede dar como resultado hemorragias indeseables y/o incontrolables. La inhibición reducida de otras JAK, como JAK3 y Tyk2, también puede ser deseable, ya que se ha demostrado que los humanos que carecen de una versión funcional de estas quinasas padecen numerosas enfermedades, como inmunodeficiencia combinada grave o síndrome de

hiperinmunoglobulina E (Minegishi, Y, et al. *Immunity* 25:745-55, 2006; Macchi P, et al. *Nature*. 377:65-8, 1995). Por lo tanto, un inhibidor de JAK1 con afinidad reducida por otras JAK tendría ventajas significativas sobre un inhibidor menos selectivo con respecto a la reducción de los efectos secundarios que implican inmunosupresión, anemia y trombocitopenia.

5 También se describe un compuesto, que puede prepararse de acuerdo con el proceso de la invención, o una composición farmacéutica del mismo, para su uso en métodos de tratamiento de una enfermedad o trastorno asociado a JAK en un individuo (por ejemplo, paciente) administrando al individuo que necesita dicho tratamiento una cantidad o dosis terapéuticamente eficaz del compuesto o composición farmacéutica del mismo. Una enfermedad asociada a JAK puede incluir cualquier enfermedad, trastorno o afección que esté directa o indirectamente relacionada con la expresión o la actividad de JAK, incluyendo la sobreexpresión y/o los niveles anormales de actividad. Una enfermedad asociada a JAK también puede incluir cualquier enfermedad, trastorno o afección que pueda prevenirse, mejorarse o curarse modulando la actividad de JAK.

15 Ejemplos de enfermedades asociadas a JAK incluyen enfermedades que implican al sistema inmunitario incluyendo, por ejemplo, rechazo de trasplante de órganos (por ejemplo, rechazo de aloinjerto y enfermedad injerto contra huésped).

20 Ejemplos adicionales de enfermedades asociadas a JAK incluyen enfermedades autoinmunes como esclerosis múltiple, artritis reumatoide, artritis juvenil, artritis psoriásica, diabetes tipo I, lupus, psoriasis, enfermedad inflamatoria intestinal, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, miastenia gravis, nefropatías inmunoglobulínicas, miocarditis, trastornos tiroideos autoinmunes, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), y similares. En algunas realizaciones, la enfermedad autoinmune es un trastorno cutáneo bulloso autoinmune como el pénfigo vulgar (PV) o el pénfigoide bulloso (BP).

25 Ejemplos adicionales de enfermedades asociadas a JAK incluyen afecciones alérgicas como asma, alergias alimentarias, dermatitis eszematosa, dermatitis de contacto, dermatitis atópica (eczema atópico) y rinitis. Ejemplos adicionales de enfermedades asociadas a JAK incluyen enfermedades víricas como el virus de Epstein Barr (VEB), la hepatitis B, la hepatitis C, el VIH, el HTLV 1, el virus de la varicela-zoster (VVZ) y el virus del papiloma humano (VPH).

30 Ejemplos adicionales de enfermedad asociada a JAK incluyen enfermedades asociadas con el recambio cartilaginoso, por ejemplo, artritis gotosa, artritis séptica o infecciosa, artritis reactiva, distrofia simpática refleja, algodistrofia, síndrome de Tietze, atropatía costal, artrosis deformante endémica, enfermedad de Mseleni, enfermedad de Handigodu, degeneración resultante de fibromialgia, lupus eritematoso sistémico, esclerodermia o espondilitis anquilosante.

35 Ejemplos adicionales de enfermedades asociadas a JAK incluyen malformaciones congénitas del cartílago, incluyendo la condrolisis hereditaria, las condrodiasplasias y las pseudocondrodiasplasias (por ejemplo, microtia, entotia y condrodiasplasia metafisaria).

40 Ejemplos adicionales de enfermedades o afecciones asociadas a JAK incluyen trastornos cutáneos como psoriasis (por ejemplo, psoriasis vulgaris), dermatitis atópica, erupción cutánea, irritación cutánea, sensibilización cutánea (por ejemplo, dermatitis de contacto o dermatitis alérgica de contacto). Por ejemplo, ciertas sustancias, incluyendo algunos productos farmacéuticos, cuando se aplican tópicamente pueden provocar sensibilización cutánea. En algunas realizaciones, la coadministración o la administración secuencial de por lo menos un inhibidor de JAK de la divulgación junto con el agente causante de la sensibilización no deseada puede ser útil para tratar dicha sensibilización o dermatitis no deseada. En algunas realizaciones, el trastorno cutáneo se trata mediante la administración tópica de por lo menos un inhibidor de JAK de la divulgación.

50 En realizaciones adicionales, la enfermedad asociada a JAK es cáncer, incluyendo los caracterizados por tumores sólidos (por ejemplo, cáncer de próstata, cáncer renal, cáncer hepático, cáncer pancreático, cáncer gástrico, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cánceres de cabeza y cuello, cáncer de tiroides, glioblastoma, sarcoma de Kaposi, enfermedad de Castleman, leiomiocarcinoma uterino, melanoma, etc.), cánceres hematológicos (por ejemplo, linfoma, leucemia como la leucemia linfoblástica aguda (ALL), leucemia mielógena aguda (AML) o mieloma múltiple), y cáncer de piel como el linfoma cutáneo de células T (CTCL) y el linfoma cutáneo de células B. Los ejemplos de LCCT incluyen el síndrome de Sezary y la micosis fungoide.

60 En algunas realizaciones, los inhibidores de JAK descritos en la presente, o en combinación con otros inhibidores de JAK, como de los que se informa en la Publicación de Estados Unidos N° 20070135461, pueden usarse para tratar cánceres asociados a inflamación. En algunas realizaciones, el cáncer está asociado con la enfermedad inflamatoria intestinal. En algunas realizaciones, la enfermedad inflamatoria intestinal es la colitis ulcerosa. En algunas realizaciones, la enfermedad inflamatoria intestinal es la enfermedad de Crohn. En algunas realizaciones, el cáncer asociado a la inflamación es un cáncer asociado a la colitis. En algunas realizaciones, el cáncer asociado a la inflamación es cáncer de colon o cáncer colorrectal. En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer gástrico, tumor carcinoide gastrointestinal, tumor del estroma gastrointestinal (GIST), adenocarcinoma, cáncer de intestino delgado o

65

cáncer rectal.

Las enfermedades asociadas a JAK pueden incluir además aquellas caracterizadas por la expresión de: mutantes de JAK2 como los que tienen por lo menos una mutación en el dominio pseudoquinasa (por ejemplo, JAK2V617F); mutantes de JAK2 que tienen por lo menos una mutación fuera del dominio pseudoquinasa; mutantes de JAK1; mutantes de JAK3; mutantes del receptor de eritropoyetina (EPOR); o expresión desregulada de CRLF2.

Las enfermedades asociadas a JAK pueden incluir además trastornos mieloproliferativos (MPD) como policitemia vera (PV), trombocitemia esencial (ET), mielofibrosis con metaplasia mieloide (MMM) mielofibrosis primaria (PMF), leucemia mielógena crónica (CML), leucemia mielomonocítica crónica (CMML), síndrome hipereosinofílico (HES), mastocitosis sistémica (SMCD), y similares. En algunas realizaciones, el trastorno mieloproliferativo es mielofibrosis (por ejemplo, mielofibrosis primaria (PMF) o mielofibrosis post-policitemia vera/trombocitemia esencial (MF Post-PV/ET)). En algunas realizaciones, el trastorno mieloproliferativo es una mielofibrosis post-trombocitemia esencial (MF Post-ET). En algunas realizaciones, el trastorno mieloproliferativo es la mielofibrosis post-policitemia vera (MF Post-PV).

En algunas realizaciones, los inhibidores de JAK descritos en la presente pueden usarse además para tratar el síndrome mielodisplásico (MDS) en un paciente que lo necesite. En algunas realizaciones, dicho paciente es dependiente de transfusión de glóbulos rojos.

Como se usan en la presente, se pretende que los síndromes mielodisplásicos abarquen trastornos hematopoyéticos heterogéneos y clonales que se caracterizan por una hematopoyesis ineficaz en uno o más de los linajes celulares mieloides principales. Los síndromes mielodisplásicos se asocian a insuficiencia de la médula ósea, citopenias en sangre periférica y propensión a evolucionar a leucemia mieloide aguda (AML). Además, pueden detectarse anomalías citogenéticas clonales en aproximadamente el 50% de los casos de MDS. En 1997, la Organización Mundial de la Salud (OMS), junto con la Sociedad de Hematopatología (SH) y la Asociación Europea de Hematopatología (EAHP), propuso nuevas clasificaciones para las neoplasias hematopoyéticas (Harris, et al., J Clin Oncol 1999;17:3835-3849; Vardiman, et al., Blood 2002;100:2292-2302). Para los MDS, la OMS usó no sólo los criterios morfológicos de la clasificación franco-americana-británica (FAB), sino que también incorporó las características genéticas, biológicas y clínicas disponibles para definir subconjuntos de MDS (Bennett, et al., Br J Haematol 1982;51:189-199). En 2008, la clasificación de la OMS de los MDS (Tabla 1) se refinó aún más para permitir una subclasificación precisa y pronósticamente relevante de la displasia unilínea mediante la incorporación de nueva información clínica y científica (Vardiman, et al., Blood 2009;114:937-951; Swerdlow, et al., WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4ª Edición. Lyon France: IARC Press; 2008:88-103; Bunning and Germing, "Myelodysplastic syndromes/neoplasms" en el Capítulo 5, Swerdlow, et al, eds. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues (ed. 4ª edición): Lyon, Francia: IARC Press;2008:88-103).

Tabla 1. Clasificación de la OMS de 2008 para el síndrome mielodisplásico de novo

Subtipo	Sangre	Médula ósea
Citopenia refractaria con displasia unilínea (RCUD)	Simple o bicitopenia	Displasia en $\geq 10\%$ de 1 línea celular, $< 5\%$ de blastos.
Anemia refractaria con sideroblastos en anillo (RARS)	Anemia, sin blastos	$\geq 15\%$ de precursores eritroides que cablean sideroblastos, displasia eritroide solamente, $< 5\%$ de blastos.
Citopenia refractaria con displasia multilineal	Citopenia(s), $< 1 \times 10^9/L$ monocitos	Displasia en $\geq 10\%$ de células en ≥ 2 linajes hematopoyéticos, $\pm 15\%$ sideroblastos en anillo, $< 5\%$ blastos.
Anemia refractaria con exceso de blastos-1 (RAEB-1)	Citopenia(s), $\leq 2\%$ a 4% de blastos, $< 1 \times 10^9/L$ de monocitos.	Displasia unilínea o multilineal, sin barras de Auer, 5% a 9% de blastos
Anemia refractaria con exceso de blastos-2 (RAEB-2)	Citopenia(s), $\leq 5\%$ a 19% de blastos, $< 1 \times 10^9/L$ de monocitos.	Displasia unilínea o multilineal, \pm bastones de Auer, 10% a 19% de blastos
Síndrome mielodisplásico, sin clasificar (MDS-U)	Citopenias	Unilínea o sin displasia pero citogenética característica de MDS, $< 5\%$ de blastos
MDS asociado a del(5q) aislado	Anemia, plaquetas normales o aumentadas	Eritroide unilínea. del(5q) aislado, $< 5\%$ de blastos

En algunas realizaciones, el síndrome mielodisplásico es citopenia refractaria con displasia unilínea (RCUD).

En algunas realizaciones, el síndrome mielodisplásico es una anemia refractaria con sideroblastos en anillo (RARS).

En algunas realizaciones, el síndrome mielodisplásico es citopenia refractaria con displasia multilineaje.

En algunas realizaciones, el síndrome mielodisplásico es anemia refractaria con exceso de blastos-1 (RAEB-1).

En algunas realizaciones, el síndrome mielodisplásico es anemia refractaria con exceso de blastos-2 (RAEB-2).

En algunas realizaciones, el síndrome mielodisplásico es el síndrome mielodisplásico, no clasificado (MDS-U).

En algunas realizaciones, el síndrome mielodisplásico es un síndrome mielodisplásico asociado con del(5q) aislado.

En algunas realizaciones, el síndrome mielodisplásico es refractario a los agentes estimulantes de la eritropoyesis.

La presente divulgación proporciona además un compuesto, que puede prepararse de acuerdo con un proceso de la invención, para su uso en métodos de tratamiento de la psoriasis u otros trastornos de la piel mediante la administración de una formulación tópica que contiene el compuesto.

En algunas realizaciones, los inhibidores de JAK descritos en la presente pueden usarse para tratar la hipertensión arterial pulmonar.

La presente divulgación proporciona además un compuesto, que puede prepararse de acuerdo con un proceso de la invención, para su uso en un método de tratamiento de efectos secundarios dermatológicos de otros productos farmacéuticos mediante la administración del compuesto. Por ejemplo, numerosos agentes farmacéuticos dan lugar a reacciones alérgicas no deseadas que pueden manifestarse como erupción acneiforme o dermatitis relacionada. Los agentes farmacéuticos de ejemplo que tienen tales efectos secundarios indeseables incluyen fármacos contra el cáncer como gefitinib, cetuximab, erlotinib y similares. Los compuestos proporcionados en la presente pueden administrarse sistémica o tópicamente (por ejemplo, localizados en las proximidades de la dermatitis) en combinación con (por ejemplo, simultánea o secuencialmente) el agente farmacéutico que tiene el efecto secundario dermatológico indeseable. En algunas realizaciones, el compuesto proporcionado en la presente puede administrarse tópicamente junto con uno o más productos farmacéuticos, donde los otros productos farmacéuticos cuando se aplican tópicamente en ausencia de un compuesto proporcionado en la presente provocan dermatitis de contacto, sensibilización alérgica de contacto o trastorno cutáneo similar. Por consiguiente, las composiciones de la divulgación incluyen formulaciones tópicas que contienen el compuesto proporcionado en la presente y un agente farmacéutico adicional que puede provocar dermatitis, trastornos de la piel o efectos secundarios relacionados.

Enfermedades asociadas con JAK adicionales incluyen inflamación y enfermedades inflamatorias. Las enfermedades inflamatorias de ejemplo incluyen sarcoidosis, enfermedades inflamatorias del ojo (por ejemplo, iritis, uveítis, escleritis, conjuntivitis, o enfermedad relacionada), enfermedades inflamatorias del tracto respiratorio (por ejemplo, el tracto respiratorio superior incluyendo la nariz y los senos paranasales como rinitis o sinusitis o el tracto respiratorio inferior incluyendo bronquitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, y similares), miopatía inflamatoria como miocarditis, y otras enfermedades inflamatorias. En algunas realizaciones, la enfermedad inflamatoria del ojo es la blefaritis.

Los inhibidores de JAK descritos en la presente pueden usarse además para tratar lesiones por isquemia de reperfusión o una enfermedad o afección relacionada con un evento isquémico inflamatorio, como un ataque cerebral o un paro cardíaco. Los inhibidores de JAK descritos en la presente pueden usarse además para tratar estados de enfermedad impulsados por endotoxinas (por ejemplo, complicaciones después de cirugía de bypass o estados crónicos de endotoxinas que contribuyen a la insuficiencia cardíaca crónica). Los inhibidores de JAK descritos en la presente pueden usarse además para tratar la anorexia, caquexia o fatiga, como la resultante o asociada al cáncer. Los inhibidores de JAK descritos en la presente pueden usarse además para tratar la reestenosis, la esclerodermatitis o la fibrosis. Los inhibidores de JAK descritos en la presente pueden usarse además para tratar afecciones asociadas con hipoxia o astrogliosis como, por ejemplo, retinopatía diabética, cáncer o neurodegeneración. Véase, por ejemplo, Dudley, A.C. et al. Biochem. J. 2005, 390(Pt 2):427-36 y Sriram, K. et al. J. Biol. Chem. 2004, 279(19):19936-47. Epub 2 de marzo de 2004. Los inhibidores de JAK descritos en la presente pueden usarse para tratar la enfermedad de Alzheimer.

Los inhibidores de JAK descritos en la presente pueden usarse además para tratar otras enfermedades inflamatorias como el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) y el shock séptico.

Los inhibidores de JAK descritos en la presente pueden usarse además para tratar la gota y el aumento del tamaño de la próstata debido, por ejemplo, a hipertrofia prostática benigna o hiperplasia prostática benigna.

5 Enfermedades asociadas a JAK adicionales incluyen enfermedades de resorción ósea como osteoporosis, osteoartritis. La resorción ósea también puede estar asociada con otras afecciones como desequilibrio hormonal y/o
 10 terapia hormonal, enfermedad autoinmune (por ejemplo, sarcoidosis ósea) o cáncer (por ejemplo, mieloma). La reducción de la resorción ósea debida a los inhibidores de JAK puede ser de aproximadamente el 10%, aproximadamente el 20%, aproximadamente el 30%, aproximadamente el 40%, aproximadamente el 50%, aproximadamente el 60%, aproximadamente el 70%, aproximadamente el 80% o aproximadamente el 90%.

En algunas realizaciones, los inhibidores de JAK descritos en la presente pueden usarse además para tratar un trastorno de ojo seco. Como se usa en la presente, se pretende que "trastorno de ojo seco" abarque los estados
 15 de enfermedad resumidos en un informe oficial reciente del Taller de Ojo Seco (DEWS), que definió el ojo seco como "una enfermedad multifactorial de las lágrimas y la superficie ocular que da como resultado síntomas de incomodidad, alteración visual e inestabilidad de la película lagrimal con daño potencial a la superficie ocular. Va acompañado de un aumento de la osmolaridad de la película lagrimal y de inflamación de la superficie ocular". Lemp, "The Definition and Classification of Dry Eye Disease: Report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye Workshop", The Ocular Surface, 5(2), 75-92 abril de 2007. En algunas realizaciones, el trastorno de ojo seco
 20 se selecciona entre el trastorno de ojo seco por deficiencia de lágrima acuosa (ADDE) o el trastorno de ojo seco evaporativo, o combinaciones apropiadas de los mismos. En algunas realizaciones, el trastorno de ojo seco es el síndrome de ojo seco de Sjogren (SSDE). En algunas realizaciones, el trastorno del ojo seco es el ojo seco sin síndrome de Sjogren (NSSDE).

La presente divulgación proporciona un compuesto, que puede prepararse de acuerdo con un proceso de la
 25 invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método para tratar la conjuntivitis, uveítis (incluyendo la uveítis crónica), corioiditis, retinitis, ciclitis, escleritis, epiescleritis o iritis; tratar la inflamación o el dolor relacionados con el trasplante de córnea, LASIK (queratomileusis in situ asistida por láser), queratectomía fotorrefractiva o LASEK (queratomileusis subepitelial asistida por láser); inhibir la pérdida de agudeza visual
 30 relacionada con el trasplante de córnea, LASIK, queratectomía fotorrefractiva o LASEK; o inhibición del rechazo del trasplante en un paciente que lo necesite, comprendiendo administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Además, los compuestos proporcionados en la presente, o en combinación con otros inhibidores de JAK,
 35 como de los que se informa en el documento U.S. Nº de Serie 11/637,545, pueden usarse para tratar la disfunción o insuficiencia respiratoria asociada a la infección viral, como la gripe y el SARS.

La presente divulgación proporciona la base libre del Compuesto 1 y la sal de ácido fosfórico del Compuesto
 40 1, que pueden prepararse de acuerdo con un proceso de la invención, para su uso en un método de tratamiento de cualquiera de las enfermedades o trastornos descritos en la presente. La presente divulgación proporciona el uso de la base libre del Compuesto 1 y la sal de ácido fosfórico del Compuesto 1, que pueden prepararse de acuerdo con un proceso de la invención, para la preparación de un medicamento para su uso en un método de tratamiento de cualquiera de las enfermedades o trastornos descritos en la presente.

La presente divulgación proporciona la base libre del Compuesto 1 y la sal de ácido fosfórico del Compuesto
 45 1, que pueden prepararse de acuerdo con un proceso de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método de modulación de JAK1. La presente divulgación también proporciona el uso de la base libre del Compuesto 1 y la sal de ácido fosfórico del Compuesto 1, que pueden prepararse de acuerdo con un proceso de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la preparación de un medicamento
 50 para su uso en un método de modulación de JAK1.

Como se usa en la presente, el término "poner en contacto" se refiere a juntar las fracciones indicadas en un
 sistema *in vitro* o en un sistema *in vivo*. Por ejemplo, "poner en contacto" una JAK con un compuesto proporcionado
 55 en la presente incluye la administración de un compuesto de la presente divulgación a un individuo o paciente, como un humano, que tenga una JAK, así como, por ejemplo, introducir un compuesto proporcionado en la presente en una muestra que contenga una preparación celular o purificada que contenga la JAK.

Como se usa en la presente, el término "individuo" o "paciente", usado indistintamente, se refiere a cualquier
 60 animal, incluyendo mamíferos, preferiblemente ratones, ratas, otros roedores, conejos, perros, gatos, cerdos, ganado vacuno, ovejas, caballos o primates, y lo más preferible humanos.

Como se usa en la presente, la frase "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad de compuesto
 activo o agente farmacéutico que provoca la respuesta biológica o medicinal que es buscada en un tejido, sistema,
 65 animal, individuo o humano por un investigador, veterinario, médico u otro practicante clínico. En algunas realizaciones, la cantidad terapéuticamente eficaz es de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 1000 mg, o de

aproximadamente 10 mg a aproximadamente 500 mg.

Como se usa en la presente, el término "tratar" o "tratamiento" se refiere a uno o más de (1) inhibir la enfermedad; por ejemplo, inhibir una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que experimenta o muestra la patología o sintomatología de la enfermedad, afección o trastorno (es decir, detener el desarrollo adicional de la patología y/o sintomatología) y (2) mejorar la enfermedad; por ejemplo, mejorar una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que está experimentando o presenta la patología o sintomatología de la enfermedad, afección o trastorno (es decir, revertir la patología y/o sintomatología), como disminuir la gravedad de la enfermedad.

Como se usa en la presente, el término "prevenir" o "prevención" se refiere, por ejemplo, a prevenir una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que puede estar predispuesto a la enfermedad, afección o trastorno pero que aún no experimenta o muestra la patología o sintomatología de la enfermedad.

Terapias combinadas

Los métodos descritos en la presente pueden comprender además la administración de uno o más agentes terapéuticos adicionales. Los uno o más agentes terapéuticos adicionales pueden administrarse a un paciente simultáneamente o secuencialmente.

El método descrito puede comprender además la administración de un agente terapéutico adicional seleccionado entre IMiD, un agente anti-IL-6, un agente anti-TNF- α , un agente hipometilante y un modificador de la respuesta biológica (BRM).

En general, un BRM es una sustancia elaborada a partir de organismos vivos para tratar la enfermedad, que puede producirse de manera natural en el organismo o puede elaborarse en el laboratorio. Ejemplos de BRM incluyen IL-2, interferón, varios tipos de factores estimulantes de colonias (CSF, GM-CSF, G-CSF), anticuerpos monoclonales como abciximab, etanercept, infliximab, rituximab, trastuzumab, y altas dosis de ascorbato.

En algunas realizaciones, el agente anti-TNF- α es infliximab o etanercept.

