(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 548 036**

(51) Int. Cl.:

C07D 413/14 (2006.01)
A61K 31/422 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.09.2011 E 11755311 (5)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.07.2015 EP 2614058**

(54) Título: **Polimorfos y sales de N-[5-[4-(5-{[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil}-1,3-oxazol-2-il)-1H-indazol-6-il]-2-(metiloxi)-3-piridinil]metanosulfonamida**

(30) Prioridad:

08.09.2010 US 380748 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
13.10.2015

(73) Titular/es:

GLAXOSMITHKLINE INTELLECTUAL PROPERTY DEVELOPMENT LIMITED (100.0%)
980 Great West Road
Brentford, Middlesex TW8 9GS, GB

(72) Inventor/es:

HAMBLIN, JULIE NICOLE;
JONES, PAUL SPENCER;
KEELING, SUZANNE ELAINE;
LE, JOELLE;
MITCHELL, CHARLOTTE JANE;
PARR, NIGEL JAMES y
WILLACY, ROBERT DAVID

(74) Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 548 036 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

Polimorfos y sales de N-[5-[4-(5-{[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil}-1,3-oxazol-2-il)-1H-indazol-6-il]-2-(metiloxi)-3-piridinil]metanosulfonamida

Campo de la invención

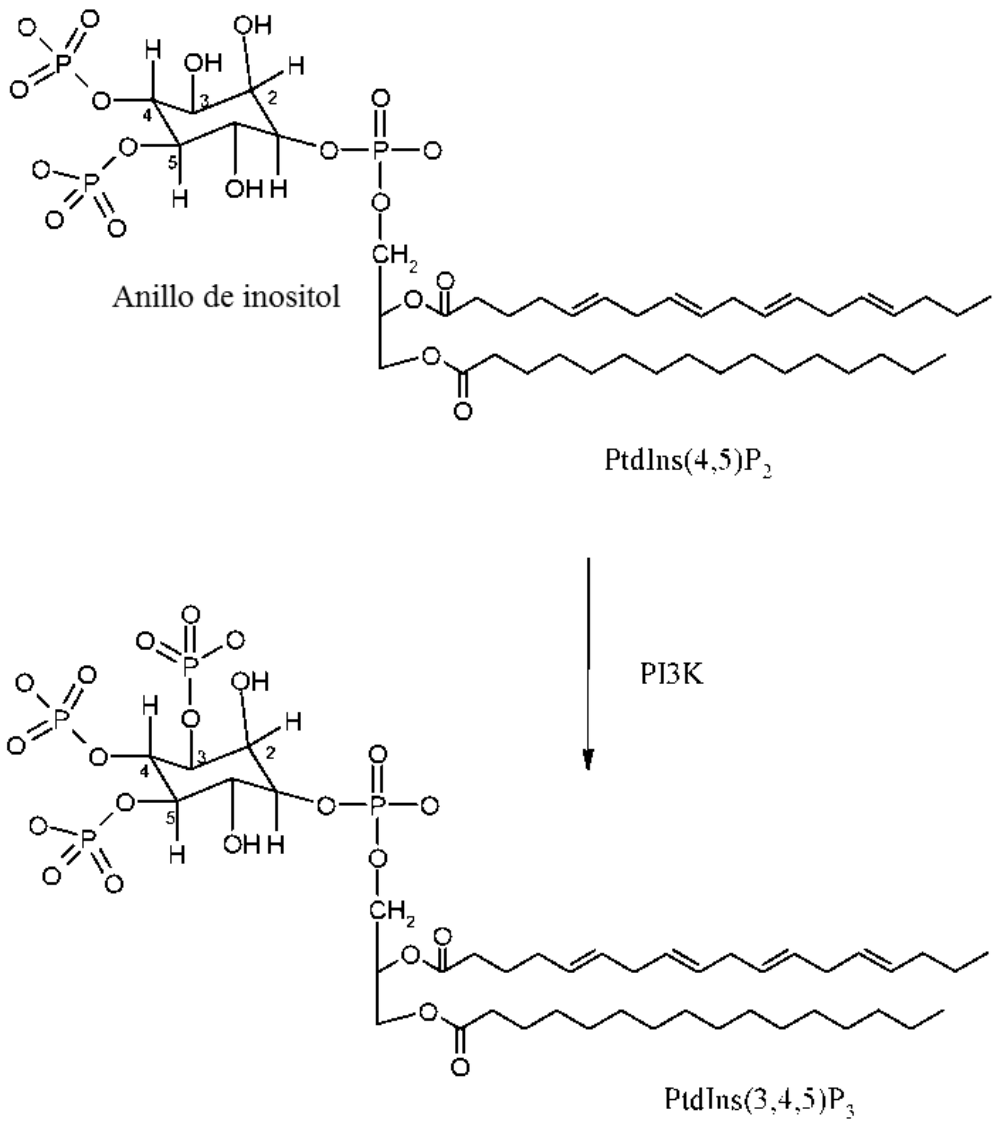
La presente invención se refiere a nuevos polimorfos y sales de un compuesto que es un inhibidor de la actividad cinasa, más específicamente de un compuesto que es un inhibidor de la actividad o función de la isoforma delta de la 3'OH fosfoinosítido cinasa (en lo sucesivo PI3K6), a procedimientos para su preparación, a composiciones farmacéuticas que los comprenden y a su uso en el tratamiento de diversos trastornos.

Antecedentes de la invención

Las membranas celulares representan una gran reserva de segundos mensajeros que pueden alistarse en una variedad de vías de transducción de señales. En relación a la función y regulación de las enzimas efectoras en las vías de señalización de los fosfolípidos, las cinasas PI3 de clase I (por ejemplo, la PI3Kδ) generan segundos mensajeros a partir del conjunto de los fosfolípidos de la membrana. Las PI3K de clase I convierten el fosfolípido de membrana $PI(4,5)P_2$ en $PI(3,4,5)P_3$,que funciona como un segundo mensajero. El PI y el PI(4)P también son sustratos de la PI3K y pueden fosforilarse y convertirse en PI3P y $PI(3,4)P_2$, respectivamente. Además, estos fosfoinosítidos pueden convertirse en otros fosfoinosítidos mediante fosfatasas 5'específicas y 3'-específicas. Así, la actividad enzimática de la PI3K da como resultado, ya sea directa o indirectamente, la generación de dos subtipos de 3'-fosfoinosítido que funcionan como segundos mensajeros en las vías de transducción de señales intracelulares (*Trends Biochem. Sci.* 22 (7) págs. 267-72 (1997) por Vanhaesebroeck y col.; *Chem. Rev.* 101 (8) págs. 2365-80 (2001) por Leslie y col.; *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* 17, págs. 615-75 (2001) de Katso y col.; y *Cell. Mol. Life Sci.* 59 (5) págs. 761-79 (2002) de Toker). Hasta la fecha, se han identificado ocho PI3K de mamíferos, divididas en tres clases principales (I, II y III) según su homología de secuencia, estructura, compañeros de unión, modo de activación y preferencia de sustrato. *In vitro,* las PI3K de clase I pueden fosforilar al fosfatidilinositol (PI), fosfatidilinositol-4-fosfato (PI4P) y fosfatidilinositol-4,5-bifosfato ($PI(4,5)P_2$) para producir fosfatidilinositol-3-fosfato (PI3P), fosfatidilinositol-3,4-bisfosfato ($PI(3,4)P_2$,y fosfatidilinositol-3,4,5-trifosfato ($PI(3,4,5)P_3$,respectivamente. Las PI3K de clase II pueden fosforilar al PI y al PI4P. Las PI3K de clase III puede fosforilar solamente al PI (Vanhaesebroeck y col. (1997), citado anteriormente; Vanhaesebroeck y col. *Exp. Cell. Res.* 253 (1) págs. 239-54 (1999); y Leslie y col (2001),citado anteriormente).

La PI3K de clase I es un heterodímero que consiste en una subunidad catalítica p110 y una subunidad reguladora, y la familia se divide además en las enzimas de clase Ia y de clase Ib según sus compañeros reguladores y mecanismo de regulación. Las enzimas de clase Ia consisten en tres subunidades catalíticas distintas (p110α, p110β y p110δ) que se dimerizan con cinco subunidades reguladoras distintas (p85α, p55α, p50α, p85β y p55γ), siendo todas las subunidades catalíticas capaces de interactuar con todas las subunidades reguladoras para formar una variedad de heterodímeros. Las PI3K de clase Ia generalmente se activan en respuesta a la estimulación de las tirosina cinasas receptoras por el factor de crecimiento, a través de la interacción de los dominios SH2 de la subunidad reguladora con restos fosfo-tirosina específicos de las proteínas receptoras o adaptadoras activadas tales como el IRS-1. Las GTPasas pequeñas (ras, como un ejemplo) también están involucradas en la activación de la PI3K en conjunción con la activación de la tirosina cinasa receptora. Tanto la p110α como la p110β se expresan constitutivamente en todos los tipos celulares, mientras que la expresión de la p110δ está más restringido a poblaciones de leucocitos y algunas células epiteliales. En contraste, la única enzima de clase Ib consiste en una subunidad catalítica p110γ que interactúa con una subunidad reguladora p101. Además, la enzima de clase Ib se activa en respuesta a sistemas de receptor acoplado a proteína G sistemas (GPCR) y su expresión parece estar limitada a los leucocitos.

Esquema A: Conversión de $PI(4,5)P_2$ en $PI(3,4,5)P_3$

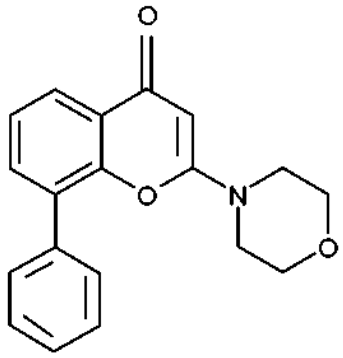


Como se ilustra en el esquema A anterior, las fosfoinosítido 3-cinasas (PI3K) fosforilan el hidroxilo del tercer carbono del anillo de inositol. La fosforilación de fosfoinosítidos para generar $PtdIns(3,4,5)P_3$, $PtdIns(3,4)P_2$ y PtdIns(3)P, produce segundos mensajeros para una variedad de vías de transducción de señales, incluyendo aquellos esenciales para la proliferación celular, la diferenciación celular, el crecimiento celular, el tamaño celular, la supervivencia celular, la apoptosis, la adhesión, la motilidad celular, la migración celular, la quimiotaxis, la invasión, la reorganización del citoesqueleto, los cambios en la forma celular, el tráfico de vesículas y la vía metabólica (Katso y col. (2001), citado anteriormente; y *Mol. Med. Today* 6 (9) págs. 347-57 (2000) por Stein y col.*)*.

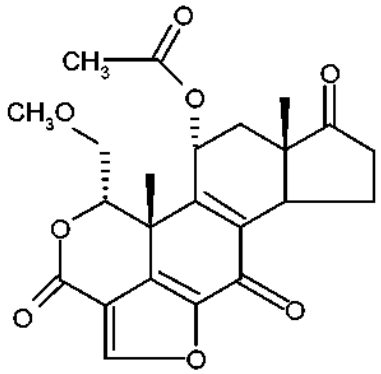
La actividad de las PI3-cinasas responsables de generar estos productos de señalización fosforilados se identificó originalmente como asociada a oncoproteínas virales y a las tirosina cinasas receptoras de factor de crecimiento que fosforilan el fosfatidilinositol (PI) y sus derivados fosforilados en el 3'-hidroxilo del anillo de inositol (Panayotou y col. *Trends Cell Biol.* 2 págs. 358-60 (1992)). Sin embargo, estudios bioquímicos más recientes han revelado que las PI3-cinasas de clase I (por ejemplo, la isoforma de clase IA PI3Kδ) son enzimas cinasas específicas duales, lo que significa que muestran actividad tanto lípido cinasa (fosforilación de fosfoinosítidos) como proteína cinasa, que ha demostrado ser capaz de la fosforilación de otra proteína como sustrato, incluyendo la auto-fosforilación como un mecanismo de regulación intramolecular (*EMBO J.* 18 (5) págs. 1292-302 (1999) por Vanhaesebroeck y col.) Los procedimientos celulares en los que la PI3K desempeña un papel esencial incluyen la supresión de la apoptosis, la reorganización del esqueleto de actina, el crecimiento de los miocitos cardiacos, la estimulación de la glucógeno sintasa por la insulina, el cebado de neutrófilos mediado por TNFα y la generación de superóxido, y la migración de leucocitos y la adhesión a las células endoteliales.

