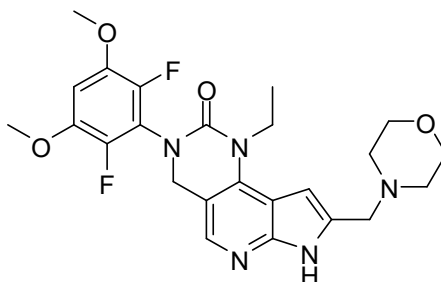


REIVINDICACIONES**SE REIVINDICA LO SIGUIENTE:**

1. Una forma sólida del Compuesto 1 que tiene la fórmula:



Compuesto 1

en donde la forma sólida tiene Forma I cristalina.

2. La forma sólida de la reivindicación 1 que tiene uno o más picos de difracción de rayos X en polvo (XRPD) característicos seleccionados de alrededor de 6,8, alrededor de 12,9, alrededor de 25,4, alrededor de 25,8, alrededor de 26,2 y alrededor de 27,5 2-theta grados.

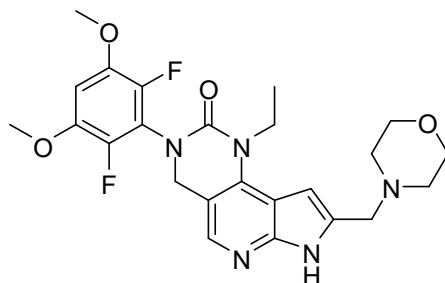
3. La forma sólida de la reivindicación 1 o 2 que tiene un patrón de XRPD con picos característicos tal como se muestra sustancialmente en la Figura 1.

4. La forma sólida de cualquiera de las reivindicaciones 1-3 que tiene al menos un pico endotérmico a una temperatura de alrededor de 276 °C en un termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC).

5. La forma sólida de cualquiera de las reivindicaciones 1-3 que tiene un termograma de DSC sustancialmente tal como se ilustra en la Figura 2.

6. La forma sólida de cualquiera de las reivindicaciones 1-3 que tiene un termograma de análisis termogravimétrico (TGA) sustancialmente tal como se ilustra en la Figura 3.

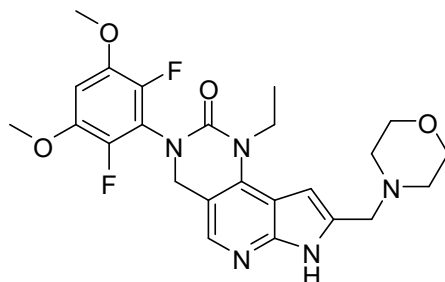
7. Una forma sólida del Compuesto 1 que tiene la fórmula:



Compuesto 1

en donde la forma sólida tiene la Forma II, Forma III, Forma IV, Forma V, Forma VI, Forma VII, Forma VIII, Forma IX, Forma X, Forma XI, Forma XII, Forma XIII, Forma XIV, Forma XV, Forma XVI, Forma XVII, Forma XVIII, Forma XIX, Forma XX, Forma XXI, Forma XXII, Forma XXIII, Forma XXIV, Forma XXV o Forma XXVI cristalina.

8. Una forma sólida del Compuesto 1 que tiene la fórmula:



Compuesto 1

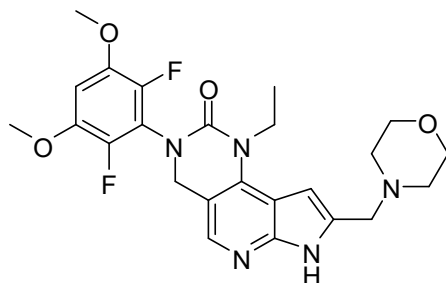
en el que la forma sólida es amorfa.

9. Una composición farmacéutica que comprende una forma sólida de cualquiera de las reivindicaciones 1-8 y un excipiente o portador farmacéuticamente aceptable.

10. Un método para inhibir una enzima FGFR que comprende poner la enzima en contacto con una forma sólida de cualquiera de las reivindicaciones 1-8 o una composición de la reivindicación 9.

11. Un método para tratar el cáncer en un paciente que comprende la administración al paciente que lo necesita de una cantidad terapéuticamente eficaz de una forma sólida de cualquiera de las reivindicaciones 1-8, o una composición de la reivindicación 9.

12. Un proceso para preparar la Forma I del Compuesto 1 que tiene la fórmula



Compuesto 1

que comprende la cristalización del Compuesto 1 a partir de un solvente.