En algunas realizaciones, el agente hipometilante es un inhibidor de la metiltransferasa del ADN. En algunas realizaciones, el inhibidor de la metiltransferasa del ADN se selecciona de 5 azacitidina y decitabina.

Generalmente, los IMiD son agentes inmunomoduladores. En algunas realizaciones, el IMiD se selecciona entre talidomida, lenalidomida, pomalidomida, CC-11006 y CC-10015.

Los compuestos descritos en la presente pueden usarse en un método que comprende además la administración de un agente terapéutico adicional seleccionado entre globulina antitimocítica, factor estimulante de colonias de granulocitos humanos recombinante (G-CSF), granulocitomonocito CSF (GM-CSF), un agente estimulante de la eritropoyesis (ESA) y ciclosporina.

Los compuestos descritos en la presente pueden usarse en un método que comprende además la administración de un inhibidor de JAK adicional al paciente. En algunas realizaciones, el inhibidor de JAK adicional es tofacitinib o ruxolitinib.

Uno o más agentes farmacéuticos adicionales como, por ejemplo, agentes quimioterapéuticos, agentes antiinflamatorios, esteroides, inmunosupresores, así como inhibidores de PI3K δ , mTor, Bcr-Abl, Flt-3, RAF y FAK quinasas como, por ejemplo, los descritos en el documento WO 2006/056399, u otros agentes pueden usarse en combinación con los compuestos descritos en la presente para el tratamiento de enfermedades, trastornos o afecciones asociados a JAK. Uno o más agentes farmacéuticos adicionales pueden administrarse a un paciente simultánea o secuencialmente.

Los agentes quimioterapéuticos de ejemplo incluyen inhibidores del proteosoma (por ejemplo, bortezomib), talidomida, revlimid y agentes que dañan el ADN como melfalán, doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina, etopósido, carmustina y similares.

Los esteroides de ejemplo incluyen corticosteroides como la dexametasona o la prednisona.

Los inhibidores de Bcr-Abl de ejemplo incluyen los compuestos, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, de los géneros y especies divulgados en la Patente de Estados Unidos N° 5,521,184, la WO 04/005281, y la U.S. N° de Serie 60/578,491.

Los inhibidores de Flt-3 adecuados de ejemplo incluyen los compuestos, y sus sales farmacéuticamente aceptables, como se divulga en los documentos WO 03/037347, WO 03/099771, y WO 04/046120.

Los inhibidores de ejemplos de RAF adecuados incluyen los compuestos, y sus sales farmacéuticamente aceptables, como se divulga en los documentos WO 00/09495 y WO 05/028444.

5 Los inhibidores de FAK adecuados de ejemplo incluyen los compuestos, y sus sales farmacéuticamente aceptables, como se divulga en los documentos WO 04/080980, WO 04/056786, WO 03/024967, WO 01/064655, WO 00/053595, y WO 01/014402.

10 En algunas realizaciones, los compuestos proporcionados en la presente (por ejemplo, la base libre del Compuesto 1 y la sal de ácido fosfórico del Compuesto 1) pueden usarse en combinación con uno o más de otros inhibidores de quinasas, incluyendo el imatinib, en particular para tratar pacientes resistentes al imatinib o a otros inhibidores de quinasas.

15 En algunas realizaciones, puede seleccionarse un agente quimioterapéutico adecuado entre agentes antimetabolitos, inhibidores de la topoisomerasa 1, análogos del platino, taxanos, antraciclinas e inhibidores del EGFR, y combinaciones de los mismos.

En algunas realizaciones, los agentes antimetabolitos incluyen capecitabina, gemcitabina y fluorouracilo (5-FU).

20 En algunas realizaciones, los taxanos incluyen paclitaxel, Abraxane® (partículas ligadas a proteínas de paclitaxel para suspensión inyectable) y Taxotere® (docetaxel).

En algunas realizaciones, los análogos del platino incluyen oxaliplatino, cisplatino y carboplatino.

25 En algunas realizaciones, los inhibidores de la topoisomerasa 1 incluyen irinotecán y topotecán.

En algunas realizaciones, las antraciclinas incluyen doxorubicina o formulaciones liposomales de doxorubicina.

30 En algunas realizaciones, el agente quimioterapéutico es FOLFIRINOX (5-FU, lecovorina, irinotecán y oxaliplatino). En algunas realizaciones, el agente quimioterapéutico es gemcitabina y Abraxane® (partículas de paclitaxel unidas a proteínas para suspensión inyectable).

35 En algunas realizaciones, los compuestos proporcionados en la presente (por ejemplo, la base libre del Compuesto 1 y la sal de ácido fosfórico del Compuesto 1) pueden usarse en combinación con un quimioterapéutico en el tratamiento del cáncer, como el mieloma múltiple, y pueden mejorar la respuesta al tratamiento en comparación con la respuesta al agente quimioterapéutico solo, sin exacerbación de sus efectos tóxicos. Los ejemplos de agentes farmacéuticos adicionales usados en el tratamiento del mieloma múltiple, por ejemplo, pueden incluir, sin limitación, melfalán, melfalán más prednisona [MP], doxorubicina, dexametasona y Velcade (bortezomib). Los agentes
40 adicionales usados en el tratamiento del mieloma múltiple incluyen los inhibidores de las quinasas Bcr-Abl, Flt-3, RAF y FAK. Los efectos aditivos o sinérgicos son resultados deseables de la combinación de un inhibidor de JAK de la presente divulgación con un agente adicional. Además, la resistencia de las células de mieloma múltiple a agentes como la dexametasona puede ser reversible tras el tratamiento con un inhibidor de JAK de la presente divulgación. Los agentes pueden combinarse con los compuestos proporcionados en la presente en una forma de dosificación
45 única o continua, o los agentes pueden administrarse simultánea o secuencialmente como formas de dosificación separadas.

50 En algunas realizaciones, se administra a un paciente un corticosteroide como la dexametasona en combinación con por lo menos un inhibidor de JAK donde la dexametasona se administra intermitentemente en oposición a continuamente.

55 En algunas realizaciones adicionales, las combinaciones de los compuestos proporcionados en la presente con otros agentes terapéuticos pueden administrarse a un paciente antes, durante y/o después de un trasplante de médula ósea o de células madre.

En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es acetónido de fluocinolona (Retisert®), o rimexolona (AL-2178, Vexol, Alcon).

60 En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es la ciclosporina (Restasis®).

En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es un corticosteroide. En algunas realizaciones, el corticosteroide es triamcinolona, dexametasona, fluocinolona, cortisona, prednisolona o flumetolona.

65 En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional se selecciona de Dehydrex™ (Holles Labs), Civamide (Opko), hialuronato sódico (Vismed, Lantibio/TRB Chemedica), ciclosporina (ST-603, Sirion Therapeutics),

ARG101(T) (testosterona, Argentis), AGR1012(P) (Argentis), ecabet sódico (Senju-Ista), gefarnato (Santen), ácido 15-(s)-hidroxieicosatetraenoico (15(S)-HETE), cevilemina, doxiciclina (ALTY-0501, Alacrity), minociclina, iDestrin™ (NP50301, Nascent Pharmaceuticals), ciclosporina A (Nova22007, Novagali), oxitetraciclina (Duramycin, MOLI1901, Lantibio), CF101 (2S,3S,4R,5R)-3,4-dihidroxi-5-[6-[(3-yodofenil)metilamino]purin-9-il]-N-metil-oxolano-2-carbamilo, Can-Fite Biopharma), voclosporina (LX212 o LX214, Lux Biosciences), ARG103 (Agentis), RX-10045 (análogo sintético de la resolvina, Resolvix), DYN15 (Dyanmis Therapeutics), rivoglitazona (DE011, Daiichi Sanko), TB4 (RegeneRx), OPH-01 (Ophtalmis Monaco), PCS101 (Pericor Science), REV1-31 (Evolutec), Lacritin (Senju), rebamipida (Otsuka-Novartis), OT-551 (Othera), PAI-2 (Universidad de Pensilvania y Universidad de Temple), pilocarpina, tacrolimus, pimecrolimus (AMS981, Novartis), etabonato de loteprednol, rituximab, diquafosol tetrasódico (INS365, Inspire), KLS-0611 (Kissei Pharmaceuticals), dehidroepiandrosterona, anakinra, efalizumab, micofenolato sódico, etanercept (Embrei®), hidroxicloquina, NGX267 (TorreyPines Therapeutics), actemra, gemcitabina, oxaliplatino, L-asparaginasa o talidomida.

En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es un agente antiangiogénico, un agonista colinérgico, un modulador del receptor TRP-1, un bloqueador de los canales de calcio, un secretagogo de mucina, un estimulante de MUC1, un inhibidor de calcineurina, un corticosteroide, un agonista del receptor P2Y2, un agonista del receptor muscarínico, un inhibidor de mTOR, otro inhibidor de JAK, un inhibidor de la quinasa Bcr-Abl, un inhibidor de la quinasa Flt-3, un inhibidor de la quinasa RAF y un inhibidor de la quinasa FAK como, por ejemplo, los descritos en la WO 2006/056399, que se incorpora aquí por referencia en su totalidad. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es un derivado de tetraciclina (por ejemplo, minociclina o doxiciclina). En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional se une a FKBP12.

En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es un agente alquilante o un agente reticulante del ADN; un agente antimetabolito/desmetilante (por ejemplo, 5-fluorocilo, capecitabina o azacitidina); una terapia antihormonal (por ejemplo, antagonistas de los receptores hormonales, SERM o inhibidor de la aromatasas); un inhibidor mitótico (por ejemplo, vincristina o paclitaxel); un inhibidor de la topoisomerasa (I o II) (por ejemplo, mitoxantrona e irinotecán); un inductor apoptótico (por ejemplo, ABT-737); una terapia con ácidos nucleicos (por ejemplo, antisentido o ARNi); ligandos de receptores nucleares (por ejemplo, agonistas y/o antagonistas: ácido retinoico todo-trans o bexaroteno); agentes epigenéticos como inhibidores de la histona desacetilasa (por ejemplo, vorinostat), agentes hipometilantes (por ejemplo, decitabina); reguladores de la estabilidad proteica como inhibidores de Hsp90, moléculas conjugadoras o desconjugadoras de ubiquitina y/o similares a la ubiquitina; o un inhibidor del EGFR (erlotinib).

En algunas realizaciones, el agente o agentes terapéuticos adicionales son gotas oculares demulcentes (también conocidas como "lágrimas artificiales"), que incluyen, pero no se limitan a, composiciones que contienen polivinilalcohol, hidroxipropilmetilcelulosa, glicerina, polietilenglicol (por ejemplo, PEG400) o carboximetilcelulosa. Las lágrimas artificiales pueden ayudar en el tratamiento del ojo seco compensando la capacidad reducida de humectación y lubricación de la película lagrimal. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es un fármaco mucolítico, como la N-acetilcisteína, que puede interactuar con las mucoproteínas y, por tanto, disminuir la viscosidad de la película lagrimal.

En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional incluye un antibiótico, antiviral, antifúngico, anestésico, agentes antiinflamatorios incluyendo antiinflamatorios esteroideos y no esteroideos, y agentes antialérgicos. Ejemplos de medicamentos adecuados incluyen aminoglucósidos como amikacina, gentamicina, tobramicina, estreptomycin, netilmicina y kanamicina; fluoroquinolonas como ciprofloxacina, norfloxacina, ofloxacina, trovafloxacina, lomefloxacina, levofloxacina y enoxacina; naftiridina; sulfonamidas; polimixina; cloranfenicol; neomicina; paramomicina; colistimetato; bacitracina; vancomicina; tetraciclinas; rifampicina y sus derivados ("rifampinas"); cicloserina; betalactámicos; cefalosporinas; anfotericinas; fluconazol; flucitosina; natamicina; miconazol; ketoconazol; corticosteroides; diclofenaco; flurbiprofeno; ketorolaco; suprofen; cromolina; lodoxamida; levocabastina; nafazolina; antazolina; feniramina; o antibiótico azalida.

En algunas realizaciones, los compuestos proporcionados en la presente pueden usarse en combinación con un inhibidor del punto de control inmunitario en el tratamiento de enfermedades como el cáncer. Los inhibidores de punto de control inmunitario ejemplares incluyen inhibidores contra moléculas de punto de control inmunitario como CD27, CD28, CD40, CD122, CD96, CD73, CD47, OX40, GITR, CSF1R, JAK, PI3K delta, PI3K gamma, TAM, arginasa, CD137 (también conocida como 4-1BB), ICOS, A2AR, B7-H3, B7-H4, BTLA, CTLA-4, LAG3, TIM3, VISTA, PD-1, PD-L1 y PD-L2. En algunas realizaciones, la molécula de punto de control inmunitario es una molécula de punto de control estimuladora seleccionada entre CD27, CD28, CD40, ICOS, OX40, GITR y CD137. En algunas realizaciones, la molécula de punto de control inmunitario es una molécula de punto de control inhibidor seleccionada entre A2AR, B7-H3, B7-H4, BTLA, CTLA-4, IDO, KIR, LAG3, PD-1, TIM3 y VISTA. En algunas realizaciones, los compuestos proporcionados en la presente pueden usarse en combinación con uno o más agentes seleccionados entre inhibidores de KIR, inhibidores de TIGIT, inhibidores de LAIR1, inhibidores de CD160, inhibidores de 2B4 e inhibidores de TGFR beta.

En algunas realizaciones, el inhibidor de una molécula de punto de control inmunitario es un anticuerpo anti-

PD1, un anticuerpo anti-PD-L1 o un anticuerpo anti-CTLA-4.

En algunas realizaciones, el inhibidor de una molécula de punto de control inmunitario es un inhibidor de PD-1, por ejemplo, un anticuerpo monoclonal anti-PD-1. En algunas realizaciones, el anticuerpo monoclonal anti-PD-1 es nivolumab. En algunas realizaciones, el anticuerpo monoclonal anti-PD-1 es nivolumab, pembrolizumab (también conocido como MK-3475), pidilizumab, SHR-1210, PDR001, o AMP-224. En algunas realizaciones, el anticuerpo monoclonal anti-PD-1 es nivolumab o pembrolizumab. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-PD1 es pembrolizumab.

En algunas realizaciones, el inhibidor de una molécula de punto de control inmunitario es un inhibidor de PD-L1, por ejemplo, un anticuerpo monoclonal anti-PD-L1. En algunas realizaciones, el anticuerpo monoclonal anti-PD-L1 es BMS-935559, MEDI4736, MPDL3280A (también conocido como RG7446) o MSB0010718C. En algunas realizaciones, el anticuerpo monoclonal anti-PD-L1 es MPDL3280A o MEDI4736.

En algunas realizaciones, el inhibidor de una molécula de punto de control inmunitario es un inhibidor de CTLA-4, por ejemplo, un anticuerpo anti-CTLA-4. En algunas realizaciones, el inhibidor de una molécula de punto de control inmunitario es ipilimumab. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-CTLA-4 es ipilimumab.

En algunas realizaciones, el inhibidor de una molécula de punto de control inmunitario es un inhibidor de LAG3, por ejemplo, un anticuerpo anti-LAG3. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-LAG3 es BMS-986016 o LAG525.

En algunas realizaciones, el inhibidor de una molécula de punto de control inmunitario es un inhibidor de GITR, por ejemplo, un anticuerpo anti-GITR. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-GITR es TRX518 o MK-4166.

En algunas realizaciones, el inhibidor de una molécula de punto de control inmunitario es un inhibidor de OX40, por ejemplo, un anticuerpo anti-OX40 o una proteína de fusión OX40L. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-OX40 es MEDI0562. En algunas realizaciones, la proteína de fusión OX40L es MEDI6383.

Los compuestos de la presente divulgación pueden usarse en combinación con uno o más agentes para el tratamiento de enfermedades como el cáncer. En algunas realizaciones, el agente es un agente alquilante, un inhibidor del proteasoma, un corticosteroide o un agente inmunomodulador. Algunos ejemplos de agentes alquilantes son la ciclofosfamida (CY), el melfalán (MEL) y la bendamustina. En algunas realizaciones, el inhibidor del proteasoma es carfilzomib. En algunas realizaciones, el corticosteroide es dexametasona (DEX). En algunas realizaciones, el agente inmunomodulador es lenalidomida (LEN) o pomalidomida (POM).

Formulaciones farmacéuticas y formas de dosificación

Cuando se emplean como productos farmacéuticos, los compuestos proporcionados en la presente pueden administrarse en forma de composiciones farmacéuticas. Estas composiciones pueden prepararse de una manera bien conocida en la técnica farmacéutica, y pueden administrarse por una variedad de rutas, dependiendo de si se desea un tratamiento local o sistémico y del área a tratar. La administración puede ser tópica (incluyendo transdérmica, epidérmica, oftálmica y en membranas mucosas, incluyendo la administración intranasal, vaginal y rectal), pulmonar (por ejemplo, por inhalación o insuflación de polvos o aerosoles, incluyendo por nebulizador, intratraqueal o intranasal), oral o parenteral. La administración parenteral incluye la administración intravenosa, intraarterial, subcutánea, intraperitoneal intramuscular o por inyección o infusión; o intracraneal, por ejemplo, intratecal o intraventricular. La administración parenteral puede ser en forma de una dosis única en bolo, o puede ser, por ejemplo, mediante una bomba de perfusión continua. Las composiciones y formulaciones farmacéuticas para administración tópica pueden incluir parches transdérmicos, pomadas, lociones, cremas, geles, gotas, supositorios, aerosoles, líquidos y polvos. Pueden ser necesarios o deseables portadores farmacéuticos convencionales, bases acuosas, en polvo u oleosas, espesantes y similares.

La presente divulgación también incluye composiciones farmacéuticas que contienen, como principio activo, por ejemplo, base libre del Compuesto 1 y/o sal de ácido fosfórico del Compuesto 1, en combinación con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables (excipientes). En algunas realizaciones, la composición es adecuada para administración tópica. Al elaborar las composiciones de la divulgación, el principio activo se mezcla típicamente con un excipiente, se diluye con un excipiente o se encierra dentro de un portador de este tipo en forma de, por ejemplo, una cápsula, bolsita, papel u otro recipiente. Cuando el excipiente sirve como diluyente, puede ser un material sólido, semisólido o líquido, que actúa como vehículo, portador o medio para el principio activo. Por tanto, las composiciones pueden presentarse en forma de comprimidos, píldoras, polvos, pastillas para chupar, bolsitas, obleas, elixires, suspensiones, emulsiones, soluciones, jarabes, aerosoles (como un sólido o en un medio líquido), pomadas que contengan, por ejemplo, hasta un 10% en peso del compuesto activo, cápsulas de gelatina blanda y dura, supositorios, soluciones inyectables estériles y polvos envasados estériles.

Al preparar una formulación, un compuesto proporcionado en la presente (por ejemplo, la base libre del

Compuesto 1 y la sal de ácido fosfórico del Compuesto 1) puede molerse para proporcionar el tamaño de partícula adecuado antes de combinarlo con los demás ingredientes. Si la base libre del Compuesto 1 o la sal de ácido fosfórico del Compuesto 1 es sustancialmente insoluble, puede molerse hasta un tamaño de partícula de menos de 200 mesh. Si la base libre del Compuesto 1 y la sal de ácido fosfórico del Compuesto 1 son sustancialmente solubles en agua, el tamaño de las partículas puede ajustarse moliendo para proporcionar una distribución sustancialmente uniforme en la formulación, por ejemplo, aproximadamente 40 mesh.

Los compuestos proporcionados en la presente pueden molerse usando procedimientos de molienda conocidos, como la molienda húmeda, para obtener un tamaño de partícula adecuado para la formación de comprimidos y para otros tipos de formulación. Las preparaciones finamente divididas (nanoparticuladas) de los compuestos proporcionados en la presente pueden prepararse mediante procesos conocidos en la técnica, por ejemplo, véase la Solicitud Internacional N° WO 2002/000196.

Algunos ejemplos de excipientes adecuados incluyen lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma acacia, fosfato de calcio, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato de calcio, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, agua, jarabe y metilcelulosa. Las formulaciones pueden incluir además: agentes lubricantes como talco, estearato de magnesio y aceite mineral; agentes humectantes; agentes emulsionantes y de suspensión; agentes conservantes como metil- y propilhidroxibenzoatos; agentes edulcorantes; y agentes aromatizantes. Las composiciones de la divulgación pueden formularse de manera que proporcionen una liberación rápida, sostenida o retardada del principio activo después de su administración al paciente empleando procedimientos conocidos en la técnica.

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende celulosa microcristalina silicificada (SMCC) y por lo menos un compuesto descrito en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, la celulosa microcristalina silicificada comprende aproximadamente un 98% de celulosa microcristalina y aproximadamente un 2% de dióxido de silicio en peso.

En algunas realizaciones, la composición es una composición de liberación sostenida que comprende la base libre del Compuesto 1 y/o la sal de ácido fosfórico del Compuesto 1, y por lo menos un portador farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, la composición comprende la base libre del Compuesto 1 y/o la sal de ácido fosfórico del Compuesto 1 descritas en la presente, y por lo menos un componente seleccionado entre celulosa microcristalina, lactosa monohidrato, hidroxipropilmetilcelulosa y óxido de polietileno. En algunas realizaciones, la composición comprende la base libre del Compuesto 1 y/o la sal de ácido fosfórico del Compuesto 1, y celulosa microcristalina, lactosa monohidrato e hidroxipropilmetilcelulosa. En algunas realizaciones, la composición comprende la base libre del Compuesto 1 y/o la sal de ácido fosfórico del Compuesto 1, y celulosa microcristalina, lactosa monohidrato y óxido de polietileno. En algunas realizaciones, la composición comprende además estearato de magnesio o dióxido de silicio. En algunas realizaciones, la celulosa microcristalina es Avicel PH102™. En algunas realizaciones, la lactosa monohidrato es Fast-flo 316™. En algunas realizaciones, la hidroxipropilmetilcelulosa es hidroxipropilmetilcelulosa 2208 K4M (por ejemplo, Methocel K4 M Premier™) y/o hidroxipropilmetilcelulosa 2208 K100LV (por ejemplo, Methocel K00LV™). En algunas realizaciones, el óxido de polietileno es óxido de polietileno WSR 1105 (por ejemplo, Polyox WSR 1105™).

En algunas realizaciones, para producir la composición se usa un proceso de granulación húmeda. En algunas realizaciones, para producir la composición se usa un proceso de granulación en seco.

Las composiciones pueden formularse en una forma de dosificación unitaria, cada dosificación conteniendo de aproximadamente 1 a aproximadamente 1.000 mg, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg, de 1 mg a aproximadamente 50 mg, y de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 10 mg de principio activo (por ejemplo, base libre del Compuesto 1 y sal de ácido fosfórico del Compuesto 1). Preferiblemente, la dosificación es de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 50 mg o de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 10 mg de principio activo. En algunas realizaciones, cada dosificación contiene aproximadamente 10 mg de principio activo. En algunas realizaciones, cada dosificación contiene aproximadamente 50 mg del principio activo. En algunas realizaciones, cada dosificación contiene aproximadamente 25 mg de principio activo. El término "formas de dosificación unitarias" se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias para sujetos humanos y otros mamíferos, cada unidad conteniendo una cantidad predeterminada de material activo calculado para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con un excipiente farmacéutico adecuado.