Se cree que la activación de la PI3-cinasa está involucrada en una amplia gama de respuestas celulares incluyendo el crecimiento, la diferenciación y la apoptosis celulares. (Parker, *Current Biology* 5 (6) págs. 577-79 (1995); y Yao y col. *Science* 267 (5206) págs. 2003-06 (1995)). La PI3-cinasa parece estar involucrada en varios aspectos de la activación de los leucocitos. Se ha demostrado que una PI3-cinasa asociada a p85 se asocia físicamente al dominio citoplásmico del CD28, que es una molécula coestimuladora importante para la activación de los linfocitos T en respuesta al antígeno (Pagès y col. *Nature* 369 págs. 327-29 (1994); y Rudd, *Immunity* 4 págs. 527-34 (1996)). La activación de los linfocitos T a través del CD28 reduce el umbral para la activación por el antígeno y aumenta la magnitud y duración de la respuesta proliferativa. Estos efectos están ligados a aumentos en la transcripción de varios genes incluyendo la interleucina-2 (IL2), un importante factor de crecimiento de linfocitos T (Fraser y col. *Science* 251 (4991) págs. 313-16 (1991)). La PI3Kγ se ha identificado como un mediador de la regulación G beta-gamma-dependiente de la actividad de la JNK y G beta-gamma son subunidades de proteínas G heterotriméricas (López-Ilasaca y col. *J. Biol. Chem.* 273 (5) págs. 2.505 -8 (1998)). Recientemente, (Laffargue y col. *Inmunity* 16 (3) págs. 441-51 (2002)) se ha descrito que la PI3Kγ retransmite señales inflamatorias a través de diversos receptores acoplados a G(i) y es fundamental para la función de los mastocitos, los estímulos en el contexto de los leucocitos, y la inmunología incluyendo las citocinas, quimiocinas, adenosinas, anticuerpos, integrinas, factores de agregación, factores de crecimiento, virus u hormonas, por ejemplo (*J. Cell Sci.* 114 (Parte 16). págs. 2903-10 (2001) por Lawlor y col.; Laffargue y col. (2002), citado anteriormente; y *Curr. Opinion Cell Biol.* 14 (2) págs. 203-13 (2002) por Stephens y col.).

Los inhibidores específicos de los miembros individuales de una familia de enzimas proporcionan herramientas invaluables para descifrar las funciones de cada enzima. Dos compuestos, el LY294002 y la wortmanina (en lo sucesivo), han sido ampliamente utilizados como inhibidores de la PI3-cinasa. Estos compuestos son inhibidores no específicos de la PI3K, ya que no distinguen entre los cuatro miembros de las PI3-cinasas de clase I. Por ejemplo, los valores de CI_{50} de la wortmanina contra cada uno de las diversas PI3-cinasas de clase I están en el intervalo de 1-10 nM. Del mismo modo, los valores de CI_{50} para el LY294002 contra cada una de estas PI3-cinasas son de aproximadamente 15-20 μM (Fruman y col. *Ann. Rev. Biochem.* 67 págs. 481-507 (1998)), también de 5-10 μM para la proteína cinasa CK2 y presenta algo de actividad inhibitoria sobre las fosfolipasas. La wortmanina es un metabolito fúngico que inhibe de forma irreversible la actividad de la PI3K mediante la unión covalente al dominio catalítico de esta enzima. La inhibición de la actividad de la PI3K por la wortmanina elimina la posterior respuesta celular al factor extracelular. Por ejemplo, los neutrófilos responden a la quimiocina fMet-Leu-Phe (fMLP) mediante la estimulación de la PI3K y la estimulación de PtdIns(3,4,5)P_3. Esta síntesis se correlaciona con la activación del estallido respiratorio implicado en la destrucción de microorganismos invasores por los neutrófilos. El tratamiento de los neutrófilos con wortmanina impide la respuesta de estallido respiratorio inducida por fMLP (Thelen y col. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 91 págs. 4960-64 (1994)). De hecho, estos experimentos con wortmanina, así como otras pruebas experimentales, demuestran que la actividad de la PI3K en las células del linaje hematopoyético, particularmente neutrófilos, monocitos y otros tipos de leucocitos, está involucrada en muchas de las respuestas inmunitarias primarias asociadas con la inflamación aguda y crónica.



LY294002



WORTMANINA

Según estudios que utilizan la wortmanina, existen pruebas de que la función de la PI-cinasa también es necesaria para algunos aspectos de la señalización de leucocitos a través de receptores acoplados a proteínas G (Thelen y col. (1994), citado anteriormente). Por otra parte, se ha demostrado que la wortmanina y el LY294002 bloquean la migración de neutrófilos y la liberación de superóxido.

En la actualidad se entiende bien que la desregulación de oncogenes y de genes supresores de tumores contribuye a la formación de tumores malignos, por ejemplo por medio de un aumento del crecimiento y proliferación celulares o un aumento de la supervivencia celular. También se sabe ahora que las vías de señalización mediadas por la familia de la PI3K tienen un papel fundamental en varios procesos celulares incluyendo la proliferación y la supervivencia, y la desregulación de estas vías es un factor causante de un amplio espectro de cánceres humanos y otras

enfermedades (Katso y col. *Cell Anual Rev. Dev. Biol.* (2001) 17 págs. 615-675 y Foster y col. *J. Cell Science* (2003) 116 (15) págs. 3037-3040). Las proteínas efectoras de la PI3K inician vías y redes de señalización mediante la translocación a la membrana plasmática a través de un dominio de homología a pleckstrina (PH) conservado, que interactúa específicamente con el PtdIns(3,4,5)P3 (Vanhaesebroeck y col. *Annu. Rev. Biochem.* (2001) 70 págs. 535-602). Las proteínas efectoras que señalizan a través de PtdIns(3,4,5)P3 y dominios PH incluyen las serina/treonina (Ser/Thr) cinasas, las tirosina cinasas, los GEF (factores de intercambio de nucleótidos guanina) Rac o Arf y las GAP (proteínas activadoras de GTPasa) Arf.

En la células B y los linfocitos T, las PI3K tienen un papel importante a través de la activación de la familia Tec de proteína tirosina cinasas que incluyen la tirosina cinasa de Bruton (BTK) en las células B y la cinasa de linfocitos T inducible por interleucina-2 (ITK) en los linfocitos T. Tras la activación de la PI3K, la BTK o la ITK se translocan a la membrana plasmática donde son posteriormente fosforiladas por las cinasas Src. Uno de los principales objetivos de la ITK activada es la fosfolipasa C-gamma (PLCγ1), que hidroliza el PtdIns(4,5)P2 en Ins(3,4,5)P3 e inicia un aumento intracelular de los niveles de calcio y diacilglicerol (DAG) que puede activar las proteína cinasas C en los linfocitos T activados.

A diferencia de la p110α y la p110β de clase IA, la p110δ se expresa de un modo restringido a tejidos. Su alto nivel de expresión en los linfocitos y los tejidos linfoides sugiere un papel en la señalización mediada por la PI3K en el sistema inmunitario. Los ratones knock-in sin actividad cinasa de la p110δ también son viables y su fenotipo se limita a defectos en la señalización inmunitaria (Okkenhaug y col. *Science* (2002) 297 págs. 1031-4). Estos ratones transgénicos han ofrecido una mejor comprensión de la función de la PI3Kδ en la señalización de las células B y los linfocitos T. En particular, la p110δ es necesaria para la formación de PtdIns(3,4,5)P3 corriente abajo de la señalizacion del CD28 y/o del receptor de linfocitos T (TCR). Un efecto clave de la señalización de la PI3K corriente abajo del TCR es la activación de la Akt, que fosforila factores antiapoptóticos, así como diversos factores de transcripción para la producción de citocinas. Como consecuencia, los linfocitos T con la p110δ inactiva tienen defectos en la proliferación y en la secreción de citocinas Th1 y Th2. La activación de los linfocitos T a través del CD28 reduce el umbral para la activación del TCR por el antígeno y aumenta la magnitud y la duración de la respuesta proliferativa. Estos efectos están mediados por el aumento PI3Kδ-dependiente en la transcripción de varios genes incluyendo la IL2, un importante factor de crecimiento de linfocitos T.

Por tanto, se espera que los inhibidores de la PI3K proporcionen un beneficio terapéutico a través de su papel en la modulación de las respuestas inflamatorias mediadas por linfocitos T asociadas a enfermedades respiratorias tales como el asma, la EPOC y la fibrosis quística. Además, no existen indicios de que las terapias dirigidas a linfocitos T puedan proporcionar propiedades ahorradoras de corticoesteroides (Alexander y col. *Lancet* (1992) 339, págs. 324-8.) lo que sugiere que pueden proporcionar una terapia útil ya sea en forma independiente o en combinación con glucocorticoesteroides inhalados u orales en enfermedades respiratorias. Un inhibidor de la PI3K también puede utilizarse junto con otras terapias convencionales tales como los beta-agonistas de acción prolongada (LABA) en el asma.

En la vasculatura, la PI3Kδ es expresada por las células endoteliales y participa en el tráfico de neutrófilos mediante la modulación del estado proadhesivo de estas células en respuesta al TNFα (Puri y col. *Blood* (2004) 103 (9) págs.3448-56). Un papel de la PI3Kδ en la señalización de las células endoteliales inducida por el TNFα se demuestra por la inhibición farmacológica de la fosforilación de la Akt y de la actividad de la PDK1. Además, la PI3Kδ está implicada en la permeabilidad vascular y el edema tisular de las vías respiratorias a través de la vía del VEGF (Lee y col. *J. Allergy Clin. Immunol.* (2006) 118 (2) págs. 403-9). Estas observaciones sugieren beneficios adicionales de la inhibición de la PI3Kδ en el asma mediante la reducción combinada de la extravasación leucocitaria y la permeabilidad vascular asociadas con el asma. Además, la actividad de la PI3Kδ es necesaria para la función de los mastocitos tanto *in vitro* como *in vivo* (Ali y col. *Nature* (2004) 431 págs. 1007-11; y Ali y col. *J. Immunol.* (2008) 180 (4) págs. 2538-44) lo que además sugiere que la inhibición de la PI3K debería proporcionar un beneficio terapéutico para las indicaciones alérgicas tales el asma, la rinitis alérgica y la dermatitis atópica.

El papel de la PI3Kδ en la proliferación de las células B, la secreción de anticuerpos, la señalización del antígeno de las células B y del receptor de la IL-4, y en la función de presentación de antígenos por las células B también está bien establecido (Okkenhaug y col. (2002) citado anteriormente; Al-Alwan y col. *J. Immunol.* (2007) 178 (4) págs. 2328-35; y Bilancio y col. *Blood* (2006) 107 (2) págs. 642-50) e indica un papel en enfermedades autoinmunes tales como la artritis reumatoide o el lupus eritematoso sistémico. Por tanto, los inhibidores de la PI3K también pueden ser beneficiosos para estas indicaciones.

La inhibición farmacológica de la PI3Kδ inhibe la quimiotaxis de neutrófilos fMLP-dependiente en un sistema sesgado integrina-dependiente de matriz de agarosa recubierta de ICAM (Sadhu y col., *J. Immunol.* (2003) 170 (5) págs. 2647-54). La inhibición de la PI3Kδ regula la activación, la adhesión y la migración de los neutrófilos sin afectar a la fagocitosis ni a la actividad bactericida mediadas por neutrófilos sobre *Staphylococcus aureus* (Sadhu y col. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* (2003) 308 (4) págs. 764-9). En general, los datos sugieren que la inhibición de la PI3Kδ no debe inhibir globalmente las funciones de los neutrófilos necesarias para la defensa inmunitaria innata. El papel de la PI3Kδ en los neutrófilos ofrece un ámbito adicional para el tratamiento de enfermedades inflamatorias que involucran la remodelación tisular tales como la EPOC o la artritis reumatoide.

Además, existe también buenas pruebas de que las enzimas PI3K de clase Ia también contribuyen a la generación de tumores en una amplia variedad de cánceres humanos, ya sea directa o indirectamente (Vivanco y Sawyers, *Nature Reviews Cancer* (2002) 2 (7) págs. 489-501). Por ejemplo, la inhibición de la PI3Kδ puede tener un papel terapéutico para el tratamiento de trastornos hematológicos malignos tales como la leucemia mieloide aguda (Billottet y col. *Oncogene* (2006) 25 (50) págs. 6648-59). Por otra parte, la activación de mutaciones dentro de la p110α (gen PIK3CA) se ha asociado con otros tumores diversos tales como los de colon, de mama y de pulmón (Samuels y col. *Science* (2004) 304 (5670) pág. 554).