13. El proceso de la reivindicación 12, en donde el solvente es una mezcla de diclorometano y éter metil t-butílico.

14. El proceso de la reivindicación 12, en donde la recristalización comprende a) calentar una solución de Compuesto 1 en el solvente hasta una temperatura elevada durante un primer período de tiempo y b) enfriarla hasta una temperatura reducida durante un segundo período de tiempo.

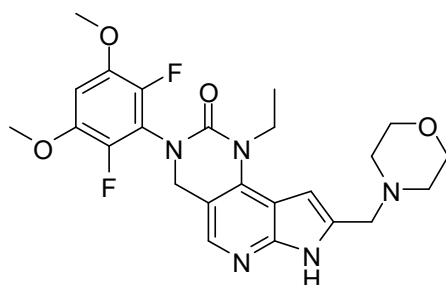
15. El proceso de la reivindicación 14, en donde la temperatura elevada es $\geq 35^{\circ}\text{C}$.

16. El proceso de la reivindicación 14, en donde el primer período de tiempo es mayor de 5 horas.

17. El proceso de la reivindicación 14, en donde la temperatura reducida es alrededor de 23°C .

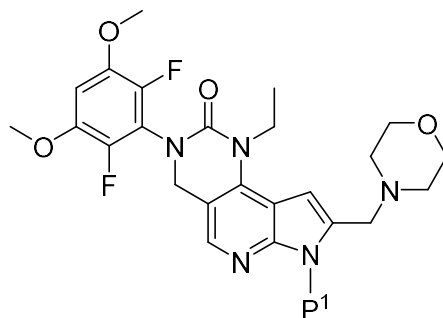
18. El proceso de la reivindicación 14, en donde el segundo período de tiempo es mayor de 10 horas.

19. Un proceso para preparar el Compuesto 1 que tiene la fórmula



Compuesto 1

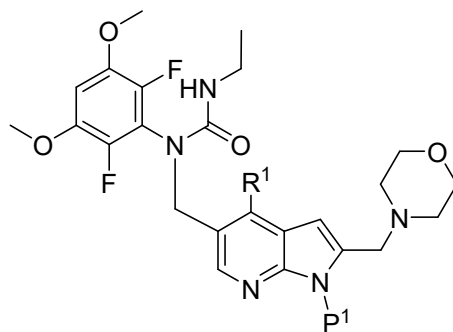
que comprende: a) desproteger el compuesto F8 que tiene la fórmula:



Compuesto F8

con una base para obtener el Compuesto 1, en donde P¹ es un grupo protector amino.

20. El proceso de la reivindicación 19, en donde P¹ del Compuesto F8 es fenilsulfonilo.
21. El proceso de la reivindicación 19 o 20, en donde la base en la etapa a) es NaOH acuoso.
22. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 19-21, en donde la desprotección en la etapa a) se lleva a cabo en un solvente que comprende 1,4-dioxano.
23. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 19-22, en donde el Compuesto F8 se produce mediante un proceso que comprende b) hacer reaccionar el Compuesto F7 que tiene la fórmula:

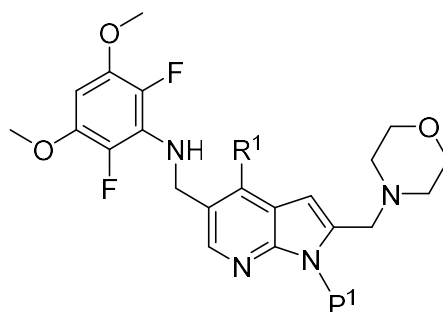


Compuesto F7

con una base, en donde P¹ es un grupo protector amino y R¹ es Cl, Br o I.

24. El proceso de la reivindicación 23, en donde la base en la etapa b) es hexametildisilazida de litio.
25. El proceso de la reivindicación 23 o 24, en donde el compuesto F7 se produce

mediante un proceso que comprende c) hacer reaccionar el Compuesto F6 que tiene la fórmula:



Compuesto F6

en donde P¹ es un grupo protector amino y R¹ es Cl, Br o I;
con isocianato de etilo.

26. El proceso de la reivindicación 25, en donde la reacción en la etapa c) se lleva a cabo en presencia de un ácido.

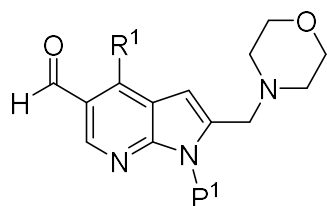
27. El proceso de la reivindicación 26, en donde el ácido en la etapa c) es ácido metanosulfónico.

28. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 25-27 que comprende además la purificación del Compuesto F7.

29. El proceso de la reivindicación 28, en donde la purificación comprende mezclar el compuesto F7 con un primer solvente orgánico a una temperatura elevada para producir una primera mezcla; filtrar la primera mezcla para producir un primer sólido; mezclar el primer sólido con agua para producir una segunda mezcla; filtrar la segunda mezcla para producir un segundo sólido; y mezclar el segundo sólido con un segundo solvente orgánico.

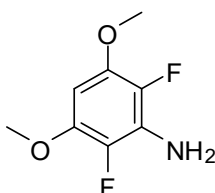
30. El proceso de la reivindicación 29, en donde el primer solvente orgánico comprende acetonitrilo y el segundo solvente orgánico comprende heptano.

31. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 25-30, en donde el compuesto F6 se produce mediante un proceso que comprende d) hacer reaccionar el compuesto F4 que tiene la fórmula:



Compuesto F4

con el compuesto F5 que tiene la fórmula:



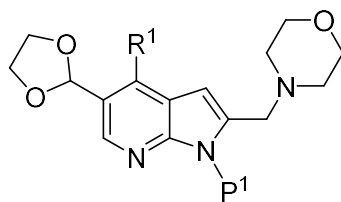
Compuesto F5

en presencia de un ácido de Lewis y un agente reductor, en donde P¹ es un grupo protector amino y R² es Cl, Br o I.

32. El proceso de la reivindicación 31, en donde el ácido de Lewis en la etapa (d) es clorotrimetilsilano.

33. El proceso de la reivindicación 31, en donde el agente reductor en la etapa d) es BH₃-THF.

34. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 31-33, en donde el compuesto F4 se produce mediante un proceso que comprende e) hacer reaccionar el compuesto F3 que tiene la fórmula:

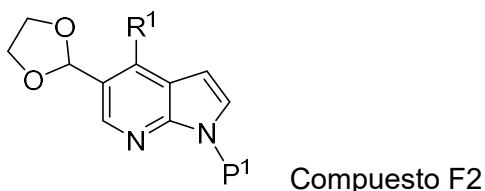


Compuesto F3

con un ácido, en donde P¹ es un grupo protector amino.

35. El proceso de la reivindicación 34, en donde el ácido en la etapa e) es HCl.

36. El proceso de la reivindicación 34 o 35, en donde el compuesto F3 se prepara mediante un proceso que comprende f) hacer reaccionar el compuesto F2 que tiene la fórmula:



con N-formilmorfolino en presencia de una base para formar una mezcla; y poner la mezcla en contacto con morfolino y un ácido en presencia de un agente reductor.

37. El proceso de la reivindicación 36, en donde la base en la etapa f) es diisopropilamida de litio.

38. El proceso de la reivindicación 36 o 37, en donde el ácido en la etapa f) es ácido acético.

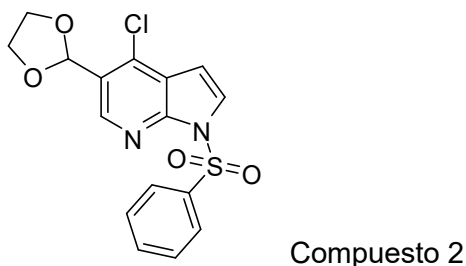
39. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 36-38, en donde el agente reductor en la etapa f) es triacetoxiborohidruro de sodio.

40. El proceso cualquiera de las reivindicaciones 19-39, en donde P¹ del Compuesto F2 es bencenosulfonilo.

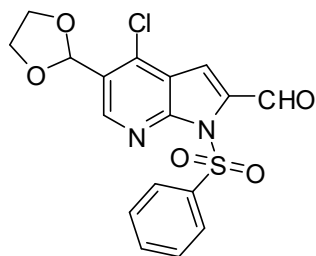
41. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 19-40, en donde R¹ es Cl.