En algunas realizaciones, las composiciones comprenden de aproximadamente 1 a aproximadamente 1.000 mg, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg, de 1 mg a aproximadamente 50 mg, y de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 10 mg de principio activo (por ejemplo, base libre del Compuesto 1 y sal de ácido fosfórico del Compuesto 1). Preferiblemente, las composiciones comprenden de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 50 mg o de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 10 mg de principio activo. Un experto en la técnica apreciará que esto abarca compuestos o composiciones que contienen de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 10 mg, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 20 mg, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 25 mg, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 50 mg del principio activo.

El Compuesto activo (por ejemplo, la base libre del Compuesto 1 y la sal de ácido fosfórico del Compuesto 1) puede ser eficaz en un amplio intervalo de dosificación y generalmente se administra en una cantidad farmacéuticamente eficaz. Se entenderá, sin embargo, que la cantidad del compuesto administrada realmente será determinada normalmente por un médico, de acuerdo con las circunstancias relevantes, incluyendo la afección a tratar, la vía de administración elegida, el compuesto real administrado, la edad, el peso y la respuesta del paciente individual, la gravedad de los síntomas del paciente y similares.

Para preparar composiciones sólidas como comprimidos, el principio activo principal se mezcla con un excipiente farmacéutico para formar una composición sólida de preformulación que contiene una mezcla homogénea de un compuesto de la presente divulgación. Cuando nos referimos a estas composiciones de preformulación como homogéneas, el principio activo se dispersa normalmente de manera uniforme por toda la composición, de tal manera que la formulación pueda subdividirse fácilmente en formas de dosificación unitarias igualmente eficaces como comprimidos, píldoras y cápsulas. Esta preformulación sólida se subdivide luego en formas de dosificación unitarias del tipo descrito anteriormente que contienen, por ejemplo, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1000 mg del principio activo de la presente divulgación.

Los comprimidos o píldoras de la presente divulgación pueden recubrirse o componerse de otro modo para proporcionar una forma de dosificación que ofrezca la ventaja de una acción prolongada. Por ejemplo, el comprimido o píldora puede comprender un componente de dosificación interno y uno de dosificación externo, este último en forma de envoltura sobre el primero. Los dos componentes pueden estar separados por una capa entérica que sirve para resistir la disgregación en el estómago y permitir que el componente interno pase intacto al duodeno o se retrase su liberación. Para tales capas o recubrimientos entéricos pueden usarse una variedad de materiales, incluyendo una serie de ácidos poliméricos y mezclas de ácidos poliméricos con materiales como goma laca, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

Las formas líquidas en las que pueden incorporarse los compuestos y composiciones proporcionados en la presente para su administración por vía oral o inyectable incluyen soluciones acuosas, jarabes convenientemente aromatizados, suspensiones acuosas u oleosas y emulsiones aromatizadas con aceites comestibles como aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de coco o aceite de cacahuete, así como elixires y vehículos farmacéuticos similares.

Las composiciones para inhalación o insuflación incluyen soluciones y suspensiones en solventes acuosos u orgánicos farmacéuticamente aceptables, o mezclas de los mismos, y polvos. Las composiciones líquidas o sólidas pueden contener excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados, como se describe más arriba. En algunas realizaciones, las composiciones se administran por vía respiratoria oral o nasal para un efecto local o sistémico. Las composiciones pueden nebulizarse mediante el uso de gases inertes. Las soluciones nebulizadas pueden respirarse directamente desde el dispositivo de nebulización o el dispositivo de nebulización puede conectarse a una cámara de máscaras faciales o a una máquina de respiración de presión positiva intermitente. Las composiciones en solución, suspensión o polvo pueden administrarse por vía oral o nasal a partir de dispositivos que administran la formulación de manera adecuada.

Las formulaciones tópicas pueden contener uno o más portadores convencionales. En algunas realizaciones, las pomadas pueden contener agua y uno o más portadores hidrófobos seleccionados entre, por ejemplo, parafina líquida, polioxietileno alquil éter, propilenglicol, vaselina blanca y similares. Las composiciones portadoras de cremas pueden basarse en agua en combinación con glicerol y uno o más de otros componentes, por ejemplo, glicerimonostearato, PEG-glicerimonostearato y alcohol cetilesteárico. Los geles pueden formularse usando alcohol isopropílico y agua, adecuadamente en combinación con otros componentes como, por ejemplo, glicerol, hidroxietilcelulosa y similares. En algunas realizaciones, las formulaciones tópicas contienen por lo menos aproximadamente un 0,1, por lo menos aproximadamente un 0,25, por lo menos aproximadamente un 0,5, por lo menos aproximadamente un 1, por lo menos aproximadamente un 2, o por lo menos aproximadamente un 5% en peso del compuesto proporcionado en la presente. Las formulaciones tópicas pueden envasarse adecuadamente en tubos de, por ejemplo, 100 g que opcionalmente se asocian con instrucciones para el tratamiento de la indicación seleccionada, por ejemplo, psoriasis u otra afección cutánea.

La cantidad de compuesto o composición administrada a un paciente variará dependiendo de lo que se esté administrando, el propósito de la administración, como profilaxis o terapia, el estado del paciente, la forma de administración y similares. En aplicaciones terapéuticas, las composiciones pueden administrarse a un paciente que ya padece una enfermedad en una cantidad suficiente para curar o por lo menos detener parcialmente los síntomas de la enfermedad y sus complicaciones. Las dosis eficaces dependerán de la enfermedad que se esté tratando, así como del criterio del practicante clínico que atiende al paciente, dependiendo de factores como la gravedad de la enfermedad, la edad, el peso y el estado general del paciente, y similares.

Las composiciones administradas a un paciente pueden estar en forma de composiciones farmacéuticas descritas anteriormente. Estas composiciones pueden esterilizarse mediante técnicas de esterilización

convencionales, o pueden filtrarse estériles. Las soluciones acuosas pueden envasarse para su uso tal cual, o liofilizarse, la preparación liofilizada combinándose con un portador acuoso estéril antes de su administración. El pH de las preparaciones del compuesto estará típicamente entre 3 y 11, más preferiblemente entre 5 y 9 y lo más preferible entre 7 y 8. Se entenderá que el uso de algunos de los excipientes, portadores o estabilizadores anteriores dará como resultado la formación de sales farmacéuticas.

La dosificación terapéutica de un compuesto de la presente divulgación puede variar de acuerdo con, por ejemplo, el uso particular para el que se realiza el tratamiento, la forma de administración del compuesto, la salud y el estado del paciente, y el criterio del médico que prescribe. La proporción o concentración de la base libre del Compuesto 1 o de la sal de ácido fosfórico del Compuesto 1 en una composición farmacéutica puede variar dependiendo de una serie de factores, incluyendo la dosificación, las características químicas (por ejemplo, la hidrofobicidad) y la vía de administración. Por ejemplo, los compuestos proporcionados en la presente pueden proporcionarse en una solución tampón fisiológica acuosa que contenga de aproximadamente el 0,1 a aproximadamente el 10% p/v del compuesto para administración parenteral. Algunos intervalos de dosis típicos son de aproximadamente 1 µg/kg a aproximadamente 1 g/kg de peso corporal al día. En algunas realizaciones, el intervalo de dosis es de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal al día. Es probable que la dosificación dependa de variables como el tipo y el grado de progresión de la enfermedad o trastorno, el estado de salud general del paciente particular, la eficacia biológica relativa del compuesto seleccionado, la formulación del excipiente y su vía de administración. Las dosis eficaces pueden extrapolarse a partir de curvas de respuesta a dosis derivadas de sistemas de ensayo *in vitro* o de modelos animales.

Las composiciones de la divulgación pueden incluir además uno o más agentes farmacéuticos adicionales como un agente quimioterapéutico, esteroide, compuesto antiinflamatorio o inmunosupresor, ejemplos de los cuales se enumeran más arriba.

En algunas realizaciones, la base libre del Compuesto 1 o la sal de ácido fosfórico del Compuesto 1 se administra como una composición oftálmica. Por consiguiente, en algunas realizaciones, los métodos comprenden la administración del compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador oftálmicamente aceptable. En algunas realizaciones, la composición oftálmica es una composición líquida, una composición semisólida, un inserto, una película, micropartículas o nanopartículas.

En algunas realizaciones, la composición oftálmica es una composición líquida. En algunas realizaciones, la composición oftálmica es una composición semisólida. En algunas realizaciones, la composición oftálmica es una composición tópica. Las composiciones tópicas incluyen, pero no se limitan a, composiciones líquidas y semisólidas. En algunas realizaciones, la composición oftálmica es una composición tópica. En algunas realizaciones, la composición tópica comprende una solución acuosa, una suspensión acuosa, una pomada o un gel. En algunas realizaciones, la composición oftálmica se aplica tópicamente en la parte frontal del ojo, debajo del párpado superior, en el párpado inferior y en el fondo de saco. En algunas realizaciones, la composición oftálmica se esteriliza. La esterilización puede llevarse a cabo mediante técnicas conocidas como la filtración esterilizante de la solución o el calentamiento de la solución en la ampolla lista para su uso. Las composiciones oftálmicas de la divulgación pueden contener además excipientes farmacéuticos adecuados para la preparación de formulaciones oftálmicas. Ejemplos de tales excipientes son agentes conservantes, agentes tamponantes, agentes quelantes, agentes antioxidantes y sales para regular la presión osmótica.

Como se usa en la presente, el término "portador oftálmicamente aceptable" se refiere a cualquier material que pueda contener y liberar el compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y que sea compatible con el ojo. En algunas realizaciones, el portador oftálmicamente aceptable es agua o una solución o suspensión acuosa, pero también incluye aceites como los usados para elaborar pomadas y matrices poliméricas como las usadas en inserciones oculares. En algunas realizaciones, la composición puede ser una suspensión acuosa que comprende el compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Las composiciones oftálmicas líquidas, incluyendo tanto pomadas como suspensiones, pueden tener una viscosidad adecuada para la vía de administración seleccionada. En algunas realizaciones, la composición oftálmica tiene una viscosidad en el intervalo de aproximadamente 1.000 a aproximadamente 30.000 centipoise.

En algunas realizaciones, las composiciones oftálmicas pueden comprender además uno o más surfactantes, adyuvantes, tampones, antioxidantes, ajustadores de la tonicidad, conservantes (por ejemplo, EDTA, BAK (cloruro de benzalconio), clorito sódico, perborato sódico, policuaterio-1), espesantes o modificadores de la viscosidad (por ejemplo, carboximetilcelulosa, hidroximetilcelulosa, alcohol polivinílico, polietilenglicol, glicol 400, propilenglicol hidroximetilcelulosa, hidroxipropil-guar, ácido hialurónico e hidroxipropilcelulosa) y similares. Los aditivos de la formulación pueden incluir, pero no se limitan a, cloruro sódico, bicarbonato sódico, ácido sórbico, metilparabeno, propilparabeno, clorhexidina, aceite de ricino y perborato sódico.

Las composiciones oftálmicas acuosas (soluciones o suspensiones) generalmente no contienen constituyentes fisiológica u oftálmicamente dañinos. En algunas realizaciones, se usa agua purificada o desionizada en la composición. El pH puede ajustarse añadiendo cualquier ácido, base o tampón de ajuste del pH fisiológica y

oftálmicamente aceptable en un intervalo de 5,0 a 8,5 aproximadamente. Ejemplos de ácidos oftálmicamente aceptables incluyen acético, bórico, cítrico, láctico, fosfórico, clorhídrico y similares, y ejemplos de bases incluyen hidróxido sódico, fosfato sódico, borato sódico, citrato sódico, acetato sódico, lactato sódico, trometamina, trisdioximetilamino-metano y similares. Las sales y tampones incluyen citrato/dextrosa, bicarbonato sódico, cloruro amónico y mezclas de los ácidos y bases mencionados con anterioridad.

En algunas realizaciones, los métodos implican formar o suministrar un depósito del agente terapéutico en contacto con la superficie externa del ojo. Un depósito se refiere a una fuente de agente terapéutico que no se elimina rápidamente por las lágrimas u otros mecanismos de depuración del ojo. Esto permite la presencia continua y sostenida de altas concentraciones de agente terapéutico en el fluido de la superficie externa del ojo mediante una única aplicación. Sin querer estar limitado por ninguna teoría, se cree que la absorción y la penetración pueden depender tanto de la concentración de fármaco disuelto como de la duración del contacto del tejido externo con el fluido que contiene el fármaco. A medida que el fármaco se elimina por depuración del fluido ocular y/o absorción en el tejido ocular, se proporciona más fármaco, por ejemplo disuelto, en el fluido ocular reabastecido desde el depósito. Por consiguiente, el uso de un depósito puede facilitar más fácilmente la carga del tejido ocular para agentes terapéuticos más insolubles. En algunas realizaciones, el depósito puede permanecer hasta ocho horas o más. En algunas realizaciones, las formas de depósito oftálmico incluyen, entre otras, suspensiones poliméricas acuosas, pomadas e inserciones sólidas.

En algunas realizaciones, la composición oftálmica es una pomada o gel. En algunas realizaciones, la composición oftálmica es un vehículo de administración a base de aceite. En algunas realizaciones, la composición comprende una base de petróleo o lanolina a la que se añade el ingrediente activo, habitualmente del 0,1 al 2%, y excipientes. Las bases comunes pueden incluir, pero no se limitan a, aceite mineral, vaselina y combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, la pomada se aplica en forma de cinta sobre el párpado inferior.

En algunas realizaciones, la composición oftálmica es un inserto oftálmico. En algunas realizaciones, el inserto oftálmico es biológicamente inerte, blando, bioerosionable, viscoelástico, estable a la esterilización después de la exposición a agentes terapéuticos, resistente a infecciones por bacterias transportadas por el aire, bioerosionable, biocompatible y/o viscoelástico. En algunas realizaciones, el inserto comprende una matriz oftálmicamente aceptable, por ejemplo, una matriz polimérica. La matriz es típicamente un polímero y el agente terapéutico está generalmente disperso en ella o unido a la matriz polimérica. En algunas realizaciones, el agente terapéutico puede liberarse lentamente de la matriz mediante disolución o hidrólisis del enlace covalente. En algunas realizaciones, el polímero es bioerosionable (soluble) y la tasa de disolución del mismo puede controlar la tasa de liberación del agente terapéutico disperso en el mismo. En otra forma, la matriz polimérica es un polímero biodegradable que se descompone por hidrólisis para liberar de este modo el agente terapéutico unido a ella o dispersado en ella. En realizaciones adicionales, la matriz y el agente terapéutico pueden rodearse con un recubrimiento polimérico adicional para controlar aún más la liberación. En algunas realizaciones, el inserto comprende un polímero biodegradable como la policaprolactona (PCL), un copolímero de etileno/acetato de vinilo (EVA), polialquiliacrilato, poliuretano, nailon o poli (di-lactida-co-glicolida) (PLGA), o un copolímero de cualquiera de estos. En algunas realizaciones, el agente terapéutico se dispersa en el material de la matriz o se dispersa entre la composición monomérica usada para elaborar el material de la matriz antes de la polimerización. En algunas realizaciones, la cantidad de agente terapéutico es de aproximadamente un 0,1 a aproximadamente un 50%, o de aproximadamente un 2 a aproximadamente un 20%. En realizaciones adicionales, la matriz polimérica biodegradable o bioerosionable se usa de tal manera que no sea necesario retirar el inserto gastado. A medida que el polímero biodegradable o bioerosionable se degrada o disuelve, se libera el agente terapéutico.

En realizaciones adicionales, el inserto oftálmico comprende un polímero, incluyendo, pero no limitados a, los descritos en Wagh, et al., "Polymers used in ocular dosage form and drug delivery systems", Asian J. Pharm., páginas 12-17 (Enero de 2008). En algunas realizaciones, el inserto comprende un polímero seleccionado entre polivinilpirrolidona (PVP), un polímero o copolímero de acrilato o metacrilato (por ejemplo, la familia Eudragit® de polímeros de Rohm o Degussa), hidroximetilcelulosa, ácido poliacrílico, dendrímeros de poli(amidoamina), poli(dimetilsiloxano), óxido de polietileno, poli(lactida-co-glicolida), poli(2-hidroxietilmetacrilato), poli(alcohol vinílico), o fumarato de polipropileno). En algunas realizaciones, el inserto comprende Gelfoam® R. En algunas realizaciones, el inserto es un conjugado de ácido poliacrílico de 450 kDa-cisteína.

En algunas realizaciones, la composición oftálmica es una película oftálmica. Los polímeros adecuados para tales películas incluyen, pero no se limitan a, los descritos en Wagh, et al. (Wagh, et al. (ibid)). En algunas realizaciones, la película es una lente de contacto blanda, como las elaboradas a partir de copolímeros de N,N-di-etil acrilamida y ácido metacrílico reticulados con dimetacrilato de etilenglicol.

En algunas realizaciones, la composición oftálmica comprende microesferas o nanopartículas. En algunas realizaciones, las microesferas comprenden gelatina. En algunas realizaciones, las microesferas se inyectan en el segmento posterior del ojo, en el espacio coroideo, en la esclerótica, por vía intravítrea o subretiniana. En algunas realizaciones, las microesferas o nanopartículas comprenden un polímero que incluye, pero no se limita a, los descritos en Wagh, et al. (ibid), que se incorpora en la presente por referencia en su totalidad. En algunas realizaciones, el

polímero es quitosano, un ácido policarboxílico como el ácido poliacrílico, partículas de albúmina, ésteres de ácido hialurónico, ácido poliitacónico, poli(butil)cianoacrilato, policaprolactona, poli(isobutil)caprolactona, poli(ácido láctico-glicólico) o poli(ácido láctico). En algunas realizaciones, las microsferas o nanopartículas comprenden partículas lipídicas sólidas.

En algunas realizaciones, la composición oftálmica comprende una resina de intercambio iónico. En algunas realizaciones, la resina de intercambio iónico es una zeolita inorgánica o resina orgánica sintética. En algunas realizaciones, la resina de intercambio iónico incluye, pero no se limita a, las descritas en Wagh, et al. (*ibid*), que se incorpora en la presente por referencia en su totalidad. En algunas realizaciones, la resina de intercambio iónico es un ácido poliacrílico parcialmente neutralizado.

En algunas realizaciones, la composición oftálmica es una suspensión polimérica acuosa. En algunas realizaciones, el agente terapéutico o un agente de suspensión polimérico se suspende en un medio acuoso. En algunas realizaciones, las suspensiones poliméricas acuosas pueden formularse de tal manera que conserven en el ojo la misma viscosidad, o sustancialmente la misma, que tenían antes de su administración al ojo. En algunas realizaciones, pueden formularse de tal manera que se produzca una mayor gelificación al entrar en contacto con el líquido lagrimal.

Kits

La presente divulgación también incluye kits farmacéuticos útiles, por ejemplo, en el tratamiento o prevención de enfermedades o trastornos asociados a JAK, como cáncer, que incluyen uno o más recipientes que contienen una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de la base libre del Compuesto 1 o la sal de ácido fosfórico del Compuesto 1. Tales kits pueden incluir además, si se desea, uno o más de varios componentes convencionales de kits farmacéuticos como, por ejemplo, recipientes con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables, recipientes adicionales, etc., como será fácilmente evidente para los expertos en la técnica. También pueden incluirse en el kit instrucciones, ya sea como prospectos o como etiquetas, que indiquen las cantidades de los componentes que deben administrarse, las pautas de administración y/o las pautas para mezclar los componentes.

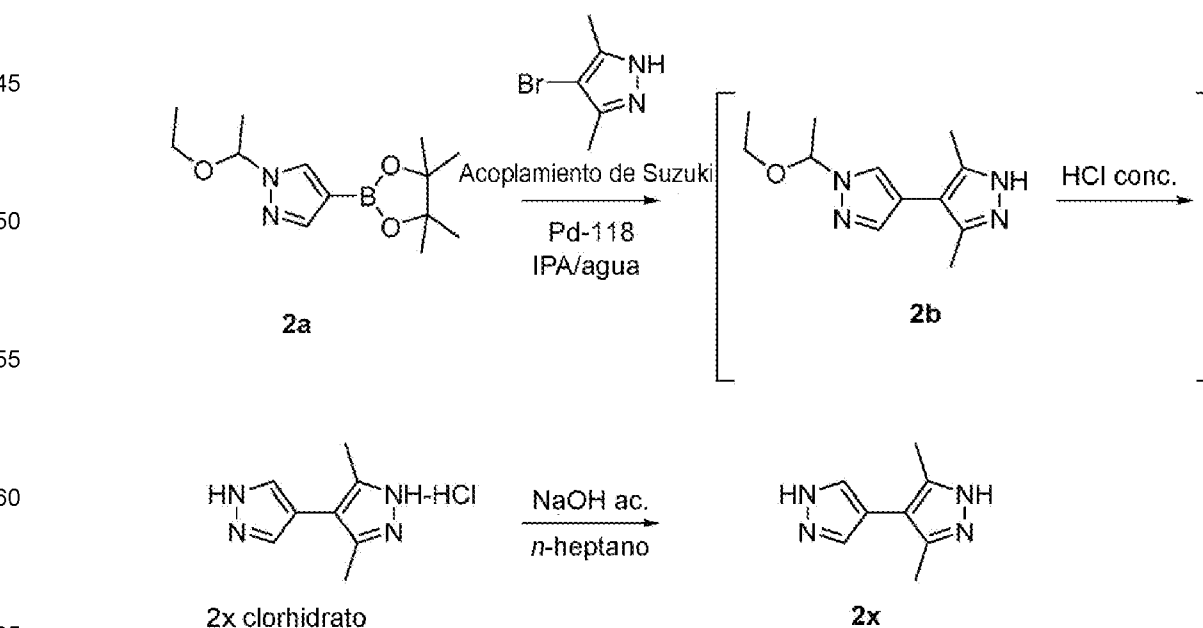
La divulgación se describirá con mayor detalle mediante ejemplos específicos. Los siguientes ejemplos se ofrecen con propósitos ilustrativos, y no pretenden limitar la divulgación de ninguna manera. Los expertos en la técnica reconocerán fácilmente una variedad de parámetros no críticos que pueden cambiarse o modificarse para obtener esencialmente los mismos resultados. Se ha descubierto que los compuestos de los Ejemplos son inhibidores de JAK de acuerdo con por lo menos un ensayo descrito en la presente.

EJEMPLOS

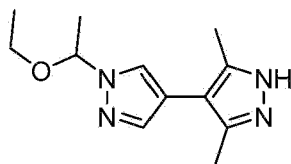
Producto Intermedio 1. 3,5-Dimetil-4,4'-bipirazol (Compuesto 2x)

40

Esquema 1.