También se ha demostrado que la PI3K está involucrada en el establecimiento de la sensibilización central en las afecciones inflamatorias dolorosas (Pezet y col. *The J. of Neuroscience* (2008) 28 (16) págs. 4261-4270).

Una amplia variedad de retrovirus y virus ADN activan la vía de la PI3K como una manera de impedir la muerte de la célula huésped durante la infección viral y en última instancia la explotación de la maquinaria de síntesis de la célula huésped para su replicación (*Virology* 344 (1) págs. 131-8 (2006) por Vogt y col.; y *Nat. Rev. Microbiol.* 6 (4) págs. 265-75 (2008) por Buchkovich y col.). Por tanto, los inhibidores de la PI3K pueden tener propiedades antivirales, además de indicaciones oncolíticas y antiinflamatorias más establecidas. Estos efectos antivirales plantean perspectivas interesantes en las exacerbaciones inflamatorias inducidas por virus. Por ejemplo, rinovirus humano del resfriado común (HRV) es responsable de más del 50 % de las infecciones del tracto respiratorio pero las complicaciones de estas infecciones pueden ser significativas en ciertas poblaciones. Este es particularmente el caso en las enfermedades respiratorias como el asma o la enfermedad pulmonar de obstrucción crónica (EPOC). La infección por rinovirus de las células epiteliales conduce a una secreción de citocinas y quimiocinas dependiente de PI3K (*J. Biol. Chem.* (2005) 280 (44) pág. 36952 por Newcomb y col.). Esta respuesta inflamatoria se correlaciona con el empeoramiento de los síntomas respiratorios durante la infección. Por tanto, los inhibidores de la PI3K pueden amortiguar una respuesta inmunitaria exagerada a un virus de otro modo benigno. La mayoría de las cepas del HRV infectan las células epiteliales bronquiales mediante la unión inicialmente al receptor de ICAM-1. El complejo HRV-ICAM-1 después se internaliza adicionalmente por endocitosis y se ha demostrado que este suceso requiere la actividad de la PI3K (*J. Immunol.* (2008) 180 (2) págs. 870-880 por Lau y col.). Por tanto, los inhibidores de la PI3K también pueden bloquear infecciones virales mediante la inhibición de la entrada del virus en las células huésped.

Los inhibidores de la PI3K pueden ser útiles en la disminución de otros tipos de infecciones respiratorias incluyendo la infección fúngica aspergilosis (*Mucosal Immunol.* (2010) 3 (2) págs. 193-205 por Bonifazi y col.). Además, los ratones deficientes en PI3Kδ son más resistentes a las infecciones por el parásito protozoario *Leishmania major* (*J. Immunol.* (2009) 183 (3) págs. 1921-1933 por Liu y col.). Tomados con efectos sobre las infecciones virales, estos informes sugieren que los inhibidores de la PI3K pueden ser útiles para el tratamiento de una amplia variedad de infecciones.

También se ha demostrado que la inhibición de la PI3K promueve la diferenciación reguladora de los linfocitos T (*Proc. Natl. Acad. Sci. USA* (2008) 105 (22) págs. 7797-7802 por Sauer y col.) lo que sugiere que los inhibidores de la PI3K pueden servir para fines terapéuticos en indicaciones autoinmunes o alérgicas mediante la inducción de inmuno-tolerancia hacia un antígeno propio o un alérgeno. Recientemente, la isoforma PI3Kδ también se ha ligado a la insensibilidad a los glucocorticoides inducida por fumar (*Am. J. Respir. Crit. Care Med.* (2009) 179 (7) págs. 542-548 por Marwick y col.). Esta observación sugiere que los pacientes con EPOC, que de otro modo responden mal a los corticoesteroides, pueden beneficiarse de la combinación de un inhibidor de la PI3K con un corticoesteroide.

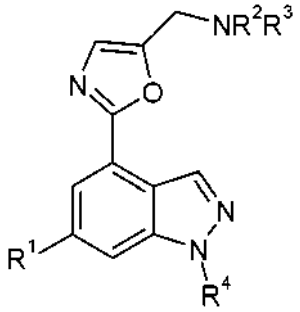
También se involucrado a la PI3K en otras afecciones respiratorias tales como la fibrosis pulmonar idiopática (FPI). La FPI es una enfermedad fibrótica con una disminución progresiva de la función pulmonar y un aumento de la mortalidad por insuficiencia respiratoria. En la FPI, los fibrocitos circulantes se dirigen a los pulmones a través del receptor de quimiocinas CXCR4. La PI3K es necesaria tanto para la señalización como para la expresión del CXCR4 (*Int. J. Biochem. and Cell Biol.* (2009) 41, págs. 1708-1718 por Mehrad y col.). Por tanto, mediante la reducción de la expresión del CXCR4 y el bloqueo de su función efectora, una inhibidor de la PI3K debería inhibir el reclutamiento de fibrocitos en el pulmón y, por consiguiente, ralentizar el proceso fibrótico que subyace a la FPI, una enfermedad con una alta necesidad insatisfecha.

Los compuestos que son inhibidores de la PI3-cinasa pueden ser útiles, por tanto, en el tratamiento de trastornos asociados a una actividad cinasa inapropiada, en particular una actividad de la PI3-cinasa inapropiada, por ejemplo en el tratamiento y prevención de los trastornos mediados por mecanismos de la PI3-cinasa. Dichos trastornos incluyen las enfermedades respiratorias incluyendo el asma, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y la fibrosis pulmonar idiopática (FPI); infecciones virales, incluyendo infecciones virales del tracto respiratorio y la exacerbación viral de enfermedades respiratorias tales como el asma y la EPOC; infecciones respiratorias no virales incluyendo la aspergilosis y la leishmaniasis; enfermedades alérgicas incluyendo la rinitis alérgica y la dermatitis atópica; enfermedades autoinmunes como la artritis reumatoide y la esclerosis múltiple; trastornos inflamatorios, incluyendo la enfermedad inflamatoria intestinal; enfermedades cardiovasculares incluyendo la trombosis y la aterosclerosis; neoplasias hematológicas; enfermedades neurodegenerativas; pancreatitis; fallo multiorgánico; enfermedades renales; la agregación plaquetaria; cáncer; movilidad de los espermatozoides; rechazo de trasplantes; rechazo del injerto; lesiones pulmonares; y dolor incluyendo el dolor asociado con la artritis reumatoide o la osteoartritis, dolor de espalda, dolor inflamatorio general, neuralgia postherpética, neuropatía diabética, dolor

neuropático inflamatorio (traumatismo), neuralgia del trigémino y dolor central.

Se han hecho intentos para preparar compuestos que inhiban la actividad de la PI3-cinasa y se han desvelado varios de dichos compuestos en la técnica.

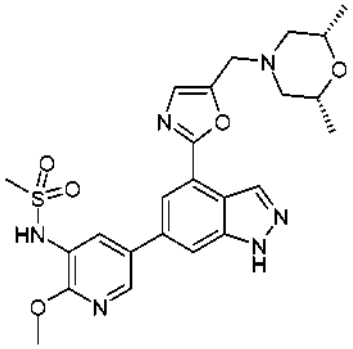
La solicitud de patente internacional PCT/EP2010/055666 (número de publicación WO2010/125082) describe compuestos que tienen la fórmula general (I):



(I)

y sales de los mismos

Los ejemplos de la solicitud de patente internacional PCT/EP2010/055666 (número de publicación WO2010/125082) describen la preparación de *N*-[5-[4-(5-{[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil}-1,3-oxazol-2-il)-1*H*-indazol-6-il]-2-(metiloxi)-3-piridinil]metanosulfonamida que puede representarse por la fórmula (II):



(II)

denominada en lo sucesivo como "compuesto A".

Los presentes inventores han descubierto nuevos polimorfos y sales del compuesto A.

En una realización, las sales del compuesto A pueden tener propiedades, por ejemplo solubilidad, que las hacen particularmente adecuadas para su administración como un fármaco, por ejemplo, como un fármaco inhalado.

Sumario de la invención

La invención se refiere a nuevos polimorfos y sales del compuesto A.

Breve descripción de las figuras

La figura 1 muestra un patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) del polimorfo del compuesto A forma (II).

La figura 2 muestra un patrón de XRPD del polimorfo del compuesto A forma (III).

La figura 3 muestra un patrón de XRPD del polimorfo del compuesto A forma (IV).

Descripción detallada de la invención

En un aspecto, la invención se refiere a nuevos polimorfos del compuesto A.

En una realización, la invención proporciona un polimorfo (forma II) del compuesto A caracterizado porque proporciona un patrón de XRPD que comprende picos (º2θ) a aproximadamente 4,6, aproximadamente 9,2, aproximadamente 11,4 y/o aproximadamente 12,7.

En otra realización, la invención proporciona un polimorfo (forma II) del compuesto A caracterizado porque proporciona un patrón de XRPD que comprende picos sustancialmente como se expone en la tabla 1.

En una realización adicional, la invención proporciona un polimorfo (forma II) del compuesto A caracterizado porque proporciona un patrón de XRPD sustancialmente de acuerdo con la figura 1.

En una realización, la invención proporciona un polimorfo (forma III) del compuesto A caracterizado porque proporciona un patrón de XRPD que comprende picos (º2θ) a aproximadamente 6,7, aproximadamente 8,2, aproximadamente 9,7 y/o aproximadamente 12,6.

En otra realización, la invención proporciona una polimorfo (forma III) del compuesto A caracterizado porque proporciona un patrón de XRPD que comprende picos sustancialmente como se expone en la tabla 2.

En una realización adicional, la invención proporciona un polimorfo (forma III) del compuesto A caracterizado porque proporciona un patrón de XRPD sustancialmente de acuerdo con la figura 2.

En una realización, la invención proporciona un polimorfo (forma IV) del compuesto A caracterizado porque proporciona un patrón de XRPD que comprende picos (º2θ) a aproximadamente 5,8 y/o aproximadamente 11,6.

En otra realización, la invención proporciona un polimorfo (forma IV) del compuesto A caracterizado porque proporciona un patrón de XRPD que comprende picos sustancialmente como se establece en la tabla 3.

En una realización adicional, la invención proporciona un polimorfo (forma IV) del compuesto A caracterizado porque proporciona un patrón de XRPD sustancialmente de acuerdo con la figura 3.

Cuando se indica en el presente documento que existe un pico en un patrón de XRPD a un valor dado, normalmente significa que el pico está dentro de ± 0,2 del valor citado, por ejemplo, dentro de ± 0,1 del valor citado.

En un aspecto adicional, la invención se refiere a nuevas sales del compuesto A.

En una realización, la invención proporciona una sal del compuesto A seleccionado entre sodio, tosilato, maleato, hemipamoato, heminaftalenodisulfonato, mesitilenosulfonato, hemibifenildisulfonato, 2-naftalenosulfonato (napsilato), hemicinamato, hemisebacato, hemipiromelitato y hemibencenodiacrilato.

En otra realización, la invención proporciona una sal del compuesto A seleccionada entre sodio, tosilato, maleato, hemipamoato y heminaftalenodisulfonato.

En otra realización, la invención proporciona una sal del compuesto A seleccionada entre hemipamoato, heminaftalenodisulfonato, mesitilenosulfonato, hemibifenildisulfonato, hemicinamato, hemisebacato, hemipiromelitato y hemibencenodiacrilato.

En otra realización, la invención proporciona una sal del compuesto A seleccionado entre heminaftalenodisulfonato, mesitilenosulfonato, hemibifenildisulfonato, hemicinamato, hemisebacato, hemipiromelitato y hemibencenodiacrilato.

En otra realización, la invención proporciona una sal del compuesto A seleccionado entre hemipamoato y heminaftalenodisulfonato.

En otra realización, la invención proporciona la sal de hemipamoato del compuesto A.

En una realización adicional, la invención proporciona la sal de heminaftalenodisulfonato del compuesto A.