42. Un proceso para la preparación del Compuesto 1 que comprende:

a) poner el Compuesto 2 que tiene la fórmula:

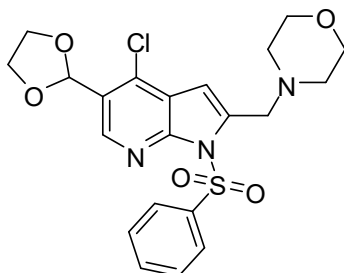


en contacto con N-formilmorfolino en presencia de una base para formar el Compuesto 2a que tiene la fórmula:



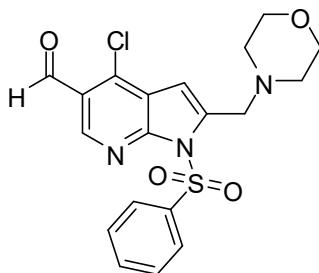
Compuesto 2a;

b) hacer reaccionar el Compuesto 2a con morfolino en presencia de un ácido y un agente reductor para formar el Compuesto 3 que tiene la fórmula:



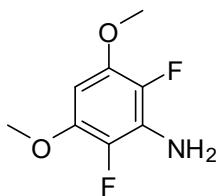
Compuesto 3;

c) convertir el Compuesto 3 en el Compuesto 4 que tiene la fórmula:



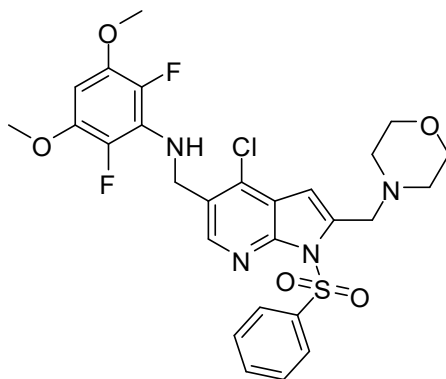
Compuesto 4;

d) hacer reaccionar el Compuesto 4 con el Compuesto 5 que tiene la fórmula:



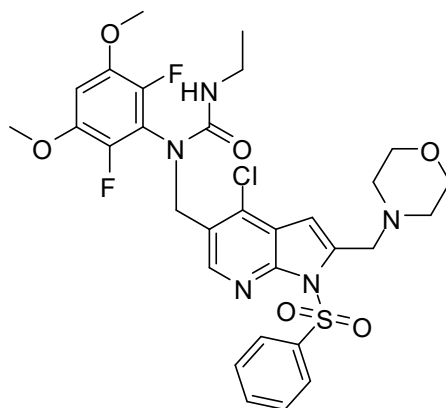
Compuesto 5

en presencia de un ácido de Lewis y un agente reductor para formar el Compuesto 6 que tiene la fórmula:



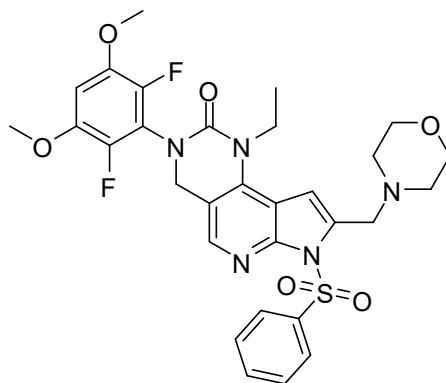
Compuesto 6;

e) hacer reaccionar el Compuesto 6 con isocianato de etilo para formar el Compuesto 7 que tiene la fórmula:



Compuesto 7

f) poner el Compuesto 7 en contacto con una base para formar el Compuesto 8 que tiene la fórmula:



Compuesto 8

y,

g) poner el Compuesto 8 en contacto con una base.

43. El proceso de la reivindicación 42 que comprende además la recristalización del Compuesto 1 en un solvente para producir la Forma I del Compuesto 1.

44. El proceso de la reivindicación 42 o 43, en donde la base en la etapa a) es diisopropilamida de litio.

45. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 42-44, en donde el ácido en la etapa b) es ácido acético y el agente reductor es triacetoxiborohidruro de sodio.

46. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 42-45, en donde la conversión en la etapa c) se lleva a cabo en presencia de un ácido clorhídrico acuoso.

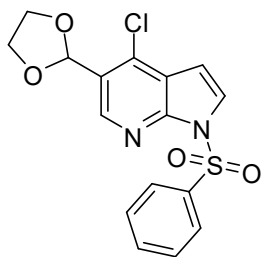
47. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 42-46, en donde en la etapa d) el ácido de Lewis es clorotrimetilsilano y el agente reductor es $\text{BH}_3\text{-THF}$.

48. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 42-47, en donde la reacción en la etapa e) comprende además la purificación del Compuesto 7.

49. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 42-48, en donde la base en la etapa f) es hexametildisilazida de litio.

50. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 42-49, en donde la base en la etapa g) es NaOH.