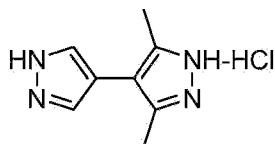
Paso 1. 1'-(1-etoxi-etil)-3,5-dimetil-1H,1'H-[4,4']bipirazolilo (Compuesto 2b)



5
10 A un reactor de vidrio de 100 L purgado con nitrógeno se le añadió secuencialmente 1-propanol (5,0 L), agua potable (6,0 L), K_2HPO_4 (1032 g), 4-bromo-3,5-dimetilpirazol (1084 g), y 1-(1-etoxietil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (Compuesto 2a, 1502 g). Se hizo burbujear gas nitrógeno a través de la mezcla de la reacción durante 18 minutos, a continuación se cargó Pd-118 (55,07 g) en el reactor y se hizo burbujear gas nitrógeno a través de la mezcla de la reacción durante 18 minutos adicionales. La mezcla de la reacción se calentó a aproximadamente 90°C y se agitó durante aproximadamente 4 horas a aproximadamente 90°C. A continuación, la mezcla de la reacción se enfrió a aproximadamente 17°C y se separaron las fases. La fase orgánica se trató con carbón activado (1500 g), se calentó a aproximadamente 70°C, se agitó a aproximadamente 70°C durante aproximadamente 4 horas, y se enfrió a aproximadamente 21°C. La mezcla se filtró a través de Celite (1500 g) y la torta del filtro se lavó con 2-propanol (15,0 L). El filtrado y el lavado combinados se concentraron al vacío a aproximadamente 58°C para proporcionar el producto bruto deseado, 1'-(1-etoxi-etil)-3,5-dimetil-1H,1'H-[4,4']bipirazolilo (2593 g), que se usó en el tratamiento posterior.

25 El 1'-(1-etoxi-etil)-3,5-dimetil-1H,1'H-[4,4']bipirazolilo bruto (2590 g) y acetato de etilo (EtOAc, 15,0 L) se cargaron en un reactor. Por separado, se preparó una solución acuosa de $NaHSO_3$ mezclando exhaustivamente $NaHSO_3$ (1500 g) y agua potable (8,0 L). La solución acuosa de $NaHSO_3$ se añadió a la mezcla de la reacción, se calentó a 65°C - 70°C y se agitó a 65°C - 70°C durante aproximadamente 2,5 horas. Se separaron las fases y la fase orgánica se mantuvo en el reactor. Por separado, se preparó una solución acuosa de $NaHSO_3$ mezclando bien $NaHSO_3$ (1500 g) y agua potable (8,0 L). La solución acuosa de $NaHSO_3$ se añadió a la mezcla de la reacción, se calentó a 65°C - 70°C, y se agitó a 65°C - 70°C durante aproximadamente 3,5 horas. Se separaron las fases. Se cargó secuencialmente una columna de cromatografía con arena marina (3000 g), acetato de etilo (EtOAc, 15,0 L) y gel de sílice (SiO_2 , 4500 g). El gel de sílice y el solvente se mezclaron y el solvente se eluyó en la superficie del gel de sílice. Se cargó arena marina (3000 g) en la parte superior de la columna. La mezcla de la reacción se cargó en la columna y se eluyó con acetato de etilo (18,0 L). Se combinaron las fracciones deseadas y la solución combinada se concentró al vacío a aproximadamente 55°C para obtener el producto purificado en columna (1760 g), que se cargó en el reactor con cloruro de metileno (16,0 L). Se cargó Si-tiol (160 g) en el reactor y la mezcla de la reacción se calentó a 35°C - 40°C y se agitó a 35°C - 40°C durante aproximadamente 2 horas. La mezcla se filtró y la torta de filtración se lavó con cloruro de metileno (3,5 L). El filtrado combinado y la solución de lavado se concentraron al vacío para proporcionar el producto deseado purificado, 1'-(1-etoxi-etil)-3,5-dimetil-1H,1'H-[4,4']bipirazolilo (1600 g), que contenía solvente residual y se usó directamente en la reacción posterior. 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 12.17 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 5.53 (q, $J = 6.0$ Hz, 1H), 3.41 (dq, $J = 9.6, 7.0$ Hz, 1H), 3.19 (dq, $J = 9.6, 7.0$ Hz, 1H), 2.20 (s, 6H), 2.10, 1.60 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H), 1.01 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H) ppm; ^{13}C NMR (101 MHz, $DMSO-d_6$) δ 145.7, 137.75, 135.9, 125.48, 114.94, 108.69, 86.84, 63.57, 21.84, 15.43, 13.86 ppm.

Paso 2. Clorhidrato de 3,5-dimetil-1H,1'H-[4,4']bipirazolilo (Compuesto 2x HCl)



50 Se purgó con nitrógeno un reactor de vidrio de 100 L y se cargó con 1'-(1-etoxietil)-3,5-dimetil-1H,1'H-[4,4']bipirazolilo (5723 g, sobre la base del rendimiento teórico), 2-propanol (IPA, 13,0 L) y ácido clorhídrico concentrado (HCl, 4,08 L) a temperatura ambiente. La mezcla de la reacción resultante se calentó a aproximadamente 60°C - 65°C y se agitó a 60°C - 65°C durante aproximadamente 2 horas. La mezcla de la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 1 hora. Los sólidos se recogieron por filtración y la torta de filtración se lavó con 2-propanol (6,5 L). Se secó al aire para proporcionar el producto deseado, clorhidrato de 3,5-dimetil-1H,1'H-[4,4']bipirazolilo (3088 g, 63,6% para dos pasos), como sólidos blancos. 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 7.94 (s, 2H), 2.38 (s, 6H) ppm; ^{13}C NMR (101 MHz, $DMSO-d_6$) δ 141.95, 132.75, 111.78, 109.70, 10.97 ppm.

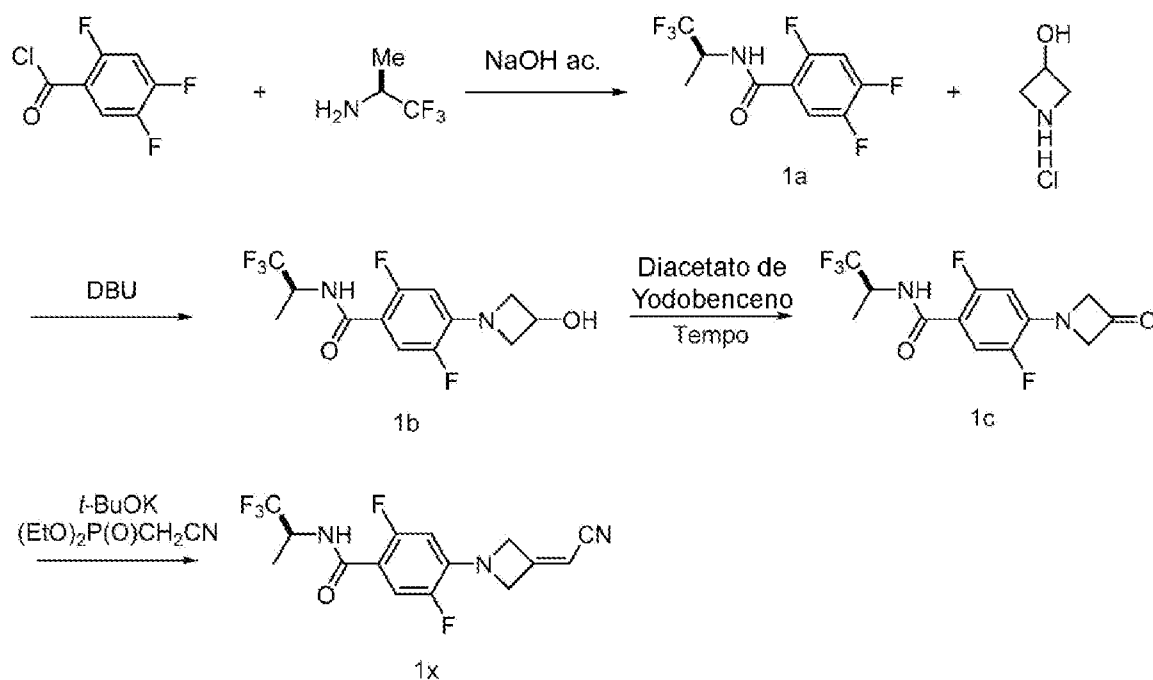
Paso 3. 3,5-dimetil-1H,1'H-[4,4']bipirazolilo (Compuesto 2x)

65 Se purgó con nitrógeno un reactor de vidrio de 100 L y se cargó con clorhidrato de 3,5-dimetil-1H,1'H-[4,4']bipirazolilo (3010 g) y agua potable (24,1 L), y la mezcla de la reacción se enfrió a 0°C - 5°C. Se preparó por

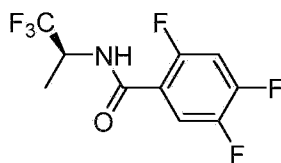
separado una solución acuosa de NaOH mezclando a fondo NaOH (1212 g) y agua potable (6,0 L). Por separado, se preparó una solución acuosa de NaOH mezclando exhaustivamente NaOH (1212 g) y agua potable (6,0 L). La solución acuosa de NaOH se añadió a la mezcla de la reacción mientras se mantenía la temperatura a aproximadamente 15°C. La mezcla de la reacción se calentó a aproximadamente 18°C, y se agitó a aproximadamente 18°C durante aproximadamente 14 horas. Los sólidos se recogieron por filtración y la torta de filtración se lavó secuencialmente con agua potable (30,1 L) y n-heptano (13,5 L). El producto se secó al aire durante aproximadamente 16 horas y después se volvió a secar al vacío a aproximadamente 50°C - 60°C para proporcionar 3,5-dimetil-1H,1'H-[4,4']bipirazolilo (2006 g, 81,6%) como un polvo blanquecino. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.65 (s, 2H), 2.19 (s, 6H) ppm; ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 140.76, 131.92, 113.44, 109.16, 12.37 ppm.

Producto Intermedio 2. (S)-4-(3-(cianometil)azetidín-1-il)-2,5-difluoro-N-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)benzamida (Compuesto 1x)

Esquema 2

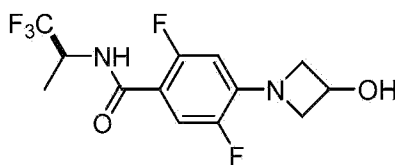


Paso 1. (S)-2,4,5-trifluoro-N-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)benzamida (Compuesto 1a)



Se enfrió a 0°C-5°C una mezcla de (2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-amina (520,96 g, 4,61 mol) en tolueno (9,7 L) antes de añadir una solución acuosa de hidróxido sódico 1,0 M (6,92 L, 6,92 mol, 1,5 equiv.) a 0°C-8°C. A continuación, se añadió cloruro de 2,4,5-trifluorobenzóilo (995,62 g, 5,07 mol, 1,1 equiv) gota a gota a la mezcla a 0°C-15°C durante 20 minutos. Se retiró el baño de enfriamiento y la mezcla de la reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h adicional. A continuación se separaron las dos fases de la mezcla de la reacción. La fase orgánica se lavó con solución acuosa 0,5 M de hidróxido sódico (4,6 L) y se concentró a presión reducida para obtener el producto bruto en forma de sólido blanco. A continuación, el sólido se sumergió en n-heptano (2,3 L) a 50°C durante 1 h y se enfrió a temperatura ambiente. Los sólidos se recogieron por filtración, se lavaron con n-heptano (1 L) y se secaron al vacío durante 2 días para dar (S)-2,4,5-trifluoro-N-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)benzamida (1203,7 g, 93,2 %) como polvo blanco. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.00 (d, *J* = 8.09 Hz, 1H), 7.69 (m, 2H), 4.75 (m, 1H), 1.92 (d, *J* = 7.00 Hz, 3H) ppm.

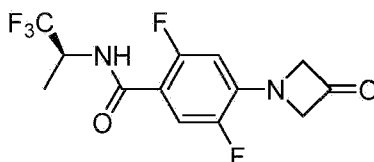
Paso 2. (S)-2,5-difluoro-4-(3-hidroxiacetidín-1-il)-N-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)benzamida (Compuesto 1b)



5
10
15
20

A una mezcla de (S)-2,4,5-trifluoro-N-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)benzamida (Compuesto **1a**, 1807,5 g, 6,67 mol) y clorhidrato de azetidín-3-ol (827,9 g, 7,56 mol, 1,13 equiv) en acetonitrilo (3,6 L) se le añadió 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU, 2335,2 g, 15,33 mol, 2,3 equiv) en porciones. La reacción exotérmica elevó la temperatura interna de 12° C a 58° C cuando se cargaron los primeros 1000 g de DBU a lo largo de 25 minutos. El resto de DBU se añadió a 58° C-68° C durante 20 minutos, y la mezcla de la reacción resultante se agitó a 58° C-68° C durante 1 h. A continuación, la mezcla de la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se trató con solución acuosa de ácido clorhídrico 1,0 M (4,34 L). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos y se añadió agua (6 L). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Los sólidos se recogieron por filtración, se lavaron con agua (2 L) y se secaron al vacío durante 4 días para proporcionar (S)-2,5-difluoro-4-(3-hidroxiacetidin-1-il)-N-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)benzamida (2009,8 g, 93,0%) como un polvo blanco. ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.38 (d, *J* = 8.71 Hz, 1H), 7.26 (dd, *J* = 12.91 Hz, 1H), 6.38 (dd, *J* = 12.29 Hz, 1H), 5.70 (d, *J* = 6.38, 1H), 4.75 (m, 1H), 4.56 (m, 1H), 4.22 (m, 2H), 3.71 (m, 2H), 1.28 (d, *J* = 7.16, 3H) ppm.

Paso 3. (S)-2,5-difluoro-4-(3-oxoacetidin-1-il)-N-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)benzamida (Compuesto **1c**)



25
30
35
40

Se añadió una solución de 2,5-difluoro-4-(3-hidroxiacetidin-1-il)-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]benzamida (Compuesto **1b**, 1672,6 g, 5,16 mol) y diacetato de yodobenceno (1923,5 g, 5,98 mol, 1,16 equiv) en cloruro de metileno (8,5 L) al radical libre de 2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxi (TEMPO, 20,9 g, 0,13 mol, 0,025 equiv) a 10°C-12°C. La mezcla de la reacción resultante se agitó a 10°C-12°C, alcanzando la temperatura interna 36°C-38°C a lo largo de 30-60 minutos. Se usó un baño refrigerante de IPA y hielo seco para controlar la temperatura de reacción. Una vez que la temperatura interna de la mezcla se redujo por debajo de 25°C, la mezcla de la reacción se calentó luego hasta 35°C-38°C y se agitó a 35°C-38°C durante 2-3 horas adicionales. A continuación, la mezcla de la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó con una solución acuosa (8,0 L) de tiosulfato sódico (82,9 g, 0,52 mol) y fosfato potásico (950,0 g, 4,5 mol). Se separaron dos fases y la fase orgánica se lavó con agua (2 x 4 L). La solución orgánica se concentró a presión reducida para proporcionar el producto bruto deseado como sólido. El sólido se sumergió en n-heptano (10 L) a temperatura ambiente durante 30 minutos. Los sólidos se recogieron por filtración, se lavaron con n-heptano (2 x 2 L) y se secaron al vacío durante la noche para dar (S)-2,5-difluoro-4-(3-oxoacetidin-1-il)-N-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)benzamida (1552,1 g, 93,4%) como un polvo de color canela. ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.50 (d, *J* = 8.72 Hz, 1H), 7.35 (dd, *J* = 12.6 Hz, 1H), 6.62 (dd, *J* = 12.1 Hz, 1H), 4.81 (s, 4H), 4.56 (m, 1H), 1.30 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H) ppm.

45 Paso 4. (S)-4-(3-(cianometil)azetidín-1-il)-2,5-difluoro-N-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)benzamida (Compuesto **1x**)

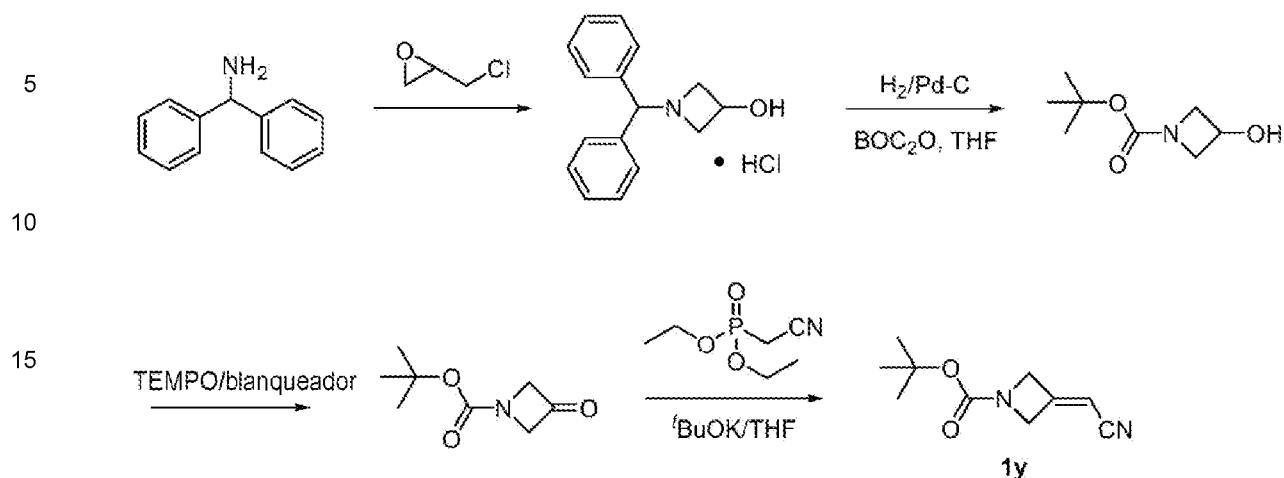
50
55
60

Se añadió cianometilfosfonato de dietilo (422,6 g, 2,39 mol, 0,98 equiv) a una solución de terc-butóxido de potasio 1,0 M en THF (1996,6 g, 2,27 mol, 0,94 equiv) y bajo nitrógeno, durante 10 min a 5°C-25°C. La mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h para generar una solución transparente (Solución A). Bajo nitrógeno, se añadió [2,5-difluoro-4-(3-oxoacetidin-1-il)-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]benzamida (Compuesto **1c**, 784,2 g, 2,43 mol) a una mezcla de etanol (EtOH, 0,75 L) y tetrahidrofurano (THF, 2,9 L) para formar una solución (Solución B). A continuación, la Solución B resultante se enfrió a -5° C en un baño de hielo seco-IPA, y la Solución A se añadió a la Solución B durante 30 minutos a -5° C-5° C. La mezcla resultante se agitó a 0°C-5°C durante 60 minutos. A continuación, se inactivó la mezcla de la reacción añadiendo agua (9,4 L) durante 10 minutos. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 60 minutos. Los sólidos se recogieron por filtración y se lavaron con agua (2 L) y n-heptano (2,4 L) para dar un polvo marrón. Los sólidos marrones se suspendieron en metil terc-butil éter (MTBE, 4 L) durante una noche a temperatura ambiente. Los sólidos se recogieron por filtración, se lavaron con MTBE (1 L) y se secaron al vacío durante 3 días para dar (S)-4-(3-(cianometil)azetidín-1-il)-2,5-difluoro-N-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)benzamida (671,1 g, 94%) como polvo blanquecino. ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.50 (d, *J* = 9.95 Hz, 1H), 7.31 (dd, *J* = 12.4 Hz, 1H), 6.58 (dd, *J* = 12.0 Hz, 1H), 5.88 (m, 1H), 4.86 - 4.75 (m, 5H), 1.31 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H) ppm.

Producto Intermedio 3. 3-(cianometil)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (Compuesto **1y**)

65

Esquema 3



Paso 1 Clorhidrato de 1-benzhidrilazetidina-3-ol



Se trató una solución de difenilmetanamina (2737 g, 15,0 mol, 1,04 equiv) en metanol (MeOH, 6 L) con 2-(clorometil)oxirano (1330 g, 14,5 mol) a temperatura ambiente. La mezcla de la reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 días y después se calentó a reflujo durante 3 días adicionales. A continuación, la mezcla de la reacción se enfrió a temperatura ambiente y después a 0°C - 5°C en un baño de hielo. Los sólidos se recogieron por filtración y se lavaron con acetona (4 L) para dar la primera cosecha del producto bruto deseado (1516 g). El filtrado se concentró a presión reducida y el semisólido resultante se diluyó con acetona (1 L). Este sólido se recogió por filtración para dar la segunda cosecha del producto bruto deseado (221 g). El producto bruto, clorhidrato de 1-benzhidrilazetidina-3-ol (1737 g, rendimiento del 43,4 %), se usó en la reacción posterior sin purificación adicional. ¹HNMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.28 (br. d, 1H), 7.7 (m, 5H), 7.49 (m, 5H), 6.38 (d, 1H), 4.72 (br. s, 1H), 4.46 (m, 1H), 4.12 (m, 2H), 3.85 (m, 2H) ppm; C₁₆H₁₈ClNO (MW 275.77; C₁₆H₁₇NO for free base, MW, 239.31), LCMS (EI) *m/e* 240 (M⁺ + H).

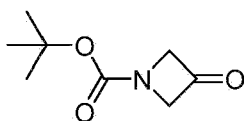
Paso 2. 3-hidroxiacetidina-1-carboxilato de terc-butilo



Se agitó a temperatura ambiente una suspensión de clorhidrato de 1-benzhidrilazetidina-3-ol (625 g, 2,27 mol) en una solución al 10 % de carbonato sódico acuoso (Na₂CO₃, 5 L) y diclorometano (CH₂Cl₂, 5 L) hasta que se hubieron disueltos todos los sólidos. Las dos capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (CH₂Cl₂, 2 L). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico (Na₂SO₄) y se concentraron a presión reducida. A continuación, la base libre de 1-benzhidrilazetidina-3-ol cruda resultante se disolvió en THF (6 L) y la solución se colocó en una bomba Parr grande. A la bomba Parr se añadieron dicarbonato de di-terc-butilo (BOC₂O, 545 g, 2,5 mol, 1,1 equiv) y paladio (Pd) al 20% sobre carbono (125 g, 50% húmedo). El recipiente se cargó a 30 psi con gas de hidrógeno (H₂) y se agitó bajo atmósfera constante de hidrógeno (el recipiente se recargó tres veces para mantener la presión a 30 psi) a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de la reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite y la almohadilla de Celite se lavó con THF (4 L). Los filtrados se concentraron a presión reducida para eliminar el solvente y el residuo se cargó en una columna Biotage 150 con una cantidad mínima de diclorometano (CH₂Cl₂). La columna se eluyó con acetato de etilo al 20-50 % en *n*-heptano y las fracciones que contenían el producto deseado puro, 3-hidroxiacetidina-1-carboxilato de terc-butilo, se recogieron y combinaron. Los solventes se eliminaron a presión reducida para proporcionar 3-hidroxiacetidina-1-carboxilato de terc-butilo (357 g, 90,8 % de rendimiento) como un aceite incoloro, que se solidificó al reposar a temperatura ambiente al vacío. ¹HNMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.56 (m 1H), 4.13 (m, 2H), 3.81 (m, 2H), 1.43 (s, 9H) ppm.