La sal de sodio del compuesto A es la sal formada entre *N*-[5-[4-(5-{[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil}-1,3-oxazol-2-il)-1*H*-indazol-6-il]-2-(metiloxi)-3-piridinil]metanosulfonamida e hidróxido de sodio en una relación estequiométrica de aproximadamente 1:1. La sal de tosilato del compuesto A es la sal de monotosilato formada entre *N*-[5-[4-(5-{[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil}-1,3-oxazol-2-il)-1*H*-indazol-6-il]-2-(metiloxi)-3-piridinil]metanosulfonamida y ácido *p*-toluenosulfónico en una relación estequiométrica de aproximadamente 1:1. La sal de maleato del compuesto A es la sal de monomaleato formada entre *N*-[5-[4-(5-{[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil}-1,3-oxazol-2-il)-1*H*-indazol-6-il]-2-(metiloxi)-3-piridinil]metanosulfonamida y ácido maleico en una relación estequiométrica de aproximadamente 1:1. La sal de hemipamoato del compuesto A es la sal formada entre *N*-[5-[4-(5-{[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil}-1,3-oxazol-2-il)-1*H*-indazol-6-il]-2-(metiloxi)-3-piridinil]metanosulfonamida y ácido pamoico en una relación estequiométrica de aproximadamente 2:1. La sal de heminaftalenodisulfonato del compuesto A es la sal formada entre *N*-[5-[4-(5-{[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil}-1,3-oxazol-2-il)-1*H*-indazol-6-il]-2-(metiloxi)-3-piridinil]metanosulfonamida y ácido naftalenodisulfónico en una relación estequiométrica de aproximadamente 2:1.

La sal de mesitilenosulfonato del compuesto A es la sal de monomesitilensulfonato formada entre *N*-[5-[4-(5-{[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil}-1,3-oxazol-2-il)-1*H*-indazol-6-il]-2-(metiloxi)-3-piridinil]metanosulfonamida y el dihidrato del ácido mesitilenosulfónico en una relación estequiométrica de aproximadamente 1:1. La sal de hemibifenildisulfonato del compuesto A es la sal formada entre *N*-[5-[4-(5-{[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil}-1,3-oxazol-2-il)-1*H*-indazol-6-il]-2-(metiloxi)-3-piridinil]metanosulfonamida y ácido bifenildisulfónico en una relación estequiométrica de aproximadamente 2:1. La sal de 2-naftalenosulfonato (napsilato) del compuesto A es la sal de mono-2-naftalenosulfonato (napsilato) formada entre *N*-[5-[4-(5-{[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil}-1,3-oxazol-2-il)-1*H*-indazol-6-il]-2-(metiloxi)-3-piridinil]metanosulfonamida y ácido 2-naftalenosulfónico en una relación estequiométrica de aproximadamente 1:1. La sal de hemicinamato del compuesto A es la sal formada entre *N*-[5-[4-(5-{[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil}-1,3-oxazol-2-il)-1*H*-indazol-6-il]-2-(metiloxi)-3-piridinil]metanosulfonamida y ácido *trans*-cinámico en una relación estequiométrica de aproximadamente 2:1. La sal de hemisebacato del compuesto A es la sal formada entre *N*-[5-[4-(5-{[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil}-1,3-oxazol-2-il)-1*H*-indazol-6-il]-2-(metiloxi)-3-piridinil]metanosulfonamida y ácido sebácico en una relación estequiométrica de aproximadamente 2:1. La sal de hemipiromelitato del compuesto A es la sal formada entre *N*-[5-[4-(5-{[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil}-1,3-oxazol-2-il)-1*H*-indazol-6-il]-2-(metiloxi)-3-piridinil]metanosulfonamida y ácido piromelítico en una relación estequiométrica de aproximadamente 2:1. La sal de hemibencenodiacrilato del compuesto A es la sal formada entre *N*-[5-[4-(5-{[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil}-1,3-oxazol-2-il)-1*H*-indazol-6-il]-2-(metiloxi)-3-piridinil]metanosulfonamida y ácido 1,4-bencenodiacrílico en una relación estequiométrica de aproximadamente 2:1.

También se incluyen dentro del ámbito de la invención son cualesquier solvatos, por ejemplo los hidratos, los complejos y las formas polimórficas de las sales de la invención.

Las sales de la invención pueden existir en forma cristalina o no cristalina o como una mezcla de las mismas. Para las sales de la invención que están en forma cristalina, el experto en la materia apreciará que pueden formarse solvatos farmacéuticamente aceptables en los que las moléculas de disolvente se incorporan en la red cristalina durante la cristalización. Los solvatos pueden implicar disolventes no acuosos tales como etanol, isopropanol, DMSO, ácido acético, etanolamina y EtOAc o pueden implicar al agua como disolvente que se incorpora en la red cristalina. Los solvatos en los que el agua es el disolvente que se incorpora a la red cristalina se denominan típicamente "hidratos". Los hidratos incluyen los hidratos estequiométricos así como las composiciones que contienen cantidades variables de agua. En una realización, la invención proporciona la sal de sodio del compuesto A como un hidrato.

La invención abarca los polimorfos y sales del compuesto A aislados en forma pura o cuando se mezclan con otros materiales, por ejemplo, otros polimorfos, o sales o solvatos (inclusive de sus polimorfos) del compuesto A o cualquier otro material.

Por tanto, en un aspecto, se proporciona un polimorfo o sal del compuesto A en forma aislada o pura. La forma "aislada" o "pura" se refiere a una muestra en la que el polimorfo o sal está presente en una cantidad de >75 %, particularmente >90 %, más particularmente >95 % y aún más particularmente >99 % con respecto a otros materiales que pueden estar presentes en la muestra.

Términos y definiciones

Como se utilizan en el presente documento los símbolos y convenciones utilizados en estos procedimientos, esquemas y ejemplos concuerdan con aquellos utilizados en la bibliografía científica contemporánea, por ejemplo, el *Journal of the American Chemical Society* o el *Journal of Biological Chemistry.* Las abreviaturas convencionales de una sola letra o de tres letras abreviaturas se utilizan generalmente para designar restos de aminoácidos, que se supone que están en la configuración L a menos que se indique lo contrario. A menos que se indique lo contrario, todos los materiales de partida se obtuvieron de proveedores comerciales y se utilizaron sin purificación adicional. Específicamente, las siguientes abreviaturas pueden utilizarse en los ejemplos y en toda la memoria:

CLR	Reactor de laboratorio controlado
DBU	1,8-Diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno
DCM	Diclorometano
DMPU	1,3-Dimetil-3,4,5,6-tetrahido-2-(1H)-pirimidinona
DMSO	Dimetilsulfóxido
Et	Etilo
EtOAc	Acetato de etilo
g	Gramos
h	Hora u horas
HPLC	Cromatografía líquida de alta resolución
IMS	Alcoholes metilados industriales
IPA	Alcohol isopropílico
CLEM	Cromatografía líquida espectroscopia de masas
L	Litro
M	Molar
MDAP	HPLC preparativa automatizada dirigida a masas

Me	Metilo
MeCN	Acetonitrilo
MeOH	Metanol
mg	Miligramos
min	Minutos
ml	Mililitros
mmol	Milimoles
Tr	Tiempo de retención
TA	Temperatura ambiente
SCX	Intercambio catiónico fuerte
SPE	Extracción en fase sólida
TFA	Ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano
UPLC	Cromatografía líquida de ultra alta resolución
UV	Ultravioleta

Todas las referencias a la salmuera son a una solución acuosa saturada de NaCl.

Preparación del polimorfo y la sal

La invención también se refiere a procedimientos para la preparación de los polimorfos y sales del compuesto A.

En un aspecto, la invención proporciona un procedimiento para la preparación de un polimorfo del compuesto A que comprende:

a) agitar el compuesto A en un disolvente adecuado tal como acetato de etilo o metanol, a una temperatura adecuada tal como la temperatura ambiente, o
b) calentar una solución saturada del compuesto A en un disolvente adecuado tal como tetrahidrofurano.

En un aspecto adicional, la invención proporciona un procedimiento para la preparación de una sal del compuesto A que comprende poner en contacto el compuesto A con una base o ácido adecuados tal como hidróxido de sodio, ácido *p*-toluenosulfónico, ácido maleico, ácido pamoico, dihidrato del ácido mesitilenosulfónico, ácido bifenildisulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido *trans*-cinámico, ácido sebácico, ácido piromelítico o ácido 1,4-bencenodiacrílico, en presencia de un disolvente adecuado tal como metanol, *terc*-butil metil éter, tetrahidrofurano y/o acetato de isopropilo. En una realización, la invención proporciona un procedimiento para preparar una sal del Compuesto A, que comprende poner en contacto el compuesto A con una base adecuada o ácido tal como hidróxido de sodio, ácido p-toluenosulfónico, ácido maleico o ácido pamoico, en presencia o en un disolvente adecuado tal como metanol, *terc*-butil metil éter, tetrahidrofurano y/o acetato de isopropilo. En una realización adicional, la invención proporciona un procedimiento para preparar una sal del compuesto A, que comprende poner en contacto el compuesto A con un ácido adecuado tal como dihidrato del ácido mesitilenosulfónico, ácido bifenildisulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido *trans*-cinámico, ácido sebácico, ácido piromelítico o ácido 1,4-bencenodiacrílico, en presencia de un disolvente adecuado tal como metanol, *terc*-butil metil éter, tetrahidrofurano y/o acetato de isopropilo.

El compuesto A puede prepararse de acuerdo con procedimientos conocidos, tales como aquellos desvelados en la solicitud de patente internacional PCT/EP2010/055666 (número de publicación WO2010/125082) y la sección de ejemplos a continuación. La divulgación de la solicitud de patente internacional PCT/EP2010/055666 (número de publicación WO2010/125082) se incorpora en el presente documento por referencia.

Procedimientos de uso

Los polimorfos y sales de la invención pueden ser útiles en el tratamiento de trastornos en los que la patología subyacente es (al menos en parte) atribuible a la actividad inapropiada de la PI3-cinasa, tales como el asma y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). "Actividad inapropiada de la PI3-cinasa" se refiere a cualquier actividad la de PI3-cinasa que se desvía de la actividad normal de la PI3-cinasa esperada en un paciente particular. La actividad inapropiada de la PI3-cinasa puede tomar la forma de, por ejemplo, un aumento anormal de la actividad o una aberración en la coordinación y/o control de la actividad de la PI3-cinasa. Dicha actividad inapropiada puede entonces ser resultado de, por ejemplo, la sobreexpresión o la mutación de la proteína cinasa que conduce a la activación inapropiada o incontrolada. Por consiguiente, en otro aspecto, la invención se refiere a procedimientos para el tratamiento de dichos trastornos.

Dichos trastornos incluyen las enfermedades respiratorias incluyendo el asma, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y la fibrosis pulmonar idiopática (FPI); infecciones virales, incluyendo infecciones virales del tracto respiratorio y la exacerbación viral de enfermedades respiratorias tales como el asma y la EPOC; infecciones respiratorias no virales incluyendo la aspergilosis y la leishmaniasis; enfermedades alérgicas incluyendo la rinitis alérgica y la dermatitis atópica; enfermedades autoinmunes incluyendo la artritis reumatoide y la esclerosis múltiple; trastornos inflamatorios, incluyendo la enfermedad inflamatoria intestinal; enfermedades cardiovasculares incluyendo la trombosis y la aterosclerosis; neoplasias hematológicas; enfermedades neurodegenerativas; pancreatitis; fallo

multiorgánico; enfermedades renales; la agregación plaquetaria; cáncer; movilidad de los espermatozoides; rechazo de trasplantes; rechazo del injerto; lesiones pulmonares; y dolor incluyendo el dolor asociado con la artritis reumatoide o la osteoartritis, dolor de espalda, dolor inflamatorio general, neuralgia postherpética, neuropatía diabética, dolor neuropático inflamatorio (traumatismo), neuralgia del trigémino y dolor central. En una realización, dichos trastornos incluyen las enfermedades respiratorias incluyendo el asma y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC); enfermedades alérgicas incluyendo la rinitis alérgica y la dermatitis atópica; enfermedades autoinmunes incluyendo la artritis reumatoide y la esclerosis múltiple; trastornos inflamatorios, incluyendo la enfermedad inflamatoria intestinal; enfermedades cardiovasculares incluyendo la trombosis y la aterosclerosis; neoplasias hematológicas; enfermedades neurodegenerativas; pancreatitis; fallo multiorgánico; enfermedades renales; la agregación plaquetaria; cáncer; movilidad de los espermatozoides; rechazo de trasplantes; rechazo del injerto; lesiones pulmonares; y dolor incluyendo el dolor asociado con la artritis reumatoide o la osteoartritis, dolor de espalda, dolor inflamatorio general, neuralgia postherpética, neuropatía diabética, dolor neuropático inflamatorio (traumatismo), neuralgia del trigémino y dolor central.