51. Un proceso para preparar el Compuesto 2 que tiene la fórmula:



Compuesto 2

que comprende:

a) poner 1H-pirrolo[2,3-b]piridina en contacto con un agente de oxidación para formar 7-óxido de 1H-pirrolo[2,3-b]piridina;

b) hacer reaccionar 7-óxido de 1H-pirrolo[2,3-b]piridina con un agente de cloración para formar 4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina;

c) hacer reaccionar 4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina con cloruro de triisopropilsililo para formar 4-cloro-1-(triisopropilsilil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina;

d) hacer reaccionar 4-cloro-1-(triisopropilsilil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina con N,N-dimetilformamida en presencia de una base para formar 4-cloro-1H-pirrol [2, 3-b] piridina-5-carbaldehído;

e) hacer reaccionar 4-cloro-1H-pirrol [2, 3-b] piridina-5-carbaldehído con cloruro de bencenosulfonilo en presencia de una base para formar 4-cloro-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol [2,3-b] piridina-5-carbaldehído; y

f) hacer reaccionar 4-cloro-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol [2,3-b] piridina-5-carbaldehído con etilenglicol en presencia de un ácido para producir el Compuesto 2.

52. El proceso de la reivindicación 51, en donde el agente de oxidación en la etapa a) es ácido m-cloroperoxibezoico.

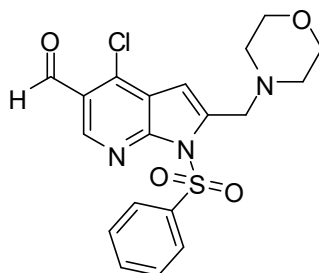
53. El proceso de la reivindicación 51 o 52, en donde el agente de cloración en la etapa b) es cloruro de metanosulfonilo.

54. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 51-53, en donde la base en la etapa d) es s-BuLi.

55. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 51-54, en donde la base en la etapa e) es carbonato de cesio.

56. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 51-55, en donde el ácido en la etapa f) es ácido p-toluenosulfónico.

57. Un proceso para preparar el Compuesto 4 que tiene la fórmula:



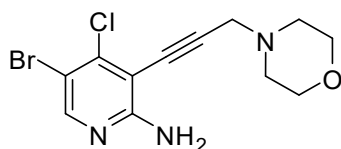
Compuesto 4

que comprende:

a) poner 2-amino-4-cloropiridina en contacto con un agente de bromación para formar 5-bromo-4-cloropiridin-2-amina;

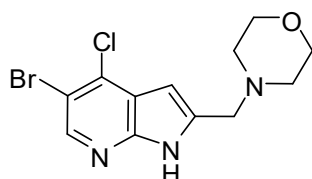
b) poner 5-bromo-4-cloropiridin-2-amina en contacto con un agente de yodación para formar 5-bromo-4-cloro-3-yodopiridin-2-amina;

c) hacer reaccionar 5-bromo-4-cloro-3-yodopiridin-2-amina con 4-(prop-2-ynil)morfolino en presencia de un catalizador para formar el Compuesto 9 que tiene la fórmula:



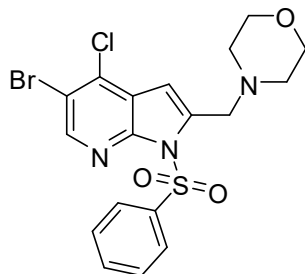
Compuesto 9

d) hacer reaccionar el Compuesto 9 con una base para formar el Compuesto 10 que tiene la fórmula:



Compuesto 10

e) hacer reaccionar el compuesto 10 con cloruro de bencenosulfonilo en presencia de una base para formar el compuesto 11 que tiene la fórmula:



Compuesto 11

f) poner el compuesto 11 en contacto con un agente haluro de alquilmagnesio para formar una mezcla y agregar N,N-dimetilformamida a la mezcla para producir el Compuesto 4.

58. El proceso de la reivindicación 57, en donde el agente de bromación en la etapa a) es N-bromosuccinimida.

59. El proceso de la reivindicación 57 o 58, en donde el agente de yodación en la etapa b) es yodo.

60. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 57-59, en donde la etapa b) se lleva a cabo en presencia de ácido sulfúrico y ácido periódico.

61. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 57-60, en donde el catalizador en la

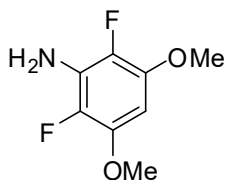
etapa c) es una combinación de CuI y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$.

62. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 57-61, en donde la base en la etapa d) es KO^tBu .

63. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 57-62, en donde la base en la etapa e) es NaH .

64. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 57-63, en donde el haluro de alquilmagnesio en la etapa f) es cloruro de isopropilmagnesio.