Paso 3. 3-oxoazetidina-1-carboxilato de terc-butilo

5



10 Se enfrió a 0° C una solución de 3-hidroxiazetidina-1-carboxilato de terc-butilo (50 g, 289 mmol) en acetato de etilo (400 ml). A continuación, la solución resultante se trató con TEMPO sólido (0,5 g, 3,2 mmol, 0,011 equiv) y una solución de bromuro potásico (KBr, 3,9 g, 33,2 mmol, 0,115 equiv) en agua (60 ml) a 0° C - 5° C. Mientras se mantenía la temperatura de reacción entre 0° C - 5° C, se añadieron una solución de bicarbonato sódico acuoso saturado (NaHCO₃, 450 ml) y una solución acuosa de hipoclorito sódico (NaClO, 10% - 13 % de cloro disponible, 450 ml). Cuando se añadió una cantidad adicional de solución de hipoclorito sódico, la mezcla de la reacción perdió color gradualmente. Cuando se hubo consumido el material de partida, el color de la mezcla de la reacción dejó de cambiar. Luego, la mezcla de la reacción se diluyó con acetato de etilo (EtOAc, 500 ml) y se separaron dos capas. La capa orgánica se lavó con agua (500 ml) y la solución acuosa saturada de cloruro sódico (500 ml) y se secó sobre sulfato sódico (Na₂SO₄). El solvente se eliminó a presión reducida para dar el producto bruto, 3-oxoazetidina-1-carboxilato de terc-butilo (48 g, 49,47 g teóricos, 97% de rendimiento), que se usó directamente en el paso siguiente sin purificación adicional. ¹HNMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 4.65 (s, 4H), 1.42 (s, 9H) ppm.

20

Paso 4. 3-(cianometil)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo

25

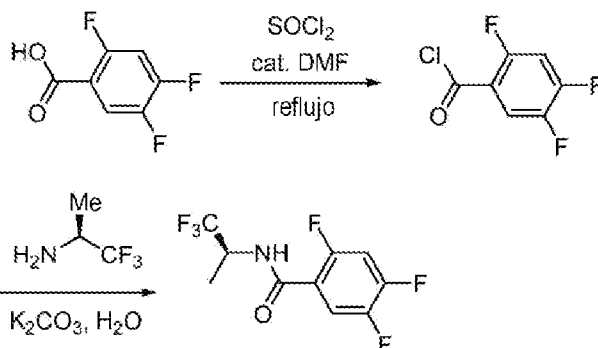
La solución se enfrió con un baño de hielo y metanol hasta -14°C y se añadió una solución 1,0 M de terc-butoxido potásico (t-BuOK) en tetrahidrofurano anhidro (THF, 3,85 L, 3,85 mol, 1,1 equiv) durante 20 min, manteniendo la temperatura de la reacción por debajo de -5°C. La mezcla de la reacción resultante se agitó durante 3 h a -10° C y se añadió una solución de 1-terc-butoxicarbonil-3-azetidina (600 g, 3,50 mol) en tetrahidrofurano anhidro (THF, 2 L) durante 2 h, manteniendo la temperatura interna por debajo de -5° C. La mezcla de la reacción se agitó entre -5° C y -10° C durante 1 h y después se calentó lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A continuación, la mezcla de la reacción se diluyó con agua (4,5 L) y solución acuosa saturada de cloruro sódico (NaCl, 4,5 L) y se extrajo con acetato de etilo (EtOAc, 2 x 9 L). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (6 L) y se secaron sobre sulfato sódico anhidro (Na₂SO₄). El solvente se eliminó a presión reducida y el residuo se diluyó con diclorometano (CH₂Cl₂, 4 L) antes de absorberse sobre gel de sílice (SiO₂, 1,5 kg). El producto bruto, que se absorbió sobre gel de sílice, se purificó mediante cromatografía en columna flash (SiO₂, 3,5 kg, elución gradiente del 0% - 25% de EtOAc y n-hexanos) para proporcionar 3-(cianometil)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (414,7 g, 61% de rendimiento) como sólidos blancos. ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 5.40 (m, 1H), 4.70 (m, 2H), 4.61 (m, 2H), 1.46 (s, 9H) ppm; C₁₀H₁₄N₂O₂ (MW, 194.23), LCMS (EI) m/e 217 (M⁺ + Na).

35

40 **Producto Intermedio 4. Síntesis alternativa de (S)-2,4,5-trifluoro-N-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)benzamida (Compuesto 1a)**

45

Esquema 4.

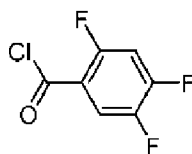


50

55

Paso 1. Cloruro de 2,4,5-trifluorobenzilo

60



65

En un reactor de 100 L se cargó SOCl_2 (34,9 kg), DMF (0,34 L) y ácido 2,4,5-trifluorobenzoico (32,3 kg). El lote se calentó a 80°C y se agitó a 80°C - 90°C durante 9 horas. El lote se enfrió a 50°C - 60°C y se destiló al vacío a 60°C hasta que se detuvo la destilación. Se cargaron 14 kg de tolueno en el reactor y el lote se destiló continuamente a 60°C para proporcionar el producto bruto, cloruro de 2,4,5-trifluorobenzoilo (46,28 kg, 88% por HPLC), que se usó directamente en la reacción siguiente.

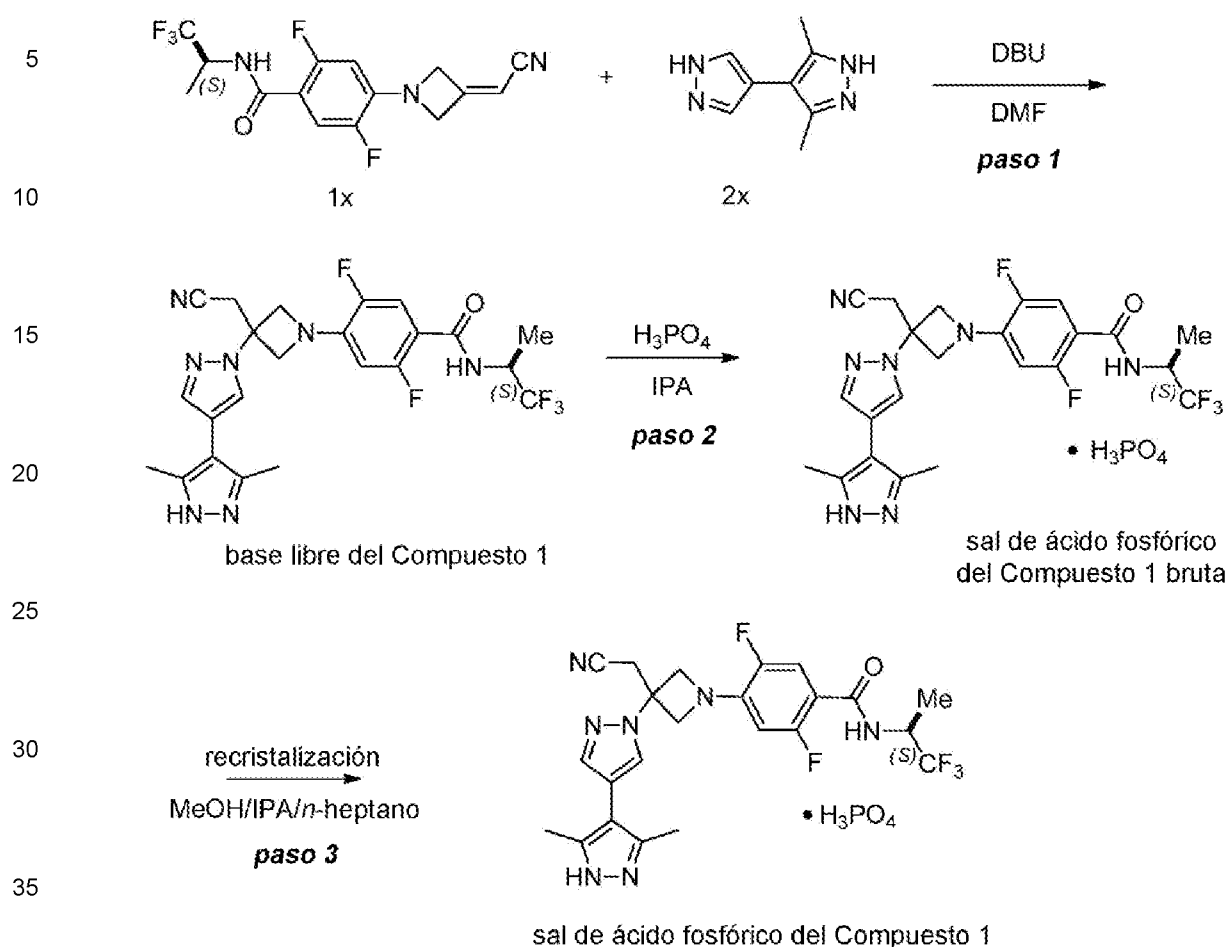
Paso 2. (S)-2,4,5-trifluoro-N(1,1,1-trifluoropropan-2-il)benzamida (Compuesto 1a)

Se cargó una solución acuosa (158 L) que contenía sal de clorhidrato de (S)-1,1,1-trifluoropropan-2-amina (35 kg) en un reactor de 1000 L, y se cargó tolueno (198 kg) en el reactor seguido de la adición por porciones de K_2CO_3 (82 kg). Se disolvió en tolueno (40 kg) cloruro de 2,4,5-trifluorobenzoilo (36,1 kg) y la solución de tolueno se cargó en el reactor con la solución de tolueno de la amina intermedia. La mezcla resultante se agitó a 20°C durante 2 horas. La mezcla se filtró y la torta de filtración se lavó con tolueno (117 kg). El filtrado y el lavado se cargaron en un reactor de 1000 L, y en el reactor se cargó una solución acuosa 1N de NaOH (125 kg). La mezcla se agitó durante 2 horas y se dejó que las fases se separaran. Se desechó la fase acuosa, y la fase orgánica se lavó dos veces con agua (135 kg) y se almacenó en un recipiente limpio (solución 1). Una porción separada (porción 2) se trató del mismo modo para obtener la solución 2. La solución 1 y la solución 2 se cargaron en un reactor de 1000 L, y en el reactor se cargó Na_2SO_4 (104 kg). La mezcla se agitó durante 2 horas, se filtró y la torta del filtro se lavó con tolueno (90 kg). El filtrado y el lavado se cargaron en un reactor de 500 L, y el lote se destiló al vacío a 50°C. El tolueno (14 kg) y el heptano (166 kg) se cargaron en el reactor de 500 L y el lote se agitó a 80°C hasta que se obtuvo una solución. La solución se enfrió a 25°C y se agitó durante 2 horas. El producto se aisló por filtración al vacío, y la torta de filtración se lavó con n-heptano (40 kg). La torta de filtración se secó al vacío a $\leq 50^\circ\text{C}$ para proporcionar el producto bruto, (S)-2,4,5-trifluoro-N-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)benzamida (87,0 kg; 79,0% en peso por LOD; peso neto: 68,7 kg; 68%; 69,4% por HPLC; 97,1% ee% por HPLC quiral), que se purificó adicionalmente a partir de una mezcla de IPA y n-heptano de acuerdo con los siguientes procedimientos.

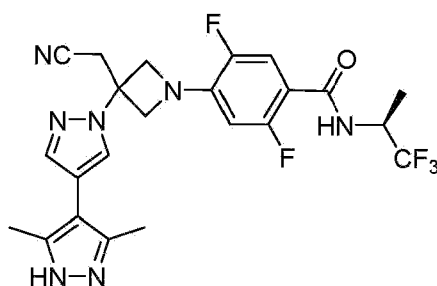
En un reactor de 500 L se cargó IPA (30,5 kg), heptano (213 kg) y (S)-2,4,5-trifluoro-N (1,1,1-trifluoropropan-2-il)benzamida bruta (70 kg). La mezcla se calentó a 85°C y se agitó hasta que se formó una solución trasparente. El lote se enfrió a 20°C, y se agitó durante 12 horas. El lote se filtró, y la torta de filtración se lavó con n-heptano (48 kg), y se secó al vacío a 50°C para proporcionar el producto purificado, (S)-2,4,5-trifluoro-N-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)benzamida (37,5 kg, 54%; pureza por HPLC: 98,8%; 99,7 ee% por HPLC quiral). $^1\text{HNMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.96 (m, 1H), 7.01 (m, 1H), 6.71 (m, 1H), 4.93 (m, 1H), 1.44 (d, $J = 8.00$ Hz, 3H) ppm.

Ejemplo 1. Síntesis de sal de ácido fosfórico de 4-[3-(cianometil)-3-(3',5'-dimetil-1H,1'H-4,4'-bipirazol-1-il)azetidín-1-il]-2,5-difluoro-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]benzamida (sal de ácido fosfórico del Compuesto 1)

Esquema 5.



Paso 1. 4-[3-(cianometil)-3-(3',5'-dimetil-1H,1'H-4,4'-bipirazol-1-il)azetidín-1-il]-2,5-difluoro-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]benzamida (base libre del Compuesto 1).

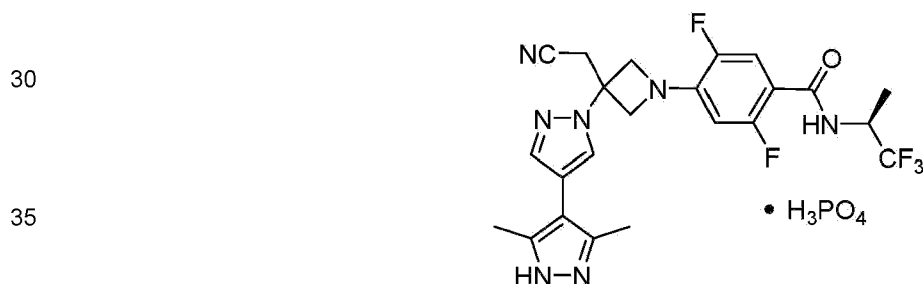


Se cargaron clorhidrato de 3,5-dimetil-1H,1'H-[4,4']bipirazolilo (Compuesto 2x HCl, 2002 g, 12,34 mol, 1,1 equiv), DMF (3,9 L), y DBU (0,201 L, 204,6 g, 1,34 mol, 0,12 equiv) en un reactor de 50 L y la mezcla de la reacción se calentó a 50°C-60°C y se agitó durante aproximadamente 30 minutos. Por separado, se preparó una solución mezclando exhaustivamente (S)-4-(3-(cianometil)azetidín-1-il)-2,5-difluoro-N-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)benzamida (Compuesto 1x, 3872 g, 11,21 mol) y DMF (11,6 L). La solución del Compuesto 1x en DMF se añadió luego a la mezcla de la reacción mientras se mantenía la temperatura a aproximadamente 61°C. La mezcla de la reacción resultante se agitó a aproximadamente 60°C durante aproximadamente 3,5 horas. A continuación, la mezcla de la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió agua (77,4 L) al reactor. La mezcla de la reacción enfriada se añadió al agua mientras se mantenía la temperatura a aproximadamente 21°C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 1,5 horas. Los sólidos se recogieron por filtración y la torta filtrada se lavó con agua potable (38,7 L). La torta húmeda se secó al aire para obtener 4-[3-(cianometil)-3-(3',5'-dimetil-1H,1'H-4,4'-bipirazol-1-il)azetidín-1-il]-2,5-difluoro-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]benzamida (base libre del

Compuesto 1, 5849 g).

Se cargó secuencialmente una columna de cromatografía con acetato de etilo (9,9 L), CH₂Cl₂ (22,4 L) y gel de sílice (8000 g), se mezcló exhaustivamente y se eluyó hasta la superficie del gel de sílice. La base libre del Compuesto 1 bruto (1006 g), el gel de sílice (4000 g) y el CH₂Cl₂ (8,0 L) se cargaron en un primer evaporador rotatorio y se hicieron girar a aproximadamente 22° C durante aproximadamente 45 minutos sin recogida del solvente. La base libre del Compuesto 1 bruto (1008 g) y gel de sílice (4002 g) y CH₂Cl₂ (8,0 L) se cargaron en un segundo evaporador rotatorio y se hicieron girar a aproximadamente 23° C durante aproximadamente 45 minutos sin recogida de solvente. A continuación, ambas mezclas se concentraron a aproximadamente 34° C a presión reducida y los residuos se cargaron en la columna. Se cargó arena marina (5010 g) en la columna. La columna se eluyó secuencialmente con el eluyente recogido (16 L), 30% (v/v) EtOAc-CH₂Cl₂ (preparado por separado a partir de 31,2 L de EtOAc y 7,8 L de CH₂Cl₂), 5% (v/v) de MeOH-CH₂Cl₂ (preparado por separado a partir de 2,5 L de MeOH y 47,5 L de CH₂Cl₂), y 8% (v/v) de MeOH-CH₂Cl₂ (preparado por separado a partir de 4,8 L de MeOH y 55,2 L de CH₂Cl₂). Las fracciones combinadas se concentraron a presión reducida a aproximadamente 45°C para obtener base libre del Compuesto 1 puro (1824 g). Se realizaron cuatro lotes de purificación en columna para proporcionar 5181 g de 4-[3-(cianometil)-3-(3',5'-dimetil-1H,1'H-4,4'-bipirazol-1-il)azetidín-1-il]-2,5-difluoro-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]benzamida pura (base libre del Compuesto 1; 91% de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.22 (s, 1H), 8.50 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.36 (dd, *J* = 12.5, 6.3 Hz, 1H), 6.62 (dd, *J* = 11.9, 7.3 Hz, 1H), 4.78 (m, 1H), 4.64 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 4.40 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H), 3.66 (s, 2H), 2.23 (s, 6H), 1.31 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H) ppm; ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 162.8, 156.7 (d, *J* = 246.6 Hz), 146.9 (d, *J* = 236.9 Hz), 145.2, 141.6 (t, *J* = 12.3 Hz), 138.3, 135.5, 125.8 (q, *J* = 281.9 Hz), 125.6, 117.2, 116.4 (d, *J* = 26.4 Hz), 115.2, 111.3 (dd, *J* = 15.7, 5.8 Hz), 107.7, 102.0 (d, *J* = 29.1 Hz), 62.4, 57.7, 45.8 (q, *J* = 30.8 Hz), 27.0, 13.3, 13.3, 10.4 ppm; ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -76.17 (d, *J* = 7.4 Hz), -116.89 (s), -139.71 (s) ppm.

Paso 2. Sal de ácido fosfórico de 4-[3-(cianometil)-3-(3',5'-dimetil-1H,1'H-4,4'-bipirazol-1-il)azetidín-1-il]-2,5-difluoro-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]benzamida (sal de ácido fosfórico de Compuesto 1 en bruto).



A una solución transparente de 4-[3-(cianometil)-3-(3',5'-dimetil-1H,1'H-4,4'-bipirazol-1-il)azetidín-1-il]-2,5-difluoro-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]benzamida (base libre del Compuesto 1, 405,0 g, 798.1 mmol) en metanol (MeOH, 520,0 ml) y 2-propanol (IPA, 2550,0 ml) a 50°C se le añadió una solución de ácido fosfórico (85% en peso acuoso, 119,65 g, 1037,8 mmol, 1,3 equiv) en alcohol isopropílico (IPA, 120,0 ml) durante 18 minutos. La lechada resultante se agitó a 50°C durante 1 h. A continuación se añadió n-heptano (4050,0 ml) durante 40 min mientras se mantenía la temperatura interna entre 46°C-53°C. Después de la adición de n-heptano, la lechada se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante 19 h. Los sólidos se recogieron por filtración, se lavaron con una mezcla de 2-propanol/ y n-heptano (3 a 10 en volumen, 2 x 700 ml) seguido de n-heptano (3 x 550 ml), y se secaron al vacío a temperatura ambiente para proporcionar sal de ácido fosfórico de 4-[3-(cianometil)-3-(3',5'-dimetil-1H,1'H-4,4'-bipirazol-1-il)azetidín-1-il]-2,5-difluoro-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]benzamida (sal de ácido fosfórico del Compuesto 1 en bruto, 434,6 g, rendimiento del 89,9%).

Paso 3. Sal de ácido fosfórico de 4-[3-(cianometil)-3-(3',5'-dimetil-1H,1'H-4,4'-bipirazol-1-il)azetidín-1-il]-2,5-difluoro-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]benzamida (sal de ácido fosfórico del Compuesto 1, purificada).