Los procedimientos de tratamiento desvelados en el presente documento comprenden la administración de una cantidad segura y eficaz de un polimorfo o sal de la invención a un paciente que lo necesite. Se desvelan además procedimientos para tratar uno cualquiera de los trastornos anteriormente mencionados mediante la administración de una cantidad segura y eficaz de un polimorfo o sal de la invención a un paciente que lo necesite.

Como se utiliza en el presente documento, "tratar", en referencia a un trastorno, significa: (1) mejorar o prevenir el trastorno o una o más de las manifestaciones biológicas del trastorno, (2) interferir con (a) uno o más puntos en la cascada biológica que conduce al trastorno o es responsable del mismo o (b) una o más de las manifestaciones biológicas del trastorno, (3) aliviar uno o más de los síntomas o efectos asociados al trastorno o (4) disminuir la progresión del trastorno o de una o más de la manifestaciones biológicas del trastorno.

Como se indicó anteriormente, el "tratamiento" de un trastorno incluye la prevención del trastorno. El experto en la materia apreciará que "prevención" no es un término absoluto. En la medicina, "prevención" se entiende que se refiere a la administración profiláctica de un fármaco para disminuir sustancialmente la probabilidad o la gravedad de un trastorno o una manifestación biológica del mismo o para retrasar la aparición de dicho trastorno o manifestación biológica del mismo.

Como se utiliza en el presente documento, "cantidad segura y eficaz", en referencia a un polimorfo o sal de la invención u otro agente farmacéuticamente activo, significa una cantidad suficiente para tratar la afección del paciente, pero lo suficientemente baja para evitar efectos secundarios graves (en una relación beneficio/riesgo razonable) dentro del ámbito del buen juicio médico. Una cantidad segura y eficaz de un compuesto variará con el compuesto particular elegido (por ejemplo, considérese la potencia, la eficacia y la vida media del compuesto); la vía de administración elegida; el trastorno que se trata; la gravedad del trastorno que se trata; la edad, tamaño, peso y estado físico del paciente que se trata; el historial médico del paciente que se trate; la duración del tratamiento; la naturaleza de la terapia concurrente; el efecto terapéutico deseado; y factores similares, pero que puede, no obstante, ser determinada rutinariamente por el experto en la materia.

Como se utiliza en el presente documento, "paciente" se refiere a un ser humano (incluyendo adultos y niños) u otro animal. En una realización, "paciente" se refiere a un ser humano.

Los polimorfos y sales de la invención pueden administrarse por cualquier vía de administración adecuada, incluyendo tanto la administración sistémica como la administración tópica. La administración sistémica incluye la administración oral, la administración parenteral, la administración transdérmica y la administración rectal. La administración parenteral se refiere a vías de administración distintas de la enteral o la transdérmica, y es típicamente por inyección o infusión. La administración parenteral incluye la administración intravenosa, intramuscular, subcutánea e inyección o infusión. La administración tópica incluye la aplicación en la piel, así como la administración intraocular, ótica, intravaginal, por inhalación e intranasal. La inhalación se refiere a la administración en los pulmones del paciente si se inhala a través de la boca o a través de las fosas nasales. En una realización, los polimorfos y sales de la invención pueden administrarse por vía oral. En otra realización, los polimorfos y sales de la invención pueden administrarse por inhalación. En una realización adicional, los polimorfos y sales de la invención pueden administrarse por vía intranasal.

Los polimorfos y sales de la invención pueden administrarse solo una vez o según un régimen de dosificación en el que varias dosis se administran a intervalos de tiempo variables para un periodo de tiempo dado. Por ejemplo, las dosis pueden administrarse una, dos, tres o cuatro veces al día. En una realización, una dosis se administra una vez al día. En una realización adicional, una dosis se administra dos veces al día. Las dosis puede administrarse hasta que se logre el efecto terapéutico deseado o indefinidamente para mantener el efecto terapéutico deseado. Los regímenes de dosificación adecuados para un polimorfo o sal de la invención dependen de las propiedades farmacocinéticas de ese polimorfo o sal, tales como la absorción, la distribución y la vida media, que pueden ser determinadas por el experto en la materia. Además, los regímenes de dosificación adecuados, incluyendo la duración a la se administran tales regímenes, para un polimorfo o sal de la invención dependen del trastorno que se trata, la gravedad del trastorno que se trata, la edad y condición física del paciente que se trata, el historial médico del paciente que se trate, la naturaleza de la terapia concurrente, el efecto terapéutico deseado y factores similares

dentro del conocimiento y experiencia del experto en la materia. Se entenderá además por dichos expertos en la materia que los regímenes de dosificación adecuados pueden requerir un ajuste, dada la respuesta de un paciente individual al régimen de dosificación o, con el tiempo, según el paciente individual necesite un cambio.

Las dosis diarias típicas pueden variar dependiendo de la vía de administración particular elegida. Las dosis diarias típicas para la administración oral varían desde 0,001 mg hasta 50 mg por kg de peso corporal total, por ejemplo desde 1 mg hasta 10 mg por kg de peso corporal total. Por ejemplo, las dosis diarias para la administración oral pueden ser desde 0,5 mg hasta 2 g por paciente, tal como de 10 mg a 1 g por paciente.

En un aspecto, la invención proporciona por tanto un polimorfo o sal de la invención para su uso en un procedimiento de tratamiento de un trastorno mediado por la actividad inapropiada de la PI3-cinasa que comprende la administración de una cantidad segura y eficaz de un polimorfo o sal de la invención a un paciente que lo necesite.

En una realización, el trastorno mediado por la actividad inapropiada de la PI3-cinasa se selecciona entre el grupo que consiste en enfermedades respiratorias (incluyendo el asma, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y la fibrosis pulmonar idiopática (FPI)); infecciones virales (incluyendo infecciones virales del tracto respiratorio y la exacerbación viral de las enfermedades respiratorias tales como el asma y la EPOC); infecciones respiratorias no virales (incluyendo la aspergilosis y la leishmaniasis); enfermedades alérgicas (incluyendo la rinitis alérgica y la dermatitis atópica); enfermedades autoinmunes (incluyendo la artritis reumatoide y la esclerosis múltiple); trastornos inflamatorios (incluyendo la enfermedad inflamatoria intestinal); las enfermedades cardiovasculares (incluyendo la trombosis y la aterosclerosis); neoplasias hematológicas; enfermedades neurodegenerativas; pancreatitis; fallo multiorgánico; enfermedades renales; agregación plaquetaria; cáncer; movilidad de los espermatozoides; rechazo de trasplantes; rechazo del injerto; lesiones pulmonares; y dolor (incluyendo el dolor asociado con la artritis reumatoide o la osteoartritis, dolor de espalda, dolor inflamatorio general, neuralgia postherpética, neuropatía diabética, dolor neuropático inflamatorio (traumatismo), neuralgia del trigémino y dolor central).

En una realización, el trastorno mediado por la actividad inapropiado de la PI3-cinasa es una enfermedad respiratoria. En otra realización, el trastorno mediado por la actividad inapropiada de la PI3-cinasa es el asma. En otra realización, el trastorno mediado por la actividad inapropiada de la PI3-cinasa es la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). En una realización adicional, el trastorno mediado por la actividad inapropiada de la PI3-cinasa es la fibrosis pulmonar idiopática (FPI).

En una realización, el trastorno mediado por la actividad inapropiada de la PI3 cinasa es el dolor.

En una realización, la presente invención proporciona un polimorfo o sal de la invención para su uso en el tratamiento de una enfermedad respiratoria que comprende la administración de una cantidad segura y eficaz de un polimorfo o sal de la invención a un paciente que lo necesite.

En otra realización, la presente invención proporciona un polimorfo o sal de la invención para su uso en un procedimiento para tratar el asma que comprende la administración de una cantidad segura y eficaz de un polimorfo o sal de la invención a un paciente que lo necesite.

En un aspecto, la invención proporciona un polimorfo o sal de la invención para su uso en la terapéutica médica.

En otro aspecto, la invención proporciona un polimorfo o sal de la invención para su uso en el tratamiento de un trastorno mediado por la actividad inapropiada de la PI3-cinasa.

En un aspecto adicional, la invención proporciona el uso de un polimorfo o sal de la invención en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de un trastorno mediado por la actividad inapropiada de la PI3-cinasa.

Composiciones

Los polimorfos y sales de la invención normalmente, pero no necesariamente, se formularán en composiciones farmacéuticas antes de la administración a un paciente.

Por consiguiente, en un aspecto, la invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un polimorfo o sal de la invención y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

En otro aspecto, la invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden de 0,05 a 1000 mg de un polimorfo o sal de la invención y de 0,1 a 2 g de uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

En un aspecto adicional, la invención se refiere a una composición farmacéutica para el tratamiento o la profilaxis de un trastorno mediado por la actividad inapropiada de la PI3-cinasa que comprende un polimorfo o sal de la invención.

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden prepararse y envasarse a granel, de manera que una cantidad segura y eficaz de un polimorfo o sal de la invención puede extraerse y después proporcionarse al

paciente, tal como con los polvos o los jarabes. Como alternativa, las composiciones farmacéuticas de la invención pueden prepararse y envasarse en formas de dosificación unitarias en las que cada unidad físicamente separada contiene un polimorfo o sal de la invención. Cuando se preparan en formas de dosificación unitarias, las composiciones farmacéuticas de la invención típicamente pueden contener, por ejemplo, desde 0,5 mg hasta 1 g o desde 1 mg hasta 700 mg o desde 5 mg hasta 100 mg de un polimorfo o sal de la invención.

Las composiciones farmacéuticas de la invención contienen típicamente un polimorfo o sal de la invención.

Como se utiliza en el presente documento, "excipiente farmacéuticamente aceptable" significa un material, composición o vehículo farmacéuticamente aceptables implicados en dar forma o consistencia a la composición farmacéutica. Cada excipiente debe ser compatible con los otros ingredientes de la composición farmacéutica cuando están mezclados de manera que se evitan las interacciones que reducirían sustancialmente la eficacia del polimorfo o sal de la invención cuando se administra a un paciente y las interacciones que darían como resultado composiciones farmacéuticas que no son farmacéuticamente aceptables. Además, cada excipiente debe ser, por supuesto, farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, de una pureza suficientemente alta.

El polimorfo o la sal de la invención y el excipiente o excipientes farmacéuticamente aceptables se formularán típicamente en una forma de dosificación adaptada para la administración al paciente por la vía de administración deseada. Por ejemplo, las formas de dosificación incluyen aquellas adaptadas para (1) la administración oral tales como comprimidos, cápsulas, comprimidos encapsulados, píldoras, trociscos, polvos, jarabes, elixires, suspensiones, soluciones, emulsiones, sobres y obleas y; (2) la administración parenteral, tales como soluciones estériles, suspensiones y polvos para la reconstitución; (3) la administración transdérmica tales como parches transdérmicos; (4) la administración rectal, tales como supositorios; (5) la inhalación tales como aerosoles, soluciones y polvos secos; y (6) la administración tópica tales como cremas, pomadas, lociones, soluciones, pastas, aerosoles, espumas y geles.

Los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados variarán dependiendo de la forma de dosificación particular elegida. Además, los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados pueden elegirse para una función particular que pueden cumplir en la composición. Por ejemplo, ciertos excipientes farmacéuticamente aceptables pueden elegirse por su capacidad para facilitar la producción de formas de dosificación uniformes. Ciertos excipientes farmacéuticamente aceptables pueden elegirse por su capacidad para facilitar la producción de formas de dosificación estables. Ciertos excipientes farmacéuticamente aceptables pueden elegirse por su capacidad para facilitar la carga o el transporte del polimorfo o sal de la invención una vez administrados al paciente desde un órgano o porción del cuerpo, a otro órgano o porción del cuerpo. Ciertos excipientes farmacéuticamente aceptables pueden elegirse por su capacidad para mejorar el cumplimiento del paciente.

Los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen los siguientes tipos de excipientes: diluyentes, cargas, aglutinantes, disgregantes, lubricantes, sustancias de deslizamiento, agentes granuladores, agentes de recubrimiento, agentes humectantes, disolventes, cosolventes, agentes suspensores, emulsionantes, edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes enmascaradores del sabor, agentes colorantes, agentes antiapelmazantes, humectantes, agentes quelantes, plastificantes, agentes que aumentan la viscosidad, antioxidantes, conservantes, estabilizantes, tensioactivos y agentes tamponantes. El experto en la materia apreciará que ciertos excipientes farmacéuticamente aceptables pueden cumplir más de una función y pueden cumplir funciones alternativas dependiendo de la cantidad del excipiente que está presente en la formulación y qué otros excipientes están presentes en la formulación.