65. Un proceso para preparar el Compuesto 5 que tiene la fórmula:



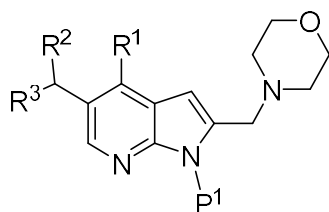
Compuesto 5

que comprende:

- a) poner ácido pentafluorobenzoico en contacto con un alcohol de alquilo en presencia de un ácido para formar pentafluorobenzoato de metilo;
- b) hacer reaccionar pentafluorobenzoato con bencilamina en presencia de la base para formar metil-4-(bencilamino)-2,3,5,6-tetrafluorobenzoato;
- c) poner metil-4-(bencilamino)-2,3,5,6-tetrafluorobenzoato en contacto con metóxido de sodio para formar una mezcla; agregar agua a la mezcla para generar ácido 4-(bencilamino)-3,5-difluoro-2,6-dimetoxibenzoico;
- d) calentar ácido 4-(bencilamino)-3,5-difluoro-2,6-dimetoxibenzoico para generar N-bencil-2,6-difluoro-3,5-dimetoxianilina; y
- e) hacer reaccionar N-bencil-2,6-difluoro-3,5-dimetoxianilina con formiato de amonio en presencia de paladio sobre carbono para formar el Compuesto 5.

66. El proceso de la reivindicación 65, en donde el alcohol de alquilo en la etapa a) es metanol, y la base en la etapa b) es N,N-diisopropilamina.

67. Un compuesto de Fórmula F1:



F1

o una sal de este, en donde:

P¹ es un grupo protector amino;

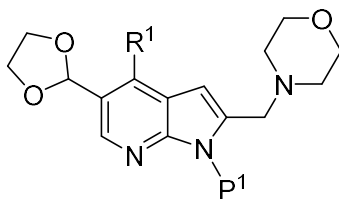
R¹ es Cl, Br o I;

cada R² y R³ es independientemente alcoxi C₁₋₆; o

R² y R³ tomados en conjunto con el átomo de carbono al que se encuentran unidos forman 1,3-dioxolan-2-ilo o 1,3-dioxan-2-ilo; o

R² y R³ tomados en conjunto forman oxo.

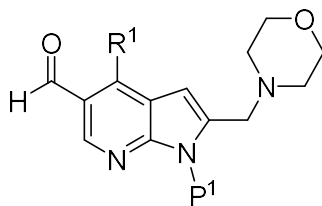
68. El compuesto de la reivindicación 67 que tiene la Fórmula F3:



F3

o una sal de este.

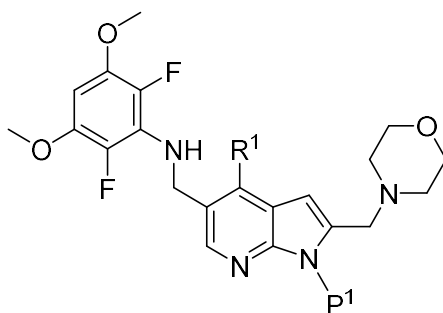
69. El compuesto de la reivindicación 67 que tiene la Fórmula F4:



F4

o una sal de este.

70. Un compuesto que tiene la Fórmula F6:



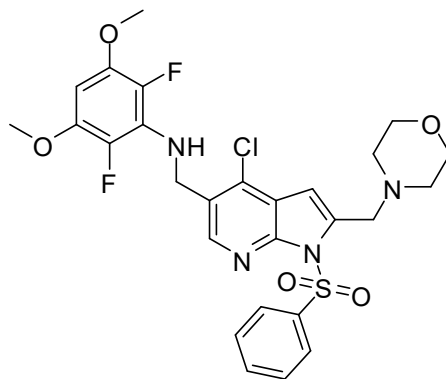
F6

o una sal de este, en donde:

P¹ es un grupo protector amino;

R¹ es Cl, Br o I.

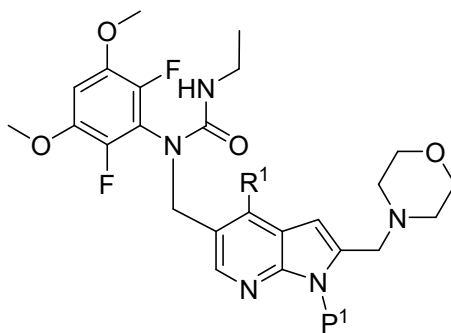
71. El compuesto de la reivindicación 70, que posee la fórmula:



Compuesto 6

o una sal de este.