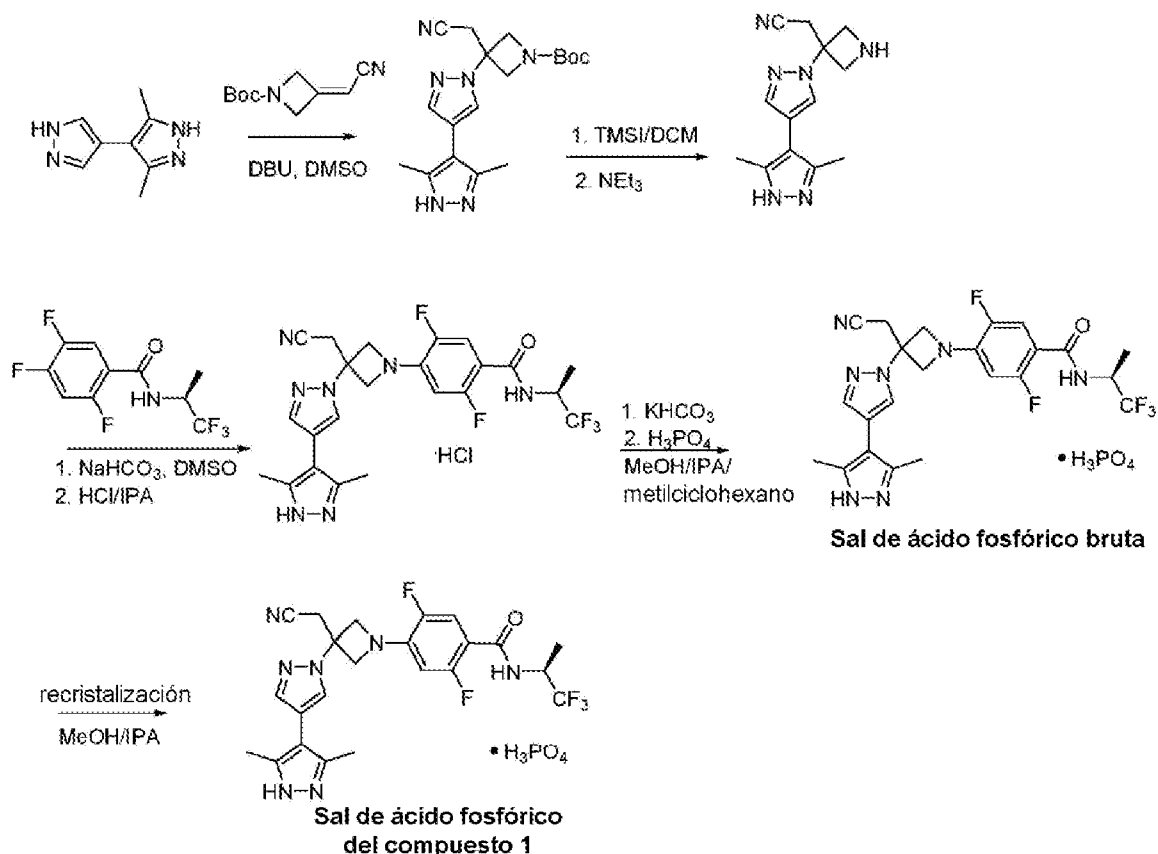
Se cargaron sal de ácido fosfórico de 4-[3-(cianometil)-3-(3',5'-dimetil-1H,1'H-4,4'-bipirazol-1-il)azetidín-1-il]-2,5-difluoro-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]benzamida (sal de ácido fosfórico del Compuesto 1 en bruto, 958,3 g, 1583 mmol) y metanol (MeOH, 9583,0 ml) en un matraz de 22 L a temperatura ambiente. La lechada resultante se calentó a 50° C para dar una solución transparente de color naranja claro. La solución se filtró en pulido, se transfirió a un matraz de 22 L y se calentó para eliminar el metanol durante 70 min. A continuación, se añadió 2-propanol (IPA, 7700 ml) al matraz durante 30 min mientras se mantenía la temperatura interna entre 50° C-65° C. A continuación, se añadió n-heptano (14400 ml) por partes mientras se mantenía una destilación de la mezcla de solventes (MeOH, IPA y n-heptano) durante 2,5 h. Se destilaron un total de 10818 g (15000 ml) de la mezcla de solventes. La suspensión resultante se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante 17 h. Los sólidos se recogieron por filtración, se lavaron con una mezcla de 2-propanol (IPA) y n-heptano (1 a 5 en volumen, 3000 ml) seguido de n-heptano (3 x 4000 ml), y se secaron al vacío a temperatura ambiente para proporcionar sal de ácido fosfórico de 4-[3-(cianometil)-3-(3',5'-

dimetil-1H,1'H-4,4'-bipirazol-1-il)azetidina-1-il]-2,5-difluoro-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]benzamida (sal de ácido fosfórico del Compuesto 1, 925,7 g, 96,6% de rendimiento) como un polvo cristalino blanquecino. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.35 (br. s, 4H), 8.50 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.34 (dd, $J = 12.5, 6.4$ Hz, 1H), 6.61 (dd, $J = 12.0, 7.4$ Hz, 1H), 4.86 - 4.69 (m, 1H), 4.61 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 4.38 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 3.64 (s, 2H), 2.21 (s, 6H), 1.30 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 162.8, 156.7 (d, $J_{\text{CF}} = 246.5$ Hz), 146.9 (d, $J_{\text{CF}} = 236.1$ Hz), 141.6 (dd, $J_{\text{CF}} = 13.0, 11.7$ Hz), 140.3, 138.3, 125.8 (q, $J_{\text{CF}} = 281.8$ Hz), 125.6, 117.2, 116.4 (dd, $J_{\text{CF}} = 22.3, 4.6$ Hz), 115.1, 111.3 (dd, $J_{\text{CF}} = 15.7, 5.8$ Hz), 107.7, 102.0 (dd, $J_{\text{CF}} = 29.5, 4.5$ Hz), 62.3, 57.7, 57.7, 45.8 (q, $J_{\text{CF}} = 30.5$ Hz), 27.0, 13.3 (d, $J_{\text{CF}} = 1.7$ Hz), 11.7 ppm; $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{F}_5\text{N}_7\text{O}$ (MW 507.46), LCMS (EI) m/e 508.1 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

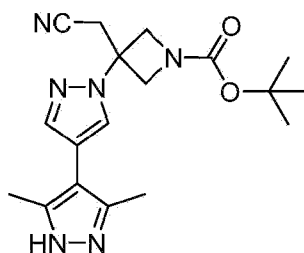
La proporción de sal de ácido fosfórico se midió mediante ^1H NMR a 1,01 ácido fosfórico por base libre del Compuesto 1. La misma forma cristalina de la sustancia farmacológica de sal de ácido fosfórico del Compuesto 1 se ha preparado consistentemente siguiendo los procedimientos de preparación y purificación descritos anteriormente. Esta forma se ha confirmado por calorimetría diferencial de barrido (DSC) como se muestra en la FIG. 1, análisis termogravimétrico (TGA) como se muestra en la FIG. 2, y difracción de polvo de rayos X (XRPD) como se muestra en la FIG. 3.

Ejemplo 2. Síntesis alternativa de la sal de ácido fosfórico de 4-[3-(cianometil)-3-(3',5'-dimetil-1H,1'H-4,4'-bipirazol-1-il)azetidina-1-il]-2,5-difluoro-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]benzamida (sal de ácido fosfórico del Compuesto 1).

Esquema 6.

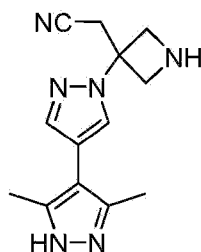


Paso 1. 3-(cianometil)-3-(3',5'-dimetil-1H,1'H-[4,4'-bipirazol]-1-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo



En un reactor seco revestido de vidrio de 250 L se cargó dimetilsulfóxido anhidro (DMSO; 57,0 L), que se calentó a 32°C. Una vez que el solvente estuvo a temperatura, en el recipiente de reacción se cargó 3-(cianometil)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (Compuesto **1y**, 22,8 kg, 117,4 mol, 1,0 equiv), seguido de 3,5-dimetil-4,4'-bipirazol (Compuesto **2x**, 20,0 kg, 123,3 mol, 1,05 equiv). La mezcla de la reacción se enfrió a 24°C, en el recipiente de reacción se cargó DBU (4,4 L, 29,56 mol, 0,25 equiv), y la solución resultante se agitó durante por lo menos 2 horas. A continuación, la mezcla de la reacción se diluyó con cloruro de metileno (116 L) y se cargó con una solución acuosa de ácido cítrico al 10% y NaCl al 10% (97 L). La capa orgánica inferior se separó de la mezcla bifásica y la capa acuosa se extrajo con cloruro de metileno (58 L). A continuación, las capas orgánicas combinadas se lavaron dos veces con una solución acuosa de ácido cítrico al 10% y NaCl al 10% (97 L). Como parte del segundo lavado, se añadió cloruro de metileno (DCM) adicional a la capa orgánica (58 L). Después del lavado, se cargó acetato de isopropilo (465 L) a la mezcla de la reacción mientras se realizaba una destilación a volumen constante. Durante la destilación se formaron sólidos blancos. La suspensión resultante se enfrió a 20°C, se agitó durante por lo menos 4 horas, se filtró y se secó para proporcionar el producto deseado, 3-(cianometil)-3-(3',5'-dimetil-1H,1'H-[4,4'-bipirazol]-1-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (30,4 kg, 79%), como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.19 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 4.41 (d, *J* = 9.4 Hz, 2H), 4.18 (d, *J* = 9.3 Hz, 2H), 3.55 (s, 2H), 2.23 (d, *J* = 19.5 Hz, 6H), 1.41 (s, 9H) ppm; C₁₈H₂₄N₆O₂, (MW 356.42), LCMS (EI) *m/e* 357.4 (M⁺+H).

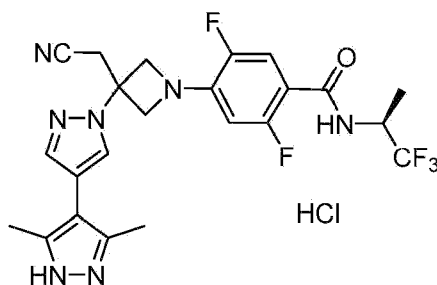
Paso 2. 2-(3-(3',5'-Dimetil-1H,1'H-[4,4'-bipirazol]-1-il)azetidín-3-il)acetonitrilo



En un reactor revestido de vidrio de 450 L se cargó cloruro de metileno (300 L) y 3-(cianometil)-3-(3',5'-dimetil-1H,1'H-[4,4'-bipirazol]-1-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (30,0 kg, 84,17 mol, 1,000 equiv). Se añadió TMSI (14,4 L, 101,45 mol, 1,205 equiv) y la solución resultante se agitó durante por lo menos 2 horas a 25°C. Se cargó el reactor con metanol (4,3 L, 106,12 mol, 1,261 equiv) y la mezcla de la reacción se agitó durante 30 minutos adicionales. A continuación, se calentó la mezcla de la reacción para eliminar el cloruro de metileno (150 L) por destilación. Una vez se hubo completado la destilación, se cargó acetato de isopropilo (IPAc, 150 L) en el recipiente a 25°C y la mezcla de la reacción se agitó durante 1 hora. La suspensión resultante se filtró y se lavó con IPAc para proporcionar una mezcla bruta de 2-(3-(3',5'-dimetil-1H,1'H-[4,4'-bipirazol]-1-il)azetidín-3-il)acetonitrilo y sal de ácido dihidroyódico de 2-(3-(3',5'-dimetil-1H,1'H-[4,4'-bipirazol]-1-il)azetidín-3-il)acetonitrilo como sólidos amarillos (68 kg).

A continuación, los sólidos brutos se transfirieron a un reactor revestido de vidrio de 450 L cargado con cloruro de metileno (360 L). Se cargó trietilamina (14 L, 100,80 mol, 1,198 equiv) en el reactor durante 30 min y la mezcla resultante se agitó a 25°C durante 12 h. La suspensión resultante se filtró, se lavó una vez con cloruro de metileno y tres veces con IPAc, se filtró y se secó para proporcionar el producto deseado, 2-(3-(3',5'-dimetil-1H,1'H-[4,4'-bipirazol]-1-il)azetidín-3-il)acetonitrilo (16,8 kg, 78%), como un sólido blanco. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.16 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 9.90 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 4.65 - 4.55 (m, 2H), 4.36 - 4.25 (m, 2H), 3.88 (s, 2H), 2.41 (s, 6H) ppm; C₁₃H₁₆N₆, (MW 256.31), LCMS (EI) *m/e* 257.2 (M⁺ + H).

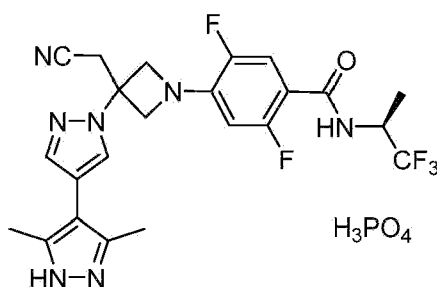
Paso 3. Sal de ácido clorhídrico de (S)-4-(3-(cianometil)-3-(3',5'-dimetil-1H,1'H-[4,4'-bipirazol]-1-il)azetidín-1-il)-2,5-difluoro-N-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)benzamida.



En un reactor de 250 L revestido de vidrio se cargó 2-(3-(3',5'-dimetil-1H,1'H-[4,4'-bipirazol]-1-il)azetidín-3-il)acetonitrilo (12 kg, 46,8 mol, 1,00 equiv.00 equiv), (S)-2,4,5-trifluoro-N-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)benzamida (14,6 kg,

53,8 mol, 1,15 equiv), NaHCO₃ (4,1 kg, 49,1 mol, 1,05 equiv), LiCl (4,0 kg, 93,6 mol, 2,00 equiv) y DMSO (96 L, 8 V). La mezcla de la reacción resultante se calentó a 85°C durante por lo menos 7 horas y la solución resultante se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de la reacción se diluyó con acetato de isopropilo (147 L, 12 V) y después con agua (120 L, 10 V). La capa acuosa se separó y la capa orgánica restante se lavó con solución acuosa de ácido cítrico al 1% en peso (88 L, 7,3 V) y agua (88 L, 7,3 V) antes de concentrarse hasta aproximadamente 133 L (11 V). A continuación, se añadió acetato de isopropilo (147 L, 12,25 V) a la mezcla mientras se realizaba una destilación a volumen constante. A continuación, se cargó en el reactor una solución de HCl en IPA (2,5% en peso, 96 L, 8 V) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente. Después de 1 hora, se cargó metilciclohexano (220 L, 18,1 V) a la lechada y la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas adicionales. La suspensión resultante se filtró y la torta húmeda se lavó con una mezcla de metilciclohexano y acetato de isopropilo (3:1, 60 L, 5 V), seguido de metilciclohexano (60 L, 5 V). Finalmente, la torta húmeda se secó a 50°C - 60°C al vacío para proporcionar el producto bruto deseado, clorhidrato de (S)-4-(3-(cianometil)-3-(3',5'-dimetil-1H,1'H-[4,4'-bipirazol]-1-il)azetidín-1-il)-2,5-difluoro-N-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)benzamida (22,4 kg, 88%).

Paso 4. Sal de ácido fosfórico de (S)-4-(3-(cianometil)-3-(3',5'-dimetil-1H,1'H-[4,4'-bipirazol]-1-il)azetidín-1-il)-2,5-difluoro-N-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)benzamida.



En un reactor revestido de vidrio de 450 L se cargó acetato de isopropilo (286 L, 10V) y sal de ácido clorhídrico de (S)-4-(3-(cianometil)-3-(3',5'-dimetil-1H,1'H-[4,4'-bipirazol]-1-il)azetidín-1-il)-2,5-difluoro-N-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)benzamida (28,6 kg), seguido de KHCO₃ (86 L, 10% en peso en agua, 3V). La suspensión se agitó hasta que se obtuvo una solución transparente. A continuación, se eliminó la capa acuosa y los orgánicos se lavaron con agua (86 L (3V)) y luego se filtraron sobre carbón a un segundo reactor revestido de vidrio. Los orgánicos se concentraron para eliminar 240 L (8,4 V) de solvente a 50°C a presión reducida de 200 mbar - 400 mbar. Al residuo resultante se le cargó isopropanol (163 L, 5,7 V) a 50°C y posteriormente se enfrió a temperatura ambiente. A continuación, se cargaron en el reactor 14,9 kg (52 % en peso) de H₃PO₄ al 48% en peso en IPA/agua durante por lo menos 2 horas y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante por lo menos 1 hora. Se cargó metilciclohexano (172 L, 6V) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante por lo menos 1 hora. La suspensión se filtró y la torta se lavó con IPA/metilciclohexano 1:1 (86 L, 3 V), seguido de metilciclohexano (86 L, 3 V). La torta húmeda se secó a 50°C al vacío para proporcionar sal de ácido fosfórico de (S)-4-(3-(cianometil)-3-(3',5'-dimetil-1H,1'H-[4,4'-bipirazol]-1-il)azetidín-1-il)-2,5-difluoro-N-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)benzamida (28,0 kg (88%).

En un reactor revestido de vidrio de 450 L se cargó la sal de ácido fosfórico en bruto (28,0 kg) y metanol (336 L (12 V)), y la mezcla resultante se calentó a 50°C para proporcionar una solución transparente. La solución se transfirió a un reactor separado a través de un filtro pulido. Se usó MeOH (28 L, 1 V) para enjuagar el primer reactor y luego se transfirió al segundo reactor a través de un filtro de pulido. A continuación, el filtrado se concentró a 7 V destilando 196 L (7 V) de solvente a 45° C a presión reducida de 300 mbar - 400 mbar. A continuación, se sembraron semillas de sal de ácido fosfórico de (S)-4-(3-(cianometil)-3-(3',5'-dimetil-1H,1'H-[4,4'-bipirazol]-1-il)azetidín-1-il)-2,5-difluoro-N-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)benzamida pura (28,0 g, 0,1% en peso) y la mezcla se agitó a 45°C durante por lo menos 15 minutos. Se cargó isopropanol (196 L, 7 V) y se destilaron 196 L (7 V) de solventes a aproximadamente 45°C a presión reducida de 100 mbar - 200 mbar. Se cargó isopropanol (196 L, 7 V) en el reactor y se eliminaron 196 L (7 V) de solventes por destilación. Se realizó un IPC para confirmar que el metanol no superaba el 5% en la mezcla. A continuación, se enfrió la mezcla a temperatura ambiente y se filtró la suspensión resultante. La torta se lavó dos veces con isopropanol (56 L, 2V) y luego se secó a 50°C a presión reducida para proporcionar sal de ácido fosfórico de (S)-4-(3-(cianometil)-3-(3',5'-dimetil-1H,1'H-[4,4'-bipirazol]-1-il)azetidín-1-il)-2,5-difluoro-N-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)benzamida (24,1 kg (86,1%) en forma de ácido fosfórico. 1 kg (86,1%) como un sólido blanco. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.53 - 8.43 (m, 1H), 8.12 (d, *J* = 0.7 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.36 (dd, *J* = 12.5, 6.3 Hz, 1H), 6.63 (dd, *J* = 11.9, 7.2 Hz, 1H), 4.85 - 4.72 (m, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.64 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 4.45 - 4.37 (m, 2H), 3.66 (s, 2H), 2.24 (s, 6H), 1.33 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H) ppm; C₂₃H₂₅F₅N₇O₅P (MW 605.45); C₂₃H₂₂F₅N₇O (MW 507.47), LCMS (EI) *m/e* 508.2 (M⁺ + H).

Ejemplo A. Ensayo *in vitro* de JAK quinasa

Se comprueba la actividad inhibidora de los compuestos proporcionados en la presente sobre las dianas de JAK de acuerdo con el siguiente ensayo *in vitro* descrito en Park *et al.*, *Analytical Biochemistry* **1999**, 269, 94-104. Los

dominios catalíticos de JAK1 humana (a.a. 837-1142), JAK2 (a.a. 828-1132) y JAK3 (a.a. 781-1124) con una etiqueta His N-terminal se expresan usando baculovirus en células de insecto y se purifican. La actividad catalítica de JAK1, JAK2 o JAK3 se ensaya midiendo la fosforilación de un péptido biotinilado. El péptido fosforilado se detecta mediante fluorescencia homogénea resuelta en el tiempo (HTRF). Se miden los IC₅₀ de los compuestos para cada quinasa en las reacciones de 40 microL que contienen la enzima, ATP y 500 nM de péptido en tampón Tris 50 mM (pH 7,8) con 100 mM NaCl, 5 mM DTT y 0,1 mg/ml (0,01%) de BSA. Para las mediciones de IC₅₀ 1 mM, la concentración de ATP en las reacciones es de 1 mM. Las reacciones se llevan a cabo a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se detienen con 20 µl de EDTA 45 mM, 300 nM SA-APC, 6 nM Eu-Py20 en tampón de ensayo (Perkin Elmer, Boston, MA). La unión con el anticuerpo marcado con europio tiene lugar durante 40 minutos y la señal HTRF se mide en un lector de placas Fusion (Perkin Elmer, Boston, MA). La base libre del Compuesto 1 tuvo un IC₅₀ de ≤ 300 nM con una selectividad de JAK2/JAK1 de >10 a 1 mM de ATP.

Ejemplo B. Ensayos celulares

Las líneas celulares cancerosas dependientes de citoquinas y por lo tanto de la transducción de señales de JAK/STAT, para su crecimiento, pueden sembrarse en placas a 6000 células por pocillo (formato de placa de 96 pocillos) en RPMI 1640, 10% de FBS, y 1 nG/ml de la citoquina apropiada. Los compuestos proporcionados en la presente se añaden a las células en DMSO/medio (concentración final del 0,2% de DMSO) y se incuban durante 72 horas a 37° C, 5% de CO₂. El efecto del compuesto sobre la viabilidad celular se evalúa mediante el ensayo de viabilidad celular luminiscente CellTiter-Glo (Promega) seguido de la cuantificación TopCount (Perkin Elmer, Boston, MA). Los posibles efectos fuera de diana de los compuestos se miden en paralelo usando una línea celular no impulsada por JAK con la misma lectura de ensayo. Todos los experimentos se realizan típicamente por duplicado.

Las líneas celulares anteriores también pueden usarse para examinar los efectos de los compuestos proporcionados en la presente sobre la fosforilación de las quinasas JAK o sustratos potenciales en sentido descendente como las proteínas STAT, Akt, Shp2 o Erk. Estos experimentos pueden realizarse después de una noche de inanición de citoquinas, seguido de una breve preincubación con el Compuesto (2 horas o menos) y una estimulación con citoquinas de aproximadamente 1 hora o menos. A continuación, las proteínas se extraen de las células y se analizan mediante técnicas familiares para los expertos en la técnica, como transferencia Western o ELISA usando anticuerpos capaces de diferenciar entre proteína fosforilada y proteína total. Estos experimentos pueden utilizar células normales o cancerosas para investigar la actividad de los compuestos sobre la biología de la supervivencia de las células tumorales o sobre los mediadores de las enfermedades inflamatorias. Por ejemplo, con respecto a esto último, pueden usarse citoquinas como IL-6, IL-12, IL-23 o IFN para estimular la activación de JAK, lo que da como resultado la fosforilación de la proteína o proteínas STAT y potencialmente en los perfiles transcripcionales (evaluados mediante tecnología de matrices o qPCR) o en la producción y/o secreción de proteínas, como la IL-17. La capacidad de los compuestos para inhibir estos efectos mediados por citoquinas puede medirse usando técnicas comunes a los expertos en la técnica.

Los compuestos proporcionados en la presente también pueden probarse en modelos celulares diseñados para evaluar su potencia y actividad contra JAK mutantes, por ejemplo, la mutación JAK2V617F que se encuentra en trastornos proliferativos mieloides. Estos experimentos utilizan a menudo células de linaje hematológico dependientes de citoquinas (por ejemplo, BaF/3) en las que se expresan de manera ectópica las quinasas JAK de tipo salvaje o mutantes (James, C., et al. Nature 434:1144-1148; Staerk, J., et al. JBC 280:41893-41899). Los criterios de valoración incluyen los efectos de los compuestos sobre la supervivencia celular, la proliferación y las proteínas JAK, STAT, Akt o Erk fosforiladas.

Los compuestos proporcionados en la presente pueden evaluarse por su actividad inhibidora de la proliferación de células T. Tal ensayo puede considerarse un ensayo de proliferación impulsado por una segunda citoquina (es decir, JAK) y también un ensayo simplista de supresión inmunitaria o inhibición de la activación inmunitaria. A continuación se describe brevemente cómo pueden realizarse estos experimentos. Las células mononucleares de sangre periférica (PBMC) se preparan a partir de muestras de sangre completa humana usando el método de separación Ficoll Hypaque y las células T (fracción 2000) pueden obtenerse a partir de PBMC por elutriación. Las células T humanas recién aisladas pueden mantenerse en medio de cultivo (RPMI 1640 suplementado con un 10% de suero bovino fetal, 100 U/ml de penicilina, 100 µg/ml de estreptomina) a una densidad de 2 x 10⁶ células/ml a 37° C durante hasta 2 días. Para el análisis de la proliferación celular estimulada por IL-2, las células T se tratan primero con fitohemaglutinina (PHA) a una concentración final de 10 µg/ml durante 72 horas. Después de lavar una vez con PBS, se colocan 6000 células/pocillo en placas de 96 pocillos y se tratan con los compuestos proporcionados en la presente a diferentes concentraciones en el medio de cultivo en presencia de 100 U/ml de IL-2 humana (ProSpec-Tany TechnoGene; Rehovot, Israel). Las placas se incuban a 37° C durante 72 h y el índice de proliferación se evalúa usando reactivos luminiscentes CellTiter-Glo siguiendo el protocolo sugerido por el fabricante (Promega; Madison, WI).