Los expertos en la materia poseen el conocimiento y la habilidad en la técnica que les permite seleccionar excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados en cantidades apropiadas para su uso en la invención. Además, existen varios recursos que están disponibles para el experto en la materia que describen excipientes farmacéuticamente aceptables y pueden ser útiles en la selección de excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados. Los ejemplos incluyen *Remington's Pharmaceutical Sciences* (Mack Publishing Company), *The Handbook of Pharmaceutical Additives* (Gower Publishing Limited) y *The Handbook of Pharmaceutical Excipients* (la American Pharmaceutical Association y la Pharmaceutical Press).

Las composiciones farmacéuticas de la invención se preparan utilizando técnicas y procedimientos conocidos por aquellos expertos en la materia. Algunos de los procedimientos frecuentemente utilizados en la técnica se describen en *Remington's Pharmaceutical Sciences* (Mack Publishing Company).

Por consiguiente, en otro aspecto, la invención se refiere a un procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica que comprende un polimorfo o sal de la invención y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables que comprende la mezcla de los ingredientes. Una composición farmacéutica que comprende un polimorfo o sal de la invención puede prepararse mediante, por ejemplo, la mezcla a temperatura ambiente y presión atmosférica.

En una realización, el polimorfo o sal de la invención se formulará para la administración oral. En otra realización, el polimorfo o sal de la invención se formulará para la administración por inhalación. En una realización adicional, el polimorfo o sal de la invención se formulará para la administración intranasal.

En un aspecto, la invención se refiere a una forma sólida de dosificación oral tal como un comprimido o una cápsula que comprende una cantidad segura y eficaz de un polimorfo o sal de la invención y un diluyente o una carga. Los diluyentes y las cargas adecuados incluyen lactosa, sacarosa, dextrosa, manitol, sorbitol, almidón (por ejemplo almidón de maíz, almidón de patata y almidón pre-gelatinizado), celulosa y sus derivados (por ejemplo celulosa microcristalina), sulfato de calcio y fosfato de calcio dibásico. La forma de dosificación oral sólida puede comprender además un aglutinante. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón (por ejemplo almidón de maíz, almidón de patata y almidón pre-gelatinizado), gelatina, goma arábiga, alginato de sodio, ácido algínico, goma de tragacanto, goma guar, povidona y celulosa y sus derivados (por ejemplo celulosa microcristalina). La forma de dosificación oral sólida puede comprender además un disgregante. Los disgregantes adecuados incluyen crospovidona, glicolato de almidón de sodio, croscarmelosa, ácido algínico y carboximetilcelulosa de sodio. La forma de dosificación oral sólida puede comprender además un lubricante. Los lubricantes adecuados incluyen ácido esteárico, estearato de magnesio, estearato de calcio y talco.

Cuando sea apropiado, las formulaciones unitarias de dosificación para la administración oral pueden microencapsularse. La composición también puede prepararse para prolongar o sostener la liberación como por ejemplo mediante el recubrimiento o la imbibición del material particulado en polímeros, cera o similares.

Los polimorfos y sales de la invención también pueden acoplarse con polímeros solubles como vehículos de fármacos dirigibles. Dichos polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmetacrilamidafenol, polihidroxietilaspartamidafenol o polietilenoxidopolilisina sustituida con restos de palmitoílo. Además, los polimorfos y sales de la invención pueden acoplarse a una clase de polímeros biodegradables útiles para conseguir la liberación controlada de un fármaco, por ejemplo, el ácido poliláctico, poliepsilon caprolactona, ácido polihidroxibutírico, poliortoésteres, poliacetales, polidihidropiranos, policianoacrilatos y copolímeros de hidrogeles en bloque reticulados o anfipáticos.

En otro aspecto, la invención se refiere a una forma de dosificación oral líquida. Los líquidos orales tales como soluciones, jarabes y elixires pueden prepararse en forma unitaria de dosificación de manera que una cantidad dada contenga una cantidad predeterminada de un polimorfo o sal de la invención. Los jarabes pueden prepararse mediante la disolución del polimorfo o sal de la invención en una solución acuosa adecuadamente aromatizada, mientras que los elixires se preparan mediante el uso de un vehículo alcohólico atóxico. Las suspensiones pueden formularse mediante la dispersión del polimorfo o sal de la invención en un vehículo atóxico. También pueden añadirse solubilizantes y emulsionantes tales como alcoholes isoestearílicos etoxilados y éteres de polioxietilensorbitol, conservantes, aditivos saborizantes tales como aceite de menta o edulcorantes naturales o sacarina u otros edulcorantes artificiales y similares.

En otro aspecto, la invención se refiere a una forma de dosificación adaptada para la administración a un paciente por inhalación, por ejemplo, en forma de una composición de un polvo seco, un aerosol, una suspensión o una solución. En una realización, la invención se refiere a una forma de dosificación adaptada para la administración a un paciente por inhalación en forma de un polvo seco. En una realización adicional, la invención se refiere a una forma de dosificación adaptada para la administración a un paciente por inhalación a través de un nebulizador.

Las composiciones de polvo seco para su administración al pulmón por inhalación comprenden típicamente un polimorfo o sal de la invención en forma de un polvo finamente dividida junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables en forma de polvos finamente divididos. Los excipientes farmacéuticamente aceptables particularmente adecuados para su uso en polvos secos son conocidos por aquellos expertos en la materia e incluyen lactosa, almidón, manitol y mono-, di- y polisacáridos. El polvo finamente dividido puede prepararse mediante, por ejemplo, micronización y molienda. Generalmente, el compuesto de tamaño reducido (por ejemplo, micronizado) puede definirse mediante un valor D_{50} de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 micrómetros (por ejemplo, como se mide utilizando difracción láser).

El polvo seco puede administrarse al paciente a través de un inhalador de polvo seco con depósito (RDPI) que tiene un depósito adecuado para almacenar múltiples dosis (dosis no medidas) de medicamento en forma de polvo seco. Los RDPI incluyen típicamente un medio para la medición de cada dosis de medicamento desde el depósito hasta una posición de administración. Por ejemplo, los medios de medición pueden comprender una copa dosificadora, que es móvil desde una primera posición en la que la copa puede llenarse con medicamento desde el depósito hasta una segunda posición en la que la dosis de medicamento medida se pone a disposición del paciente para la inhalación.

Como alternativa, el polvo seco puede presentarse en cápsulas (por ejemplo, de gelatina o de plástico), cartuchos o envases blíster para su uso en un inhalador de polvo seco de multidosis (MDPI). Los MDPI son inhaladores en los que el medicamento está comprendido dentro de un envase multidosis que contiene (o, de otro modo, que lleva) múltiples dosis definidas (o partes de las mismas) del medicamento. Cuando el polvo seco se presenta como un envase blíster, comprende múltiples alveolos para la contención del medicamento en forma de polvo seco. Los alveolos están dispuestos típicamente en forma regular para facilitar la liberación del medicamento del mismo. Por ejemplo, los alveolos pueden estar dispuestos en una forma generalmente circular en un envase blíster en forma de disco, o los alveolos pueden ser de forma alargada, por ejemplo, que comprenden una tira o una cinta. Cada cápsula, cartucho o alveolo pueden contener, por ejemplo, entre 20 µg-10mg del polimorfo o sal de la invención.

Los aerosoles pueden formarse mediante la dispersión o disolución de un polimorfo o sal de la invención en un propulsor licuado. Los propulsores adecuados incluyen halocarburos, hidrocarburos y otros gases licuados. Los propulsores representativos incluyen: triclorofluorometano (propulsor 11), diclorofluorometano (propulsor 12), diclorotetrafluoroetano (propulsor 114), tetrafluoroetano (HFA-134a), 1,1-difluoroetano (HFA-152a), difluorometano (HFA-32), pentafluoroetano (HFA-12), heptafluoropropano (HFA-227a), perfluoropropano, perfluorobutano, perfluoropentano, butano, isobutano y pentano. Los aerosoles que comprenden un polimorfo o sal de la invención se administrarán típicamente a un paciente a través de un inhalador de dosis medida (MDI). Dichos dispositivos son conocidos por aquellos expertos en la materia.

El aerosol puede contener excipientes farmacéuticamente aceptables adicionales típicamente utilizados con los MDI, tales como tensioactivos, lubricantes, codisolventes y otros excipientes para mejorar la estabilidad física de la formulación, para mejorar el rendimiento de la válvula, para mejorar la solubilidad o para mejorar el sabor.

Se proporciona, por tanto, como un aspecto adicional de la invención, una formulación farmacéutica en aerosol que comprende un polimorfo o sal de la invención y un fluorocarbono o clorofluorocarbono que contiene hidrógeno como propulsor, opcionalmente en combinación con un agente tensioactivo y/o un cosolvente.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona una formulación farmacéutica de aerosol en la que el propulsor se selecciona entre 1,1,1,2-tetrafluoroetano, 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoro-n-propano y mezclas de los mismos.

Las formulaciones de la invención pueden tamponarse mediante la adición de agentes tamponantes adecuados.

Las cápsulas y cartuchos para su uso en un inhalador o insuflador, por ejemplo, de gelatina, pueden formularse conteniendo una mezcla de polvo para la inhalación de un polimorfo o sal de la invención y una base en polvo adecuada tal como lactosa o almidón. Cada cápsula o cartucho puede contener, generalmente, de 20 µg a 10 mg del polimorfo o sal de la invención. Como alternativa, el polimorfo o sal de la invención puede presentarse sin excipientes tales como lactosa.

La proporción del polimorfo o sal activos en las composiciones locales de acuerdo con la invención depende del tipo preciso de formulación que se prepare, pero generalmente estará dentro del intervalo del 0,001 al 10 % en peso. En general, para la mayoría de tipos de preparaciones, la proporción utilizada estará dentro del intervalo del 0,005 al 1 %, por ejemplo del 0,01 al 0,5 %. Sin embargo, en los polvos para inhalación o insuflación la proporción utilizada normalmente estará dentro del intervalo del 0,1 al 5 %.

Las formulaciones de aerosol se disponen preferentemente de manera que cada dosis medida o "puff" de aerosol contiene de 20 µg a 10 mg, preferentemente de 20 µg a 2000 µg, más preferentemente de aproximadamente 20 µg a 500 µg de un polimorfo o sal de la invención. La administración puede ser una vez al día o varias veces al día, por ejemplo 2, 3, 4 u 8 veces, proporcionando, por ejemplo, 1, 2 o 3 dosis cada vez. La dosis diaria global con un aerosol estará dentro del intervalo de 100 µg a 10 mg, preferentemente de 200 µg a 2000 µg. La dosis diaria global y la dosis medida administrada mediante cápsulas y cartuchos en un inhalador o insuflador serán generalmente del doble de las administradas con formulaciones en aerosol.

En el caso de las formulaciones de aerosol en suspensión, el tamaño de partícula del fármaco particulado (por ejemplo, micronizado) debe ser de manera que permita la inhalación de sustancialmente todo el fármaco en los pulmones tras la administración de la formulación de aerosol y será, por tanto, inferior a 100 micrómetros, deseablemente inferior a 20 micrómetros y en particular en el intervalo de 1 a 10 micrómetros, tal como de 1 a 5 micrómetros, más preferentemente de 2 a 3 micrómetros.

Las formulaciones de la invención pueden prepararse mediante la dispersión o la disolución del medicamento y un polimorfo o sal de la invención en el propulsor seleccionado en un recipiente apropiado, por ejemplo, con la ayuda de los ultrasonidos o de una mezcladora de alta cizalla. El proceso se realiza deseablemente en condiciones de humedad controladas.

La estabilidad química y física y la aceptabilidad farmacéutica de las formulaciones de aerosol de acuerdo con la invención pueden determinarse mediante técnicas bien conocidas por aquellos expertos en la materia. Así, por ejemplo, la estabilidad química de los componentes puede determinarse mediante el ensayo de HPLC, por ejemplo, después de un almacenamiento prolongado del producto. Los datos de estabilidad física pueden obtenerse a partir de otras técnicas analíticas convencionales tales como, por ejemplo, mediante el ensayo de fugas, mediante el ensayo de administración de la válvula (pesos medios de disparo por descarga), mediante el ensayo de reproducibilidad de dosis (principio activo por descarga) y mediante el análisis de distribución de la pulverización.