72. Un compuesto que tiene la Fórmula F7:



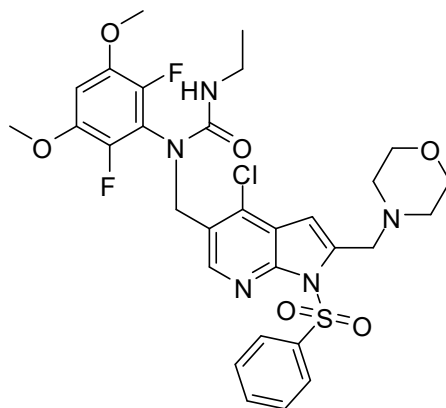
F7

o una sal de este, en donde:

P¹ es un grupo protector amino;

R¹ es Cl, Br o I.

73. El compuesto de la reivindicación 72, que posee la fórmula:

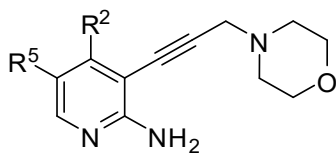


Compuesto 7

o una sal de este.

74. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 67-70 y 72, o una sal de este, en donde R^1 es Cl.

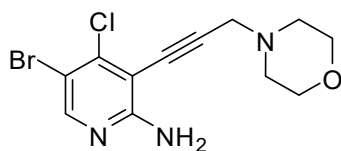
75. Un compuesto de Fórmula F9:



F9

o una sal de este, en donde cada R^2 y R^5 es independientemente Br, Cl o I.

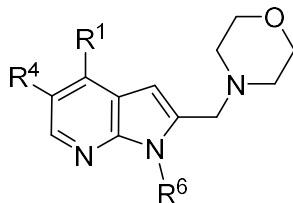
76. El compuesto de la reivindicación 75, que posee la fórmula:



Compuesto 9

o una sal de este.

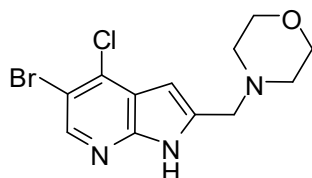
77. Un compuesto de Fórmula F10:



F10

o una sal de este, en donde cada R^1 y R^4 es independientemente Br, Cl o I; y R^6 es H o bencenosulfonilo.

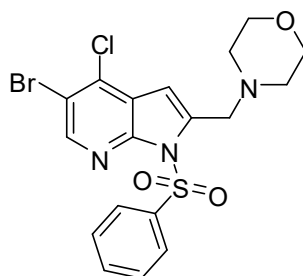
78. El compuesto de la reivindicación 77, que posee la fórmula:



Compuesto 10

o una sal de este.

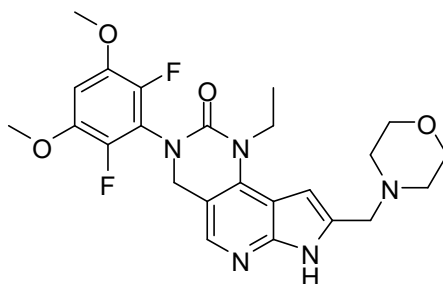
79. El compuesto de la reivindicación 77, que posee la fórmula:



Compuesto 11

o una sal de este.

80. Un método para tratar colangiocarcinoma en un paciente que lo necesita que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de Compuesto 1 que tiene la fórmula:



Compuesto 1.

81. El método de la reivindicación 80, en donde el colangiocarcinoma es avanzado o colangiocarcinoma metastásico.
82. El método de la reivindicación 80, en donde el colangiocarcinoma es inoperable quirúrgicamente.
83. El método de la reivindicación 80, en donde el colangiocarcinoma es intrahepático.

84. El método de la reivindicación 80, en donde el colangiocarcinoma es extrahepático.
85. El método de la reivindicación 80, en donde el colangiocarcinoma es hiliar o perihiliar.
86. El método de la reivindicación 80, en donde el colangiocarcinoma es extrahepático distal.
87. El método de cualquiera de las reivindicaciones 80-86, en donde el colangiocarcinoma se caracteriza por tumores alterados genéticamente con FGF/FGFR.
88. El método de la reivindicación 87, en donde el tumor presenta translocaciones de FGFR2.
89. El método de la reivindicación 88, en donde la translocación de FGFR2 se selecciona del grupo que consiste en FGFR2-BICC1, FGFR2-AHCYL1, FGFR2-MACF1, reconfiguración de intrón 17 de FGFR2.
90. El método de la reivindicación 87, en donde el tumor presenta alteraciones de FGF/FGFR distintas a las translocaciones de FGFR2.
91. El método de cualquiera de las reivindicaciones 80-86, en donde el colangiocarcinoma no presenta tumores alterados genéticamente con FGF/FGFR.
92. El método de cualquiera de las reivindicaciones 80-91, en donde el paciente no ha cumplido con al menos un tratamiento previo.
93. El método de la reivindicación 92, en donde el tratamiento previo es cirugía o radioterapia.
94. El método de cualquiera de las reivindicaciones 80-93, en donde el paciente tiene un historial de hepatitis.
95. El método de la reivindicación 94, en donde la hepatitis es hepatitis C o hepatitis B

crónica.