Ejemplo C. Eficacia antitumoral *in vivo*

Los compuestos proporcionados en la presente pueden evaluarse en modelos de xenoinjerto de tumor

humano en ratones inmunocomprometidos. Por ejemplo, puede usarse una variante tumorigénica de la línea celular de plasmocitoma INA-6 para inocular ratones SCID por vía subcutánea (Burger, R., et al. Hematol J. 2:42-53, 2001). A continuación, los animales portadores de tumores pueden distribuirse aleatoriamente en grupos de tratamiento con fármaco o con vehículo, y pueden administrarse diferentes dosis de los compuestos proporcionados en la presente por cualquiera de las vías habituales, incluyendo vía oral, i.p. o infusión continua usando bombas implantables. El crecimiento tumoral se sigue a lo largo del tiempo usando calibres. Además, pueden recogerse muestras tumorales en cualquier momento tras el inicio del tratamiento para analizarlas como se ha descrito anteriormente (Ejemplo B) para evaluar los efectos del Compuesto sobre la actividad de JAK y las vías de señalización descendentes. Además, la selectividad del Compuesto puede evaluarse usando modelos tumorales de xenoinjerto que estén dirigidos por otras quinasas conocidas (por ejemplo, Bcr-Abl), como el modelo tumoral K562.

Ejemplo D. Prueba de respuesta de hipersensibilidad retardada por contacto cutáneo murino

Los compuestos proporcionados en la presente también pueden probarse para determinar su eficacia (de inhibición de dianas de JAK) en el modelo de prueba de hipersensibilidad retardada murina impulsada por células T. La respuesta de hipersensibilidad de tipo retardada de contacto cutáneo murino (DTH) se considera un modelo válido de dermatitis de contacto clínica y otros trastornos inmunitarios de la piel mediados por linfocitos T, como la psoriasis (Immunol Today. Enero de 1998;19(1):37-44). La DTH murina comparte múltiples características con la psoriasis, incluyendo el infiltrado inmunitario, el aumento acompañante de citoquinas inflamatorias y la hiperproliferación de queratinocitos. Además, muchas clases de agentes que son eficaces en el tratamiento de la psoriasis en la clínica son también inhibidores eficaces de la respuesta DTH en ratones (Agents Actions. Enero 1993;38(1-2):116-21).

En el día 0 y 1, se sensibilizan ratones Balb/c con una aplicación tópica, en su abdomen afeitado con el antígeno 2,4,dinitro-fluorobenceno (DNFB). El día 5, se mide el grosor de las orejas usando un micrómetro de ingeniero. Esta medición se registra y se usa como valor de referencia. A continuación, las orejas de ambos animales se exponen a una aplicación tópica de DNFB en un total de 20 μ l (10 μ l en el pabellón auricular interno y 10 μ l en el externo) a una concentración del 0,2%. Veinticuatro a setenta y dos horas después de la exposición, se vuelven a medir las orejas. El tratamiento con los compuestos proporcionados en la presente se administra a lo largo de las fases de sensibilización y exposición (día -1 a día 7) o antes y a lo largo de la fase de exposición (habitualmente la tarde del día 4 al día 7). El tratamiento del compuesto de prueba (en diferentes concentraciones) se administra o por vía sistémica o tópica (aplicación tópica del tratamiento en las orejas). La eficacia del compuesto de prueba viene indicada por una reducción de la hinchazón de las orejas en comparación con la situación sin tratamiento. Se considera eficaz el compuesto de prueba que provoca una reducción del 20% o más. En algunos experimentos, los ratones se exponen pero no se sensibilizan (control negativo).

El efecto inhibidor (inhibición de la activación de las vías JAK-STAT) de los compuestos proporcionados en la presente puede confirmarse mediante análisis inmunohistoquímico. La activación de la vía o vías JAK-STAT da como resultado la formación y translocación de factores de transcripción funcionales. Además, la afluencia de células inmunitarias y el aumento de la proliferación de queratinocitos también deberían proporcionar cambios únicos en el perfil de expresión en la oreja que pueden investigarse y cuantificarse. Las secciones de oreja fijadas con formol e incrustadas en parafina (recogidas después de la fase de exposición en el modelo DTH) se someten a análisis inmunohistoquímicos usando un anticuerpo que interactúa específicamente con STAT3 fosforilado (clon 58E12, Cell Signaling Technologies). Las orejas de ratón se tratan con los compuestos proporcionados en la presente, vehículo o dexametasona (un tratamiento clínicamente eficaz para la psoriasis), o sin ningún tratamiento, en el modelo DTH para comparaciones. Los compuestos de prueba y la dexametasona pueden producir cambios transcripcionales similares tanto cualitativa como cuantitativamente, y tanto los compuestos de prueba como la dexametasona pueden reducir el número de células infiltrantes. Tanto la administración sistémica como tópica de los compuestos de prueba puede producir efectos inhibidores, es decir, reducción del número de células infiltrantes e inhibición de los cambios transcripcionales.

Ejemplo E. Actividad antiinflamatoria *in vivo*

Los compuestos proporcionados en la presente pueden evaluarse en modelos de roedores o no roedores diseñados para replicar una respuesta inflamatoria simple o compleja. Por ejemplo, pueden usarse modelos de artritis de roedores para evaluar el potencial terapéutico de compuestos dosificados preventiva o terapéuticamente. Estos modelos incluyen, entre otros, la artritis inducida por colágeno en ratón o rata, la artritis inducida por adyuvante en rata y la artritis inducida por anticuerpos de colágeno. Las enfermedades autoinmunes incluyen, entre otras, la esclerosis múltiple, la diabetes mellitus de tipo I, la uveorretinitis, la tiroiditis, la miastenia gravis, las nefropatías por inmunoglobulinas, la miocarditis, la sensibilización de las vías respiratorias (asma), el lupus o la colitis, y también pueden usarse para evaluar el potencial terapéutico de los compuestos proporcionados en la presente. Estos modelos están bien establecidos en la comunidad investigadora y son familiares para los expertos en la técnica (Current Protocols in Immunology, Vol 3., Coligan, J.E. et al, Wiley Press.; Methods in Molecular Biology: Vol. 225, Inflammation Protocols., Winyard, P.G. y Willoughby, D.A., Humana Press, 2003.).

Ejemplo F. Modelos animales para el tratamiento del ojo seco, la uveítis y la conjuntivitis

Los agentes pueden evaluarse en uno o más modelos preclínicos de ojo seco conocidos por los expertos en la técnica incluyendo, entre otros, el modelo de glándula lagrimal de conejo con concanavalina A (ConA), el modelo de ratón con escopolamina (subcutáneo o transdérmico), el modelo de glándula lagrimal de ratón con Botulinum, o cualquiera de una serie de modelos autoinmunes espontáneos de roedores que dan como resultado una disfunción de la glándula ocular (por ejemplo, NOD-SCID, MRL/lpr o NZB/NZW). por ejemplo NOD-SCID, MRL/lpr o NZB/NZW (Barabino et al., Experimental Eye Research 2004, 79, 613-621 y Schrader et al., Developmental Ophthalmology, Karger 2008, 41, 298-312). Los criterios de valoración en estos modelos pueden incluir la histopatología de las glándulas oculares y del ojo (córnea, etc.) y posiblemente la prueba clásica de Schirmer o versiones modificadas de la misma (Barabino et al.) que miden la producción de lágrimas. La actividad puede evaluarse mediante la dosificación a través de múltiples vías de administración (por ejemplo, sistémica o tópica) que pueden comenzar antes o después de que exista enfermedad medible.

Los agentes pueden evaluarse en uno o más modelos preclínicos de uveítis conocidos por los expertos en la técnica. Estos incluyen, pero no se limitan a, modelos de uveítis autoinmune experimental (EAU) y uveítis inducida por endotoxina (EIU). Los experimentos de EAU pueden realizarse en conejo, rata o ratón y pueden implicar inmunización pasiva o activa. Por ejemplo, para sensibilizar a los animales a un inmunógeno relevante puede usarse cualquiera de los antígenos retinianos, tras lo cual puede exponerse ocularmente a los animales al mismo antígeno. El modelo EIU es más agudo e implica la administración local o sistémica de lipopolisacárido en dosis subletales. Los criterios de valoración para los modelos EIU y EAU pueden incluir el examen fundoscópico y la histopatología, entre otros. Estos modelos son revisados por Smith et al. (Immunology and Cell Biology 1998, 76, 497-512).

La actividad se evalúa dosificando a través de múltiples vías de administración (por ejemplo, sistémica o tópica) que pueden comenzar antes o después de que exista enfermedad medible. Algunos modelos enumerados anteriormente también pueden desarrollar escleritis/episcleritis, corioiditis, ciclitis o iritis y, por lo tanto, son útiles para investigar la actividad potencial de los compuestos para el tratamiento terapéutico de estas enfermedades.

Los agentes también pueden evaluarse en uno o más modelos preclínicos de conjuntivitis conocidos por los expertos en la técnica. Estos incluyen, pero no se limitan a, modelos de roedores usando cobayas, ratas o ratones. Los modelos de cobaya incluyen los que usan inmunización activa o pasiva y/o protocolos de exposición inmunitaria con antígenos tales como ovoalbúmina o ambrosia (revisado en Groneberg, D.A., et al., Allergy 2003, 58, 1101-1113). Los modelos de rata y ratón son similares en diseño general a los de cobaya (también revisados por Groneberg). La actividad puede evaluarse dosificando a través de múltiples vías de administración (por ejemplo, sistémica o tópica) que pueden comenzar antes o después de que exista enfermedad medible. Los criterios de valoración de estos estudios pueden incluir, por ejemplo, análisis histológicos, inmunológicos, bioquímicos o moleculares de tejidos oculares como la conjuntiva.

Ejemplo G. Protección *in vivo* del hueso

Los compuestos proporcionados en la presente pueden evaluarse en varios modelos preclínicos de osteopenia, osteoporosis o resorción ósea conocidos por los expertos en la técnica. Por ejemplo, para evaluar la capacidad de los compuestos para afectar a los signos y marcadores de remodelación y/o densidad ósea pueden usarse roedores ovariectomizados (W.S.S. Jee y W. Yao, J Musculoskel. Nueron. Interact., 2001, 1(3), 193-207). Alternativamente, la densidad y la arquitectura óseas pueden evaluarse en roedores de control o tratados con compuestos en modelos de osteopenia inducida por terapia (por ejemplo, glucocorticoides) (Yao, et al. Arthritis and Rheumatism, 2008, 58(6), 3485-3497; y id. 58(11), 1674-1686). Además, los efectos de los compuestos proporcionados en la presente sobre la resorción y densidad óseas pueden evaluarse en los modelos de artritis en roedores mencionados anteriormente (Ejemplo E). Los criterios de valoración para todos estos modelos pueden variar, pero a menudo incluyen evaluaciones histológicas y radiológicas, así como inmunohistología y marcadores bioquímicos apropiados de remodelación ósea.

Ejemplo H. Modelo de ratón transgénico S100A9

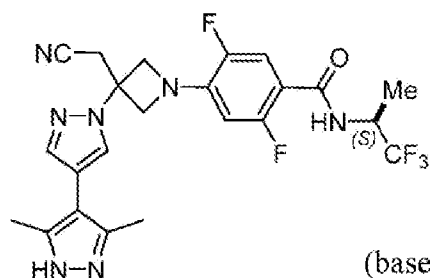
Se ha demostrado con anterioridad que los ratones transgénicos S100A9 muestran una acumulación de MDSC en la médula ósea acompañada del desarrollo de citopenias multilineales progresivas y displasia citológica similar a la de los MDS. Además, la maduración forzada temprana de las MDSC mediante el tratamiento con ácido todo-trans-retinoico o la interrupción activa de la señalización de CD33 mediante la proteína adaptadora (DAP12) portadora del motivo de activación a base de tirosina inmunorreceptora (ITAM) rescató el fenotipo hematológico y mitigó la enfermedad. Este sistema puede ser útil para probar los efectos de la inhibición de JAK1 sobre la enfermedad tipo MDS en un modelo preclínico. J. Clin. Invest., 123(11):4595-4611 (2013). Por consiguiente, se dosifica un inhibidor selectivo de JAK1 por sonda oral. Se monitoriza la capacidad del compuesto para reducir las citopenias y la displasia citológica observadas en los ratones transgénicos S100A9.

REIVINDICACIONES

1. Un proceso de preparación

5

10

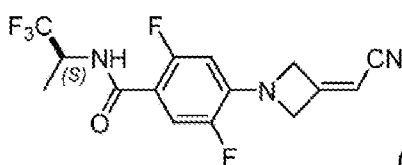


(base libre del Compuesto 1).

15

o una sal del mismo, que comprende hacer reaccionar

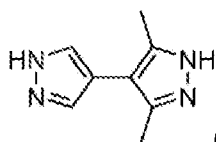
20



(Compuesto 1x)

25 con

30



(Compuesto 2x)

para formar la base libre del Compuesto 1, o una sal del mismo.

35

2. El proceso de la reivindicación 1, en donde la reacción del Compuesto 1x con el Compuesto 2x se lleva a cabo en presencia de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) y un componente solvente orgánico; opcionalmente en donde el componente de solvente orgánico comprende dimetilformamida (DMF).

40

3. El proceso de la reivindicación 1 o 2, en donde:

(a) la reacción del Compuesto 1x con el Compuesto 2x se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente 50° C a aproximadamente 60° C; o

(b) la reacción del Compuesto 1x con el Compuesto 2x se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente 60° C;

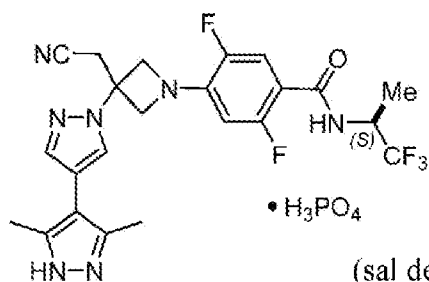
45

en donde el término "aproximadamente" se refiere a más o menos el 10% del valor.

50

4. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde la sal del Compuesto 1 es una sal de ácido fosfórico del Compuesto 1 que se prepara mediante un proceso que comprende hacer reaccionar la base libre del Compuesto 1 con ácido fosfórico para formar

55



(sal de ácido fosfórico del Compuesto 1);

60

opcionalmente, en donde la reacción de la base libre del Compuesto 1 con ácido fosfórico se lleva a cabo en presencia de un componente solvente;

además, opcionalmente, en donde el componente solvente comprende metanol, isopropanol o una mezcla de los

65

mismos.

5. El proceso de la reivindicación 4, en donde:

- 5 (a) la reacción de la base libre del Compuesto 1 con ácido fosfórico se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente 40° C a aproximadamente 70° C;
- (b) la reacción de la base libre del Compuesto 1 con ácido fosfórico se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente 45° C a aproximadamente 55° C; o
- 10 (c) la reacción de la base libre del Compuesto 1 con ácido fosfórico se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente 50° C;

en donde el término "aproximadamente" se refiere a más o menos el 10% del valor.

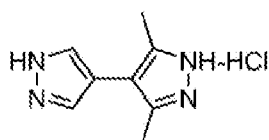
15 6. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 4 o 5, en donde el ácido fosfórico es una solución acuosa de aproximadamente el 85% en peso de ácido fosfórico; en donde el término "aproximadamente" se refiere a más o menos el 10% del valor.

7. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 4 a 6, en donde la reacción de la base libre del Compuesto 1 con ácido fosfórico comprende además añadir un segundo componente solvente a la mezcla de la reacción; opcionalmente, en donde el segundo componente solvente comprende n-heptano.

20

8. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, que comprende además preparar el Compuesto **2x** mediante un proceso que comprende hacer reaccionar

25



(Compuesto **2x** HCl)

30

con una base; opcionalmente, en donde

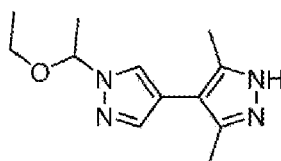
- 35 (a) la base es NaOH; y/o (b) la reacción del Compuesto **2x** HCl con una base se lleva a cabo a una temperatura comprendida de aproximadamente 15° C a aproximadamente 18° C;

en donde el término "aproximadamente" se refiere a más o menos el 10% del valor.

40

9. El proceso de la reivindicación 8, que comprende además preparar el Compuesto **2x** HCl mediante un proceso que comprende hacer reaccionar

45



(Compuesto **2b**)

50

con ácido clorhídrico; opcionalmente en donde:

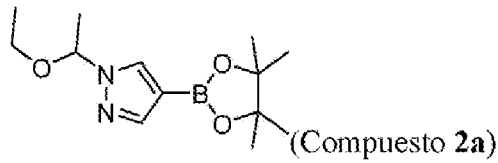
- 55 (a) la reacción del Compuesto 2b con ácido clorhídrico se lleva a cabo en presencia de un componente solvente orgánico; además, opcionalmente en donde el componente solvente orgánico comprende 2-propanol; y/o (b) la reacción del Compuesto 2b con ácido clorhídrico se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente 60° C a aproximadamente 65° C;

en donde el término "aproximadamente" se refiere a más o menos el 10% del valor.

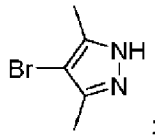
60

10. El proceso de la reivindicación 9, que comprende además preparar el Compuesto 2b mediante un proceso que comprende hacer reaccionar

65



con



opcionalmente en donde la reacción del Compuesto 2a con 4-bromo-3,5-dimetilpirazol se lleva a cabo en presencia de K_2HPO_4 , un componente solvente y un complejo de paladio; además, opcionalmente, en donde:

- 20
- (a) el componente solvente comprende 1-propanol, agua o una mezcla de los mismos; o
 - (b) el complejo de paladio es [1,1'-bis(di-terc-

butilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (Pd-118).

25

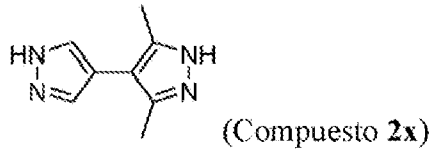
11. El proceso de la reivindicación 10, en donde:

- 30
- (a) la reacción del Compuesto 2a con 4-bromo-3,5-dimetilpirazol se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente 80°C a aproximadamente 100°C; o
 - (b) la reacción del Compuesto 2a con 4-bromo-3,5-dimetilpirazol se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente 90° C;

en donde el término "aproximadamente" se refiere a más o menos el 10% del valor.

35

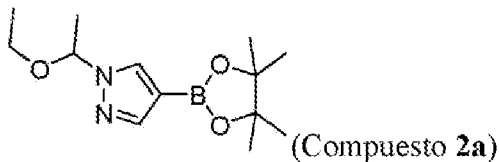
12. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, que comprende además preparar



mediante un proceso que comprende:

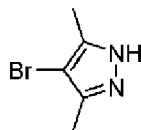
45

hacer reaccionar



con

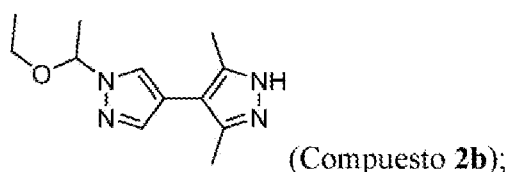
55



para formar

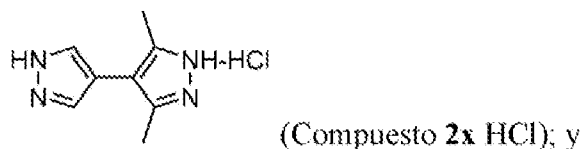
65

5



hacer reaccionar el Compuesto 2b con ácido clorhídrico para formar

10

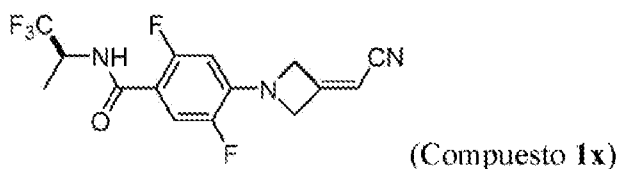


15

hacer reaccionar el Compuesto 2x HCl con una base para formar el Compuesto **2x**.

13. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, que comprende además preparar

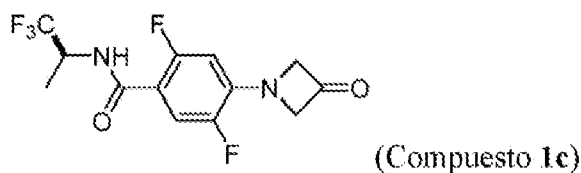
20



25

en donde el Compuesto **1x** se prepara mediante un proceso que comprende hacer reaccionar

30



35

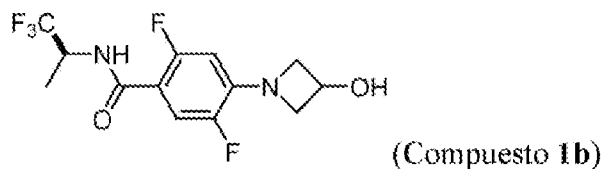
con cianometilfosfonato de dietilo en presencia de una base;

opcionalmente, en donde la reacción del Compuesto **1c** con cianometilfosfonato de dietilo en presencia de una base se lleva a cabo en un componente solvente orgánico; además, opcionalmente, en donde el componente solvente orgánico comprende tetrahidrofurano, etanol o una mezcla de los mismos.

40

14. El proceso de la reivindicación 13, que comprende además preparar el Compuesto **1c**, en donde el Compuesto **1c** se prepara mediante un proceso que comprende hacer reaccionar

45

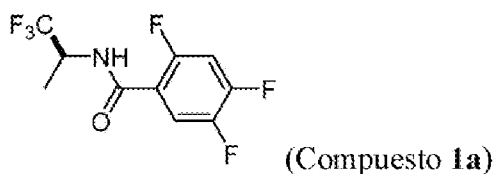


50

con diacetato de yodobenceno y radical libre de 2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxi (TEMPO); opcionalmente, en donde el proceso comprende además preparar el Compuesto **1b**, en donde el Compuesto **1b** se prepara mediante un proceso que comprende hacer reaccionar

55

60



65

con

5

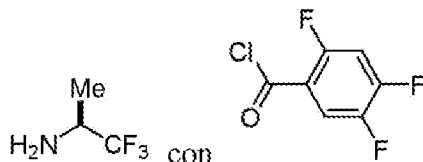


en presencia de DBU;

10

además, opcionalmente, en donde el proceso comprende preparar el Compuesto **1a**, en donde el Compuesto **1a** se prepara mediante un proceso que comprende hacer reaccionar

15

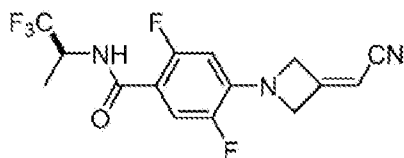


20

en presencia de una base.

15. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, que comprende además preparar

25



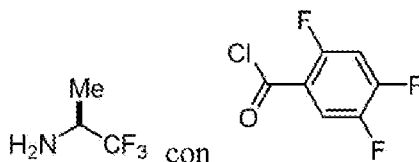
(Compuesto **1x**)

30

mediante un proceso que comprende:

hacer reaccionar

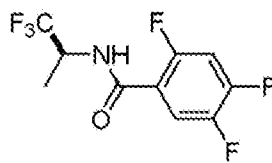
35



40

en presencia de una base para formar

45

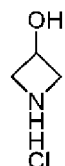


(Compuesto **1a**);

50

hacer reaccionar el Compuesto **1a** con

55

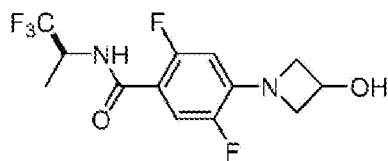


60

en presencia de DBU para formar

65

5

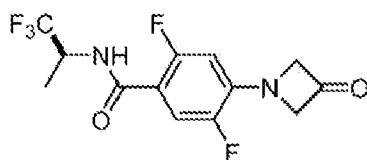


(Compuesto **1b**);

10

hacer reaccionar el Compuesto **1b** con diacetato de yodobenceno y TEMPO para formar

15



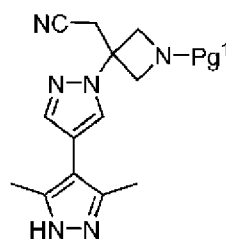
(Compuesto **1c**);

20

y hacer reaccionar el Compuesto **1c** con cianometilfosfonato de dietilo en presencia de una base para formar el Compuesto **1x**.