La estabilidad de las formulaciones de aerosol en suspensión de acuerdo con la invención puede medirse mediante técnicas convencionales, por ejemplo, mediante la medición de la distribución del tamaño de floculación utilizando un instrumento de retrodispersión de la luz o mediante la medición de la distribución del tamaño de partícula por impacto en cascada o mediante el procedimiento analítico del "impactador gemelo". Como se utiliza en el presente documento la referencia al ensayo del "impactador gemelo" significa la "Determinación de la deposición de la dosis emitida en inhalaciones presurizadas utilizando el aparato A", como se define en la *British Pharmacopaeia* 1988, páginas A204-207, Apéndice XVII C. Dichas técnicas permiten que se calcule la "fracción respirable" de las

formulaciones de aerosol. Un procedimiento usado para calcular la "fracción respirable" es como referencia a la "fracción de partículas finas", que es la cantidad de principio activo recogido en la cámara de impacto inferior por descarga expresada como porcentaje de la cantidad total de principio activo administrado por descarga utilizando el procedimiento del impactador gemelo descrito anteriormente.

El término "inhalador de dosis medida" o MDI significa una unidad que comprende una lata, una tapa asegurada que cubre la lata y una válvula dosificadora de la formulación situada en la tapa. El sistema MDI incluye un dispositivo de canalización adecuado. Los dispositivos de canalización adecuados comprenden por ejemplo, un accionador de la válvula y un conducto cilíndrico o en forma de cono a través del cual el medicamento puede administrarse desde el cartucho relleno a través de la válvula medidora a la nariz o la boca de un paciente tal como un accionador de boquilla.

Los cartuchos del MDI generalmente comprenden un recipiente capaz de resistir la presión de vapor del propulsor utilizado tal como una botella de plástico o de vidrio recubierto de plástico o preferentemente una lata de metal, por ejemplo, de aluminio o una aleación del mismo que puede estar opcionalmente anodizado, recubierto de laca y/o recubierto de plástico (por ejemplo, incorporado en el presente documento por referencia, el documento WO96/32099 en el que parte o la totalidad de las superficies internas están recubiertas con uno o más polímeros fluorocarbonados opcionalmente en combinación con uno o más polímeros no fluorocarbonados), cuyo recipiente se cierra con una válvula medidora. La tapa puede asegurarse a la lata a través de soldadura por ultrasonidos, ajuste con tornillos o prensado. Los inhaladores de dosis medida indicados en el presente documento pueden prepararse mediante procedimientos de la técnica (por ejemplo, véanse Byron, anteriormente citado, y el documento WO96/32099). Preferentemente, el cartucho está equipado con un ensamblaje de tapa, en el que una válvula medidora de fármaco se sitúa en la tapa y dicha tapa se engarza en su lugar.

En una realización de la invención la superficie interna metálica de la lata está recubierta con un fluoropolímero, más preferentemente mezclado con un no-fluoropolímero. En otra realización de la invención la superficie interna metálica de la lata está recubierta con una mezcla polimérica de politetrafluoroetileno (PTFE) y polietersulfona (PES). En una realización adicional de la invención la totalidad de la superficie interna metálica de la lata está recubierta con una mezcla polimérica de politetrafluoroetileno (PTFE) y polietersulfona (PES).

Las válvulas dosificadoras están diseñadas para suministrar una cantidad medida de la formulación por descarga e incorporan una junta para evitar la fuga de propulsor a través de la válvula. La junta puede comprender cualquier material elastomérico adecuado tal como, por ejemplo, polietileno de baja densidad, clorobutilo, bromobutilo, EPDM, gomas de butadieno-acrilonitrilo blanco y negro, goma de butilo y neopreno. Las válvulas adecuadas están disponibles en el mercado de fabricantes bien conocidos en la industria de los aerosoles, por ejemplo, de Valois, Francia (por ejemplo DF10, DF30, DF60), Bespak plc, Reino Unido (por ejemplo BK300, BK357) y 3M-Neotechnic Ltd, Reino Unido (por ejemplo Spraymiser™).

En diversas realizaciones, los MDI también pueden utilizarse en conjunción con otras estructuras tales como, sin limitación, paquetes de envoltura completa para almacenar y contener los MDI, incluyendo aquellos descritos en las patentes de los EE.UU. Nº 6.119.853; 6.179.118; 6.315.112; 6.352.152; 6.390.291 y 6.679.374, así como unidades contadoras de dosis tales como, pero no limitadas a, aquellas descritas en las patentes de los EE.UU. Nº 6.360.739 y 6.431.168.

Pueden emplearse los procedimientos y la maquinaria de fabricación a granel convencionales, bien conocidos por aquellos expertos en la materia de fabricación de aerosoles farmacéuticos, para la preparación de lotes a gran escala para la producción comercial de cartuchos rellenos. Así, por ejemplo, en un procedimiento de fabricación a granel para la preparación formulaciones de aerosol en suspensión se engasta una válvula dosificadora en una lata de aluminio para formar un cartucho vacío. El medicamento particulado se añade a un recipiente de carga y se carga a presión el propulsor licuado junto con los excipientes opcionales a través del recipiente de carga en un recipiente de fabricación. La suspensión de fármaco se mezcla antes de la recirculación a una máquina de llenado y una alícuota de la suspensión de fármaco se carga entonces a través de la válvula dosificadora en el cartucho. En un procedimiento de fabricación a granel para la preparación de formulaciones de aerosol en solución de ejemplo, una válvula dosificadora se engasta en una lata de aluminio para formar un cartucho vacío. El propulsor licuado junto con los excipientes opcionales y el medicamento disuelto se carga a presión a través del recipiente de carga en un recipiente de fabricación.

En un procedimiento alternativo, se añade una alícuota de la formulación licuada a un cartucho abierto en condiciones que son suficientemente frías para asegurar que la formulación no se evapora y después se engarza una válvula dosificadora al cartucho.

Típicamente, en los lotes preparados para su uso farmacéutico, cada cartucho relleno se comprueba el peso, se codifica con un número de lote y se envasa en una bandeja para su almacenamiento antes del ensayo de liberación.

Las suspensiones y las soluciones que comprenden un polimorfo o sal de la invención también pueden administrarse a un paciente a través de un nebulizador. El disolvente o el agente de suspensión utilizado para la nebulización puede ser cualquier líquido farmacéuticamente aceptable tal como agua, solución salina acuosa,

alcoholes o glicoles, por ejemplo, etanol, alcohol isopropílico, glicerol, propilenglicol, polietilenglicol, etc. o mezclas de los mismos. Las soluciones salinas utilizan sales que presentan poca o ninguna actividad farmacológica después de la administración. Pueden utilizarse para este fin tanto sales orgánicas, tales como sales de metal alcalino o de halógeno de amonio, por ejemplo, cloruro de sodio, cloruro de potasio como sales orgánicas, tales como sales de potasio, sodio y amonio o ácidos orgánicos, por ejemplo, ácido ascórbico, ácido cítrico, ácido acético, ácido tartárico, etc.

Pueden añadirse otros excipientes farmacéuticamente aceptables a la suspensión o solución. El polimorfo o la sal de la invención pueden estabilizarse mediante la adición de un ácido inorgánico, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico y/o ácido fosfórico; un ácido orgánico, por ejemplo, ácido ascórbico, ácido cítrico, ácido acético y ácido tartárico, etc., un agente complejante tal como EDTA o ácido cítrico y sales de los mismos; o un antioxidante tal como vitamina E o ácido ascórbico. Estos pueden utilizarse solos o juntos para estabilizar el polimorfo o sal de la invención. Pueden añadirse conservantes, tales como cloruro de benzalconio o ácido benzoico y las sales de los mismos. Puede añadirse tensioactivo en particular para mejorar la estabilidad física de las suspensiones. Estos incluyen lecitina, dioctilsulfosuccinato de disodio, ácido oleico y ésteres de sorbitán.

En un aspecto adicional, la invención se refiere a una forma de dosificación adaptada para la administración intranasal.

Las formulaciones para la administración en la nariz pueden incluir formulaciones de aerosol presurizadas y acuosa formulaciones administradas en la nariz mediante una bomba presurizada. Las formulaciones que no están presurizadas y se adaptan para administrarse por vía tópica en la cavidad nasal son de particular interés. Las formulaciones adecuadas contienen agua como diluyente o vehículo para este fin. Las formulaciones acuosas para la administración al pulmón o la nariz pueden proporcionarse con excipientes convencionales tales como agentes tamponantes, agentes modificadores de la tonicidad y similares. También pueden administrarse formulaciones acuosas a la nariz mediante nebulización.

El polimorfo y las sales de la invención pueden formularse como una formulación fluida para la administración desde un dispensador de fluido, por ejemplo un dispensador de fluido que tiene una boquilla dispensadora o un orificio dispensador a través del cual una dosis medida de la formulación fluida se dispensa tras la aplicación de una fuerza aplicada por el usuario a un mecanismo de bomba del dispensador de fluido. Dichos dispensadores de fluidos están generalmente provistos de un depósito de múltiples dosis medidas de la formulación fluida, siendo las dosis dispensables tras descargas secuenciales de la bomba. La boquilla u orificio dispensadores pueden estar configurados para su inserción en los orificios nasales del usuario para la dispensación de la pulverización de la formulación fluida en la cavidad nasal. Un dispensador de fluido del tipo mencionado anteriormente se describe e ilustra en el documento WO05/044354.

El dispensador tiene una carcasa que aloja un dispositivo de descarga de fluidos que tiene una bomba de compresión montada sobre un recipiente para contener una formulación fluida. La carcasa tiene al menos una palanca lateral operable con un dedo que puede moverse hacia dentro con respecto a la carcasa para elevar el recipiente hacia arriba en la carcasa para provocar que la bomba comprima y bombee una dosis medida de la formulación fuera de un vástago de la bomba a través de una boquilla nasal de la carcasa. En una realización, el dispensador de fluidos es del tipo general ilustrado en las figuras 30-40 del documento WO05/044354. Las composiciones farmacéuticas adaptadas para la administración intranasal en las que el vehículo es un sólido incluyen un polvo grueso que tiene un tamaño de partícula por ejemplo en el intervalo de 20 a 500 micrómetros que se administra mediante inhalación rápida a través de la fosa nasal desde un recipiente del polvo sostenido cerca de la nariz. Las composiciones adecuadas en las que el vehículo es un líquido, para la administración en forma de una pulverización nasal o en forma de gotas nasales, incluyen soluciones acuosas u oleosas del polimorfo o sal de la invención.

Las composiciones farmacéuticas adaptadas para la administración transdérmica pueden presentarse como parches aislados destinados a permanecer en contacto íntimo con la epidermis del paciente durante un periodo prolongado de tiempo. Por ejemplo, el principio activo puede suministrarse desde el parche mediante iontoforesis como se describe de forma general en *Pharmaceutical Research*, 3 (6), 318 (1986).

Las composiciones farmacéuticas adaptadas para la administración tópica pueden formularse como pomadas, cremas, suspensiones, lociones, polvos, soluciones, pastas, geles, pulverizaciones, aerosoles o aceites.

Las pomadas, las cremas y los geles, pueden, por ejemplo, formularse con una base acuosa u oleosa con la adición de agentes espesantes y/o gelificantes y/o disolventes adecuados. Dichas bases pueden así, por ejemplo, incluir agua y/o un aceite tal como parafina líquida o un aceite vegetal tal como aceite de cacahuete o aceite de ricino o un disolvente tal como polietilenglicol. Los agentes espesantes y los agentes gelificantes que pueden utilizarse de acuerdo con la naturaleza de la base incluyen parafina blanda, estearato de aluminio, alcohol cetoestearílico, polietilenglicoles, lanolina, cera de abejas, derivados de carboxipolimetileno y celulosa, y/o monoestearato de glicerilo y/o agentes emulsionantes no iónicos.

Las lociones pueden formularse con una base acuosa u oleosa y en general también contendrán uno o más agentes emulsionantes, agentes estabilizantes, agentes dispersantes, agentes suspensores o agentes espesantes.

Los polvos para la aplicación externa pueden formarse con la ayuda de cualquier base en polvo adecuada, por ejemplo, talco, lactosa o almidón. Las gotas pueden formularse con una base acuosa o no acuosa que comprende también uno o más agentes dispersantes, agentes solubilizantes, agentes suspensores o conservantes.