96. El método de cualquiera de las reivindicaciones 80-95, en donde el Compuesto 1 se administra por vía oral.

97. El método de cualquiera de las reivindicaciones 80-96, en donde el Compuesto 1 se administra una vez por día.

98. El método de cualquiera de las reivindicaciones 80-96, en donde el Compuesto 1 se administra en una dosis diaria de alrededor de 5 mg a alrededor de 20 mg.

99. El método de cualquiera de las reivindicaciones 80-96, en donde el Compuesto 1 se administra en una dosis diaria de alrededor de 10 mg a alrededor de 15 mg.

100. El método de cualquiera de las reivindicaciones 80-96, en donde el Compuesto 1 se administra en una dosis diaria de alrededor de 13,5 mg.

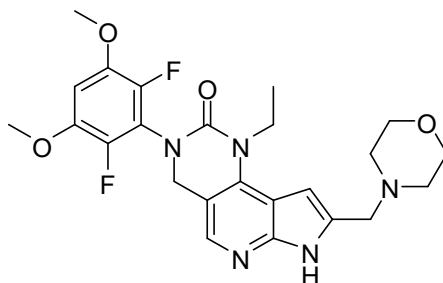
101. El método de cualquiera de las reivindicaciones 80-100, en donde el Compuesto 1 se administra como un comprimido.

102. El método de la reivindicación 101, en donde el comprimido comprende alrededor de 1 mg a alrededor de 10 mg del Compuesto 1.

103. El método de la reivindicación 101, en donde el comprimido comprende alrededor de 1 mg a alrededor de 5 mg del Compuesto 1.

104. El método de la reivindicación 101, en donde el comprimido comprende alrededor de 2 mg o alrededor de 4,5 mg del Compuesto 1.

105. Un método para tratar neoplasias mieloides/linfoides en un paciente que lo necesita que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de Compuesto 1 que tiene la fórmula:



Compuesto 1.

106. El método de la reivindicación 105, en donde las neoplasias mieloides/linfoides es síndrome mieloproliferativo 8p11.

107. El método de la reivindicación 105, en donde la neoplasia mieloide/linfoide se asocia a eosinofilia.

108. El método de la reivindicación 105, en donde la neoplasia mieloide/linfoide presenta una translocación de 8p11.

109. El método de la reivindicación 108, en donde la translocación de 8p11 está asociado con la activación de FGFR1.

110. El método de cualquiera de las reivindicaciones 105-109, en donde el Compuesto 1 se administra por vía oral.

111. El método de cualquiera de las reivindicaciones 105-110, en donde el Compuesto 1 se administra una vez por día.

112. El método de cualquiera de las reivindicaciones 105-111, en donde el Compuesto 1 se administra en una dosis diaria de alrededor de 5 mg a alrededor de 20 mg.

113. El método de cualquiera de las reivindicaciones 105-111, en donde el Compuesto 1 se administra en una dosis diaria de alrededor de 10 mg a alrededor de 15 mg.

114. El método de cualquiera de las reivindicaciones 105-111, en donde el Compuesto 1 se administra en una dosis diaria de alrededor de 13,5 mg.

115. El método de cualquiera de las reivindicaciones 105-114, en donde el Compuesto 1 se administra como un comprimido.

116. El método de la reivindicación 115, en donde el comprimido comprende alrededor de 1 mg a alrededor de 10 mg del Compuesto 1.

117. El método de la reivindicación 115, en donde el comprimido comprende alrededor de 1 mg a alrededor de 5 mg del Compuesto 1.

118. El método de la reivindicación 115, en donde el comprimido comprende alrededor de 2 mg o alrededor de 4,5 mg del Compuesto 1.

119. Un método para aumentar la supervivencia o supervivencia sin evolución en un paciente que tiene colangiocarcinoma, en donde el colangiocarcinoma se caracteriza por una fusión de FGFR2, que comprende la administración de Compuesto 1 al paciente.