16. Un proceso para preparar un Compuesto de Fórmula A:

25

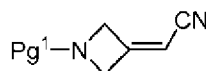


A

35

que comprende hacer reaccionar 3,5-dimetil-1H,1'H-4,4'-bipirazol con un Compuesto de Fórmula B:

40



B

en donde Pg¹ es un grupo protector de amina.

45

17. El proceso de la reivindicación 16, en donde Pg¹ es terc-butoxicarbonilo.

50

18. El proceso de la reivindicación 16 o 17, en donde la reacción se realiza en presencia de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno; opcionalmente en donde:

55

- (a) se usa menos de 1 equivalente del 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno sobre la base de 1 equivalente del compuesto de Fórmula B; o
- (b) se usan de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 0,3 equivalentes del 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno sobre la base de 1 equivalente del compuesto de Fórmula B;

60

en donde el término "aproximadamente" se refiere a más o menos el 10% del valor.

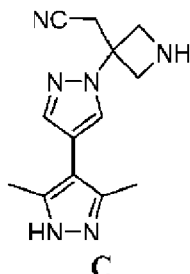
65

19. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 16 a 18, en donde:

- (a) se usan de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 1,1 equivalentes del 3,5-dimetil-1H,1'H-4,4'-bipirazol sobre la base de 1 equivalente del compuesto de Fórmula B;
- (b) la reacción se lleva a cabo aproximadamente a temperatura ambiente; y/o
- (c) la reacción de 3,5-dimetil-1H,1'H-4,4'-bipirazol con el compuesto de Fórmula B se realiza en presencia de un componente solvente; opcionalmente, en donde el componente solvente comprende dimetilsulfóxido o el componente solvente comprende dimetilsulfóxido y cloruro de metileno;

en donde el término "aproximadamente" se refiere a más o menos el 10% del valor.

20. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 16 a 19, que comprende además desproteger el compuesto de Fórmula A para formar un Compuesto de Fórmula C:



o una sal del mismo.

21. El proceso de la reivindicación 19, en donde la desprotección comprende hacer reaccionar el compuesto de Fórmula A en presencia de un haluro de trialkilsililo; opcionalmente, en donde el haluro de trialkilsililo es yoduro de trimetilsililo.

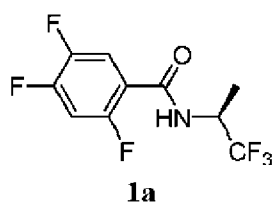
22. El proceso de la reivindicación 21, en donde la desprotección se realiza en presencia de un componente solvente; opcionalmente en donde:

- (a) el componente solvente comprende cloruro de metileno; o
- (b) el componente solvente comprende cloruro de metileno y metanol; opcionalmente, la desprotección se realiza aproximadamente a temperatura ambiente; en donde el término "aproximadamente" se refiere a más o menos el 10% del valor.

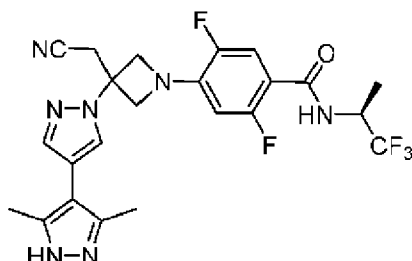
23. El proceso de la reivindicación 21 o 22, en donde el proceso comprende además hacer reaccionar el compuesto de Fórmula C, o una sal del mismo, con una base amina, para formar la forma de base libre del compuesto de Fórmula C; opcionalmente en donde:

- (a) la base amina es trietilamina; y/o
- (b) la reacción del compuesto de Fórmula C, o una sal del mismo, con una base amina se realiza en presencia de un componente solvente; opcionalmente en donde el componente solvente comprende cloruro de metileno.

24. El proceso de la reivindicación 23, que comprende además hacer reaccionar la forma de base libre del compuesto de Fórmula C con el Compuesto 1a:



en presencia de una base y un haluro de metal alcalino para formar el Compuesto 1:

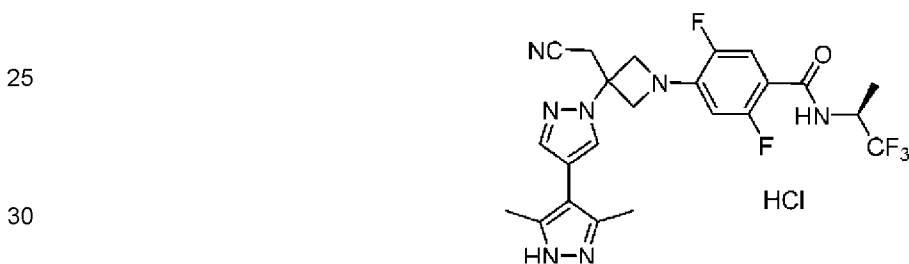


o una sal del mismo; opcionalmente, en donde la base es:

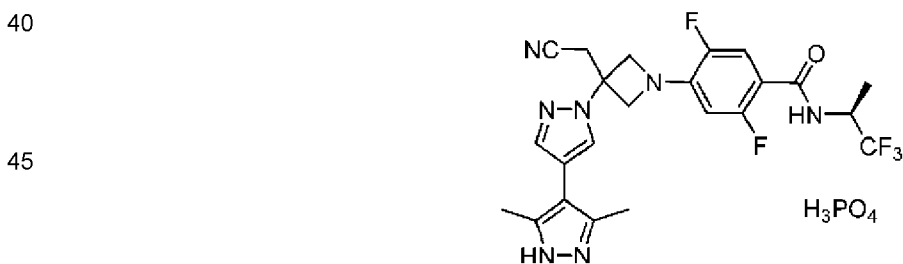
- (a) una base de bicarbonato; o
 (b) bicarbonato sódico;

además, opcionalmente, el haluro de metal alcalino es cloruro de litio.

- 5
 25. El proceso de la reivindicación 24, en donde la reacción se realiza a una temperatura de aproximadamente 80°C a aproximadamente 90°C; en donde el término "aproximadamente" se refiere a más o menos el 10% del valor.
- 10
 26. El proceso de la reivindicación 24 o 25, en donde la reacción de la forma de base libre del compuesto de Fórmula C con el Compuesto 1a se realiza en presencia de un componente solvente; opcionalmente en donde:
- 15
 (a) el componente solvente comprende dimetilsulfóxido; o
 (b) el componente solvente comprende dimetilsulfóxido y acetato de isopropilo.
- 20
 27. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 24 a 26, en donde el proceso comprende además hacer reaccionar el Compuesto 1 con un ácido fuerte para formar una forma de sal del Compuesto 1.
28. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 24 a 26, que comprende además hacer reaccionar el Compuesto 1 con ácido clorhídrico para formar la sal de ácido clorhídrico del Compuesto 1:

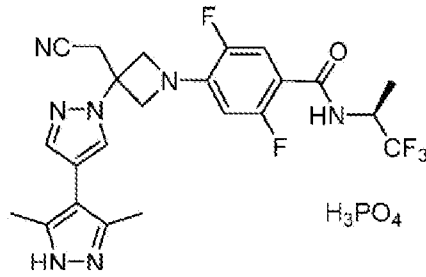


29. El proceso de la reivindicación 28, que comprende además hacer reaccionar la sal de ácido clorhídrico del Compuesto 1 con una base de bicarbonato para formar la forma de base libre del Compuesto 1; opcionalmente en donde la base de bicarbonato es bicarbonato potásico.
30. El proceso de la reivindicación 29, que comprende además hacer reaccionar la forma de base libre del Compuesto 1 con ácido fosfórico para formar la sal de ácido fosfórico del Compuesto 1:



- 50
 opcionalmente, en donde la reacción se realiza aproximadamente a temperatura ambiente; en donde el término "aproximadamente" se refiere a más o menos el 10% del valor.
31. El proceso de la reivindicación 30, en donde la reacción de la forma de base libre del Compuesto 1 con ácido fosfórico se realiza en presencia de un componente solvente; opcionalmente en donde:
- 55
 (a) el componente solvente comprende agua; o
 (b) el componente solvente comprende agua y alcohol isopropílico.
- 60
 32. Un proceso de preparación de la sal de ácido fosfórico del Compuesto 1:

5



10

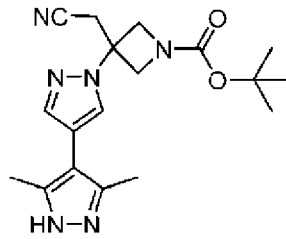
Sal de ácido fosfórico del Compuesto 1

que comprende:

15

hacer reaccionar 3,5-dimetil-1H,1'H-4,4'-bipirazol con 3-(cianometil)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo en presencia de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno para formar el compuesto de Fórmula A-1:

20

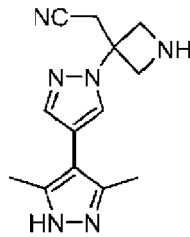


25

A-1;

desproteger el compuesto de Fórmula A-1 para formar el compuesto de Fórmula C-1:

30



35

C-1

40

o una sal del mismo;

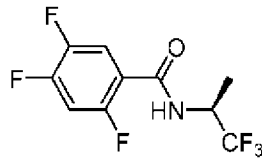
45

hacer reaccionar el compuesto de Fórmula C-1 con trietilamina para formar la forma de base libre del compuesto de Fórmula C-1;

45

hacer reaccionar la forma de base libre del compuesto de Fórmula C-1 con el Compuesto 1a:

50



1a

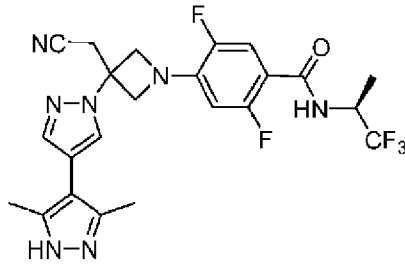
55

en presencia de bicarbonato sódico y cloruro de litio para formar el Compuesto 1:

60

65

5

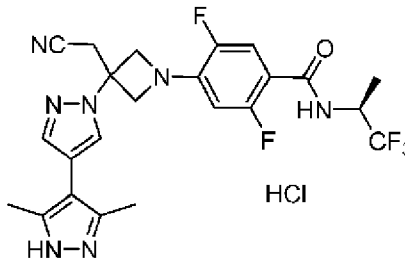


10

hacer reaccionar el Compuesto 1 con ácido clorhídrico para formar la sal de ácido clorhídrico del Compuesto 1;

15

20



25

hacer reaccionar la sal de ácido clorhídrico del Compuesto 1 con bicarbonato potásico para formar la forma de base libre del Compuesto 1; y
hacer reaccionar la forma de base libre del Compuesto 1 con ácido fosfórico para formar la sal de ácido fosfórico del Compuesto 1.

30

33. El proceso de las reivindicaciones 30-32, que comprende además aislar la sal de ácido fosfórico del Compuesto 1; opcionalmente en donde:

35

- (a) la sal de ácido fosfórico del Compuesto 1 se aísla por recristalización;
- (b) la sal de ácido fosfórico del Compuesto 1 se aísla por recristalización a partir de una mezcla de metanol, isopropanol y metilciclohexano.

40

45

50

55

60

65

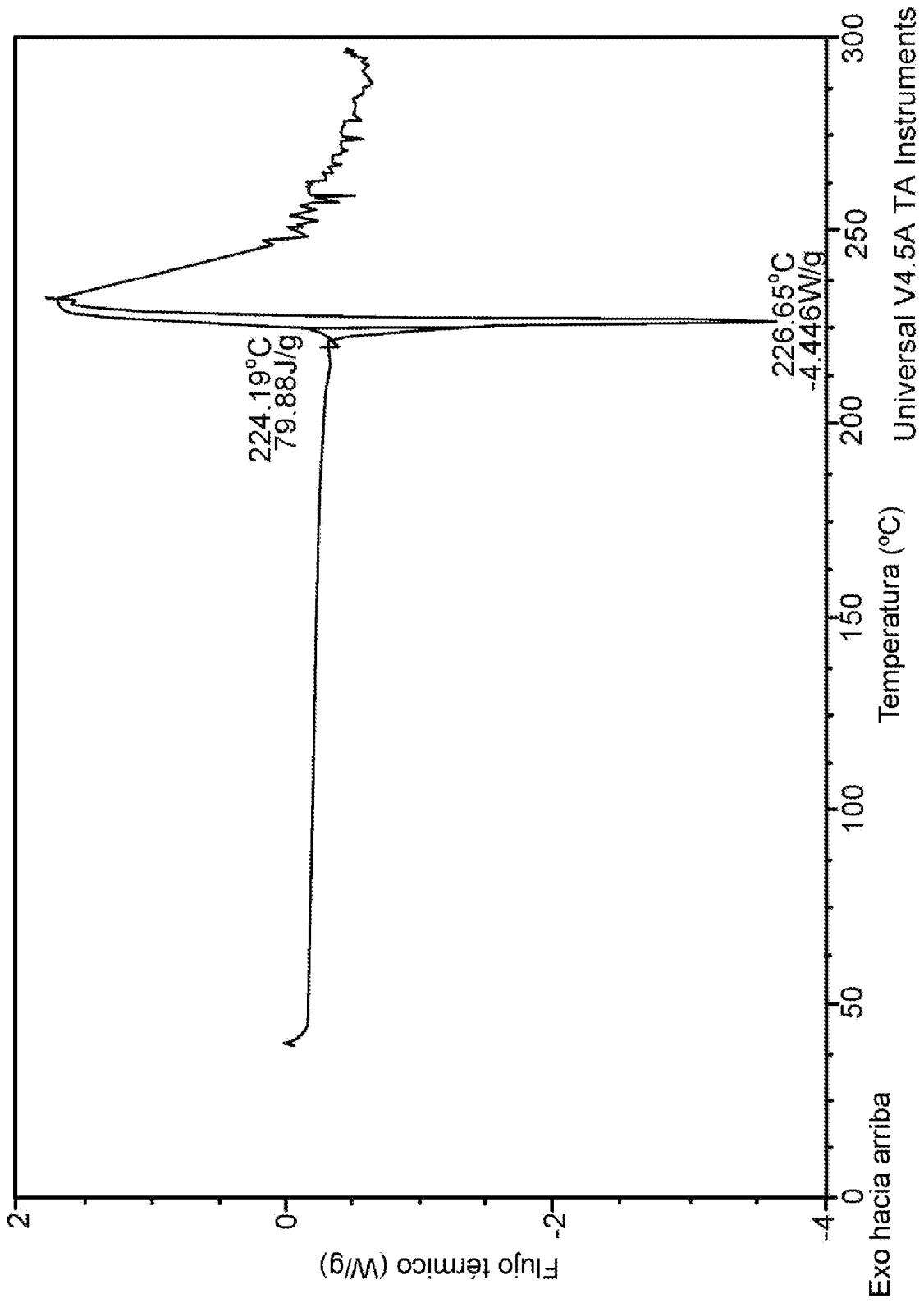


FIG. 1

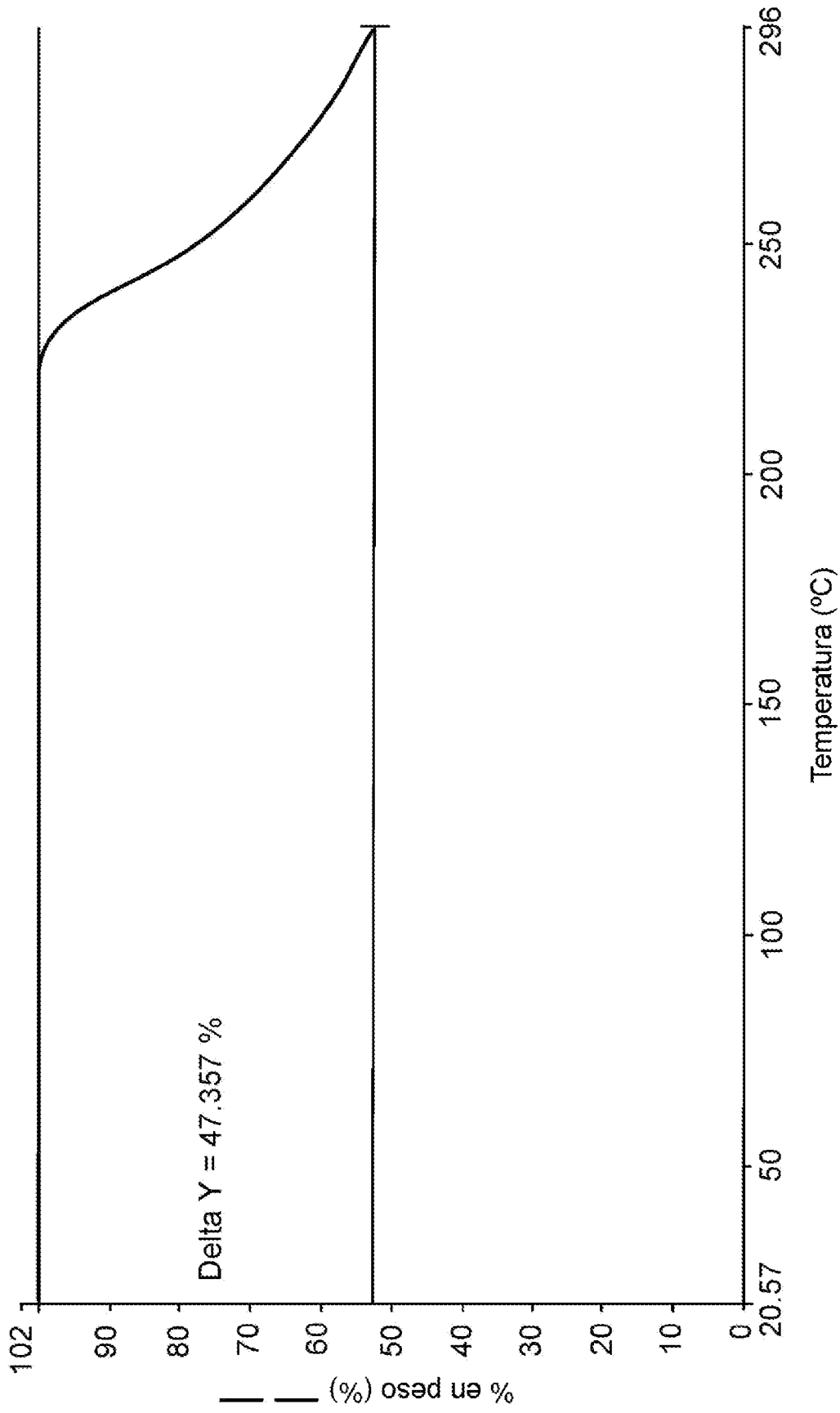
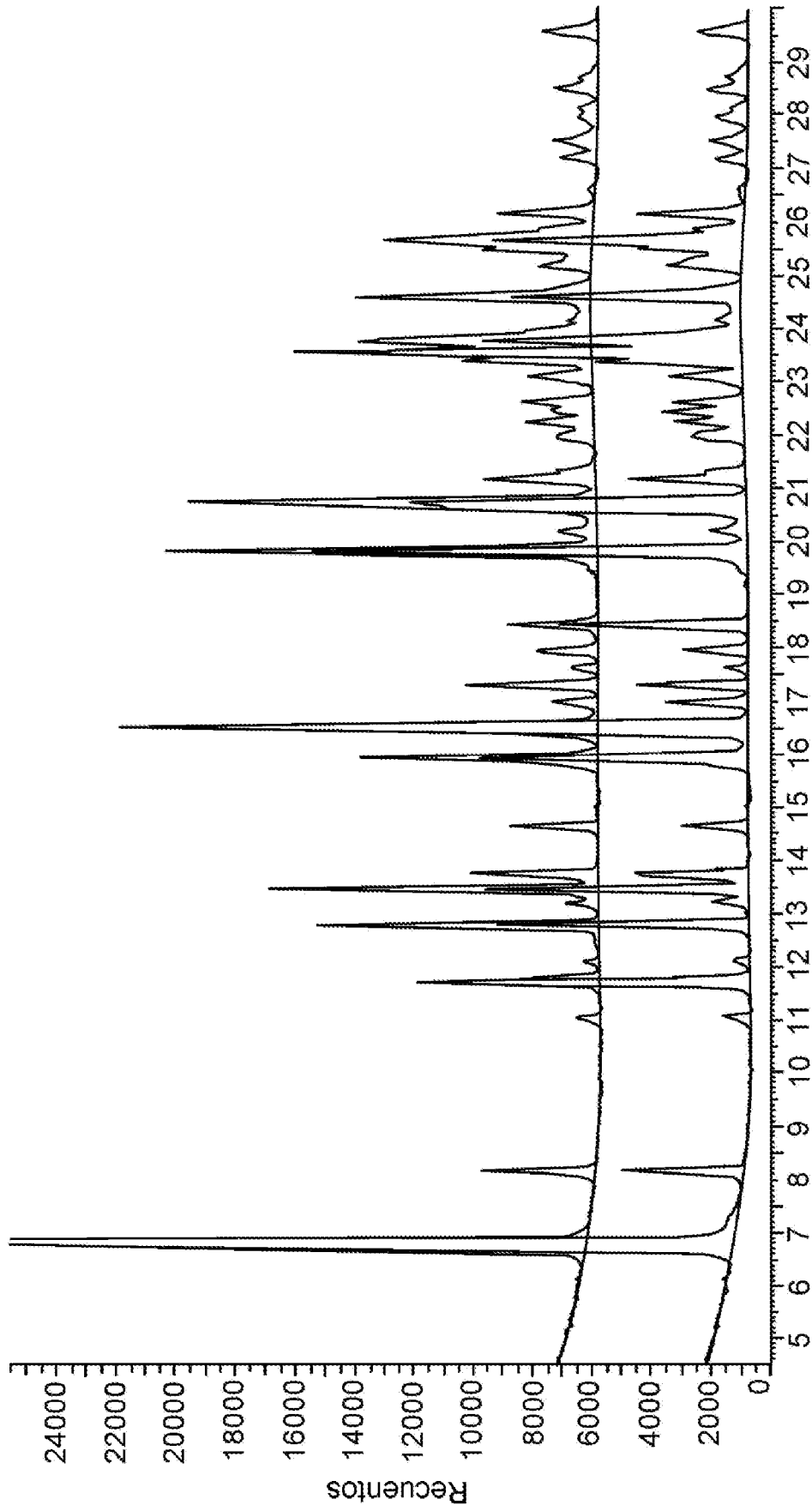


FIG. 2



2Theta (Acoplado Dos Theta/Theta) WL=1.54060

FIG. 3