Las preparaciones tópicas pueden administrarse mediante una o más aplicaciones al día en la zona afectada; los vendajes oclusivos pueden utilizarse ventajosamente sobre áreas de la piel. La administración continua o prolongada puede conseguirse mediante un sistema de depósito adhesivo.

Para los tratamientos del ojo u otros tejidos externos, por ejemplo la boca y la piel, las composiciones pueden aplicarse como una pomada tópica o una crema. Cuando se formula en una pomada, el polimorfo o sal de la invención pueden emplearse con una base de pomada parafínica o miscible en agua. Como alternativa, el polimorfo o sal de la invención puede formularse en una crema con una base de crema de aceite en agua o una base de agua-en-aceite.

Las composiciones farmacéuticas adaptadas para la administración parenteral incluyen soluciones de inyección estériles acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que convierten la formulación en isotónica respecto a la sangre del receptor pretendido; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes. Las composiciones pueden presentarse en envases de dosis unitarias o multidosis, por ejemplo ampollas selladas y viales y pueden almacenarse en condiciones de deshidratación por congelación (liofilización) que requiere solamente la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo agua para inyecciones, inmediatamente antes de su uso. Las soluciones y suspensiones inyectables extemporáneas pueden prepararse a partir de polvos estériles, gránulos y comprimidos.

Los polimorfos y sales y composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención pueden utilizarse en combinación con o incluir uno o más de otros agentes terapéuticos, por ejemplo, seleccionados entre agentes antiinflamatorios, agentes anticolinérgicos (particularmente un antagonista del receptor $M_1/M_2/M_3$), agonistas del adrenorreceptor β_2, agentes antiinfecciosos, tales como antibióticos o antivirales, o antihistamínicos. La invención proporciona por tanto, en un aspecto adicional, una combinación que comprende un polimorfo o sal de la invención junto con uno o más de otros agentes terapéuticamente activos, por ejemplo seleccionados entre un agente antiinflamatorio, tal como un corticoesteroide o un AINE, un anticolinérgico agente, un agonista del adrenorreceptor β_2, un agente antiinfeccioso, tal como un antibiótico o un antiviral, o un antihistamínico. Una realización de la invención abarca combinaciones que comprenden un polimorfo o sal de la invención junto con un agonista del adrenorreceptor β_2, y/o un anticolinérgico, y/o un inhibidor de la PDE-4, y/o un antihistamínico.

En una realización, la invención abarca un polimorfo o sal de la invención para su uso en un procedimiento de tratamiento de un trastorno mediado por la actividad inapropiada de la PI3-cinasa, que comprende la administración de una cantidad segura y eficaz de una combinación que comprende un polimorfo o sal de la invención junto con uno o más agentes terapéuticamente activos.

En un aspecto adicional, la invención proporciona una combinación que comprende un polimorfo o sal de la invención que es selectivo para la PI3Kδ junto con un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo que es selectivo para otra PI3-cinasa, por ejemplo la PI3Kγ. Una realización de la invención abarca combinaciones que comprenden uno o dos de otros agentes terapéuticos.

Será evidente para una persona experta en la materia que, cuando sea apropiado, el otro u otros ingredientes terapéuticos pueden utilizarse en forma de sales, por ejemplo como sales de metal alcalino o amina o como sales de adición de ácido, o profármacos, o como ésteres, por ejemplo ésteres de alquilos inferiores, o como solvatos, por ejemplo hidratos, para optimizar la actividad y/o la estabilidad y/o las características físicas, tales como la solubilidad, del ingrediente terapéutico. Quedará claro también que, cuando sea apropiado, los ingredientes terapéuticos pueden utilizarse en forma ópticamente pura.

En una realización, la invención abarca una combinación que comprende un polimorfo o sal de la invención junto con un agonista del adrenorreceptor β_2.

Los ejemplos de agonistas del adrenorreceptor β_2 incluyen salmeterol (que puede ser un racemato o un enantiómero individual tal como el enantiómero *R*), salbutamol (que puede ser un racemato o un enantiómero individual tal como el enantiómero *R*), formoterol (que puede ser un racemato o un diastereómero individual tal como el diastereómero *R,R*), salmefamol, fenoterol, carmoterol, etanterol, naminterol, clenbuterol, pirbuterol, flerbuterol, reproterol, bambuterol, indacaterol, terbutalina y las sales de los mismos, por ejemplo la sal de xinafoato (1-hidroxi-2-naftalenocarboxilato) de salmeterol, la sal de sulfato o la base libre de salbutamol o la sal de fumarato de formoterol. En una realización, se prefieren los agonistas del adrenorreceptor β_2 de acción prolongada, por ejemplo, los compuestos que proporcionan una broncodilatación eficaz durante aproximadamente 12 horas o más.

Otros agonistas del adrenorreceptor β_2 incluyen aquellos descritos en los documentos WO 02/066422, WO 02/070490, WO 02/076933, WO 03/024439, WO 03/072539, WO 03/091204, WO 04/016578, WO 2004/022547, WO

2004/037807, WO 2004/037773, WO 2004/037768, WO 2004/039762, WO 2004/039766, WO01/42193 y WO03/042160.

Los ejemplos de agonistas del adrenorreceptor β_2 incluyen:

3-(4-{[6-({(2*R*)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}amino)hexil]oxi}butil)bencenosulfonamida;
3-(3-{[7-({(2*R*)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-hidroximetil)fenil]etil}amino)heptil]oxi}propil)bencenosulfonamida;
4-{(1*R*)-2-[(6-{2-[(2,6-diclorobencil)oxi]etoxi}hexil)amino]-1-hidroxietil}-2-(hidroximetil)fenol;
4-{(1*R*)-2-[(6-{4-[3-(ciclopentilsulfonil)fenil]butoxi}hexil)amino]-1-hidroxietil}-2-(hidroximetil)fenol;
N-[2-hidroxil-5-[(1*R*)-1-hidroxi-2-[[2-4-[[(2*R*)-2-hidroxi-2-feniletil]amino]fenil]etil]amino]etil]fenil]formamida;
N-2{2-[4-(3-fenil-4-metoxifenil)aminofenil]etil}-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2(1*H*)-quinolinon-5-il)etilamina; y
5-[(*R*)-2-(2-{4-[4-(2-amino-2-metilpropoxi)fenilamino]fenil}etilamino)-1-hidroxietil]-8-hidroxi-1*H*-quinolin-2-ona.

El agonista del adrenorreceptor β_2 puede estar en la forma de una sal formada con un ácido farmacéuticamente aceptable seleccionado entre ácido sulfúrico, clorhídrico, fumárico, hidroxinaftoico (por ejemplo 1- o 3-hidroxi-2-naftoico), cinámico, cinámico sustituido, trifenilacético, sulfámico, sulfanílico, naftalenoacrílico, benzoico, 4-metoxibenzoico, 2- o 4-hidroxibenzoico, 4-clorobenzoico y 4-fenilbenzoico.

Los agentes antiinflamatorios adecuados incluyen corticoesteroides. Los corticoesteroides adecuados que pueden utilizarse en combinación con los polimorfos o sales de la invención son aquellos corticoesteroides orales e inhalados y sus profármacos que tienen actividad antiinflamatoria. Los ejemplos incluyen metilprednisolona, prednisolona, dexametasona, propionato de fluticasona, éster S-fluorometílico del ácido 6α,9α-difluoro-11β-hidroxi-16α-metil-17α-[(4-metil-1,3-tiazol-5-carbonil)oxi]-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17β-carbotioico, éster S-fluorometílico del ácido 6α,9α-difluoro-17α-[(2-furanilcarbonil)oxi]-11β-hidroxi-16α-metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17β-carbotioico (furoato de fluticasona), éster *S*-(2-oxo-tetrahidrofurano-3S-ílico) del ácido 6α,9α-difluoro-11β-hidroxi-16α-metil-3-oxo-17α-propioniloxiandrosta-1,4-dieno-17β-carbotioico, éster *S*-cianometílico del ácido 6α,9α-difluoro-11β-hidroxi-16α-metil-3-oxo-17α-(2,2,3,3-tetrametilciclopropilcarbonil)oxi-androsta-1,4-dieno-17β-carbotioico y éster *S*-fluorometílico del ácido 6α,9α-difluoro-11β-hidroxi-16α-metil-17α-(1-metilciclopropilcarbonil)oxi-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17β-carbotioico, ésteres de beclometasona (por ejemplo el éster 17-propionato o el éster 17,21-dipropionato), budesonida, flunisolida, ésteres de mometasona (por ejemplo furoato de mometasona), acetónido de triamcinolona, rofleponida, ciclesonida (16α,17-[[(*R*)-ciclohexilmetilen]bis(oxi)]-11β,21-dihidroxipregna-1,4-dien-3,20-diona), propionato de butixocort, RPR-106541 y ST-126. Los corticoesteroides preferidos incluyen propionato de fluticasona, éster S-fluorometílico del ácido 6α,9α-difluoro-11β-hidroxi-16α-metil-17α-[(4-metil-1,3-tiazol-5-carbonil)oxi]-3-oxo-androsta-1,4-dien-17β-carbotioico, éster S-fluorometílico del ácido 6α,9α-difluoro-17α-[(2-furanilcarbonil)oxi]-11β-hidroxi-16α-metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17β-carbotioico, éster S-cianometílico del ácido 6α,9α-difluoro-11β-hidroxi-16α-metil-3-oxo-17α-(2,2,3,3-tetrametilciclopropilcarbonil)oxi-androsta-1,4-dien-17β-carbotioico y éster S-fluorometílico del ácido 6α,9α-difluoro-11β-hidroxi-16α-metil-17α-(1-metilciclopropilcarbonil)oxi3-oxo-androsta-1,4-dien-17β-carbotioico. En una realización el corticoesteroide es el éster S-fluorometílico del ácido 6α,9α-difluoro-17α-[(2-furanilcarbonil)oxi]-11β-hidroxi-16α-metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17β-carbotioico.

Los ejemplos de corticoesteroides pueden incluir aquellos descritos en los documentos WO2002/088167, WO2002/100879, WO2002/12265, WO2002/12266, WO2005/005451, WO2005/005452, WO2006/072599 y WO2006/072600.

Los compuestos no esteroideos que tienen agonismo de glucocorticoides que pueden tener selectividad por la transrrepresión sobre la transactivación y que pueden ser útiles en la terapia de combinación incluyen aquellos cubiertos en las siguientes patentes: WO03/082827, WO98/54159, WO04/005229, WO04/009017, WO04/018429, WO03/104195, WO03/082787, WO03/082280, WO03/059899, WO03/101932, WO02/02565, WO01/16128, WO00/66590, WO03/086294, WO04/026248, WO03/061651 y WO03/08277. Otros compuestos no esteroideos están cubiertos en los documentos: WO2006/000401, WO2006/000398 y WO2006/015870.

Los ejemplos de agentes antiinflamatorios incluyen fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE).

Los ejemplos de AINE incluyen cromoglicato de sodio, nedocromilo de sodio, inhibidores de la fosfodiesterasa (PDE) (por ejemplo, teofilina, inhibidores de la PDE4 o inhibidores mixtos de la PDE3/PDE4), antagonistas de leucotrienos, inhibidores de la síntesis de leucotrienos (por ejemplo montelukast), inhibidores de la iNOS, inhibidores de triptasas y elastasas, antagonistas de la integrina beta-2 y agonistas o antagonistas del receptor de adenosina (por ejemplo, agonistas de adenosina 2a), antagonistas de citocinas (por ejemplo antagonistas de quimiocinas, tales como un antagonista del CCR3) o inhibidores de la síntesis de citocinas o inhibidores de la 5-lipoxigenasa. Un iNOS (inhibidor de la óxido nítrico sintasa inducible) es de preferencia para la administración oral. Los ejemplos de inhibidores del iNOS incluyen aquellos desvelados en los documentos WO93/13055, WO98/30537, WO02/50021, WO95/34534 y WO99/62875. Los ejemplos de inhibidores del CCR3 incluyen aquellos desvelados en el documento WO02/26722.

En una realización, la invención proporciona el uso de los polimorfos y sales de la invención en combinación con un inhibidor de la fosfodiesterasa 4 (PDE4), especialmente en el caso de una formulación adaptada para la inhalación. El inhibidor específico de la PDE4 útil en este aspecto de la invención puede ser cualquier compuesto que se sepa que inhibe la enzima PDE4 o que se descubra que actúa como un inhibidor de la PDE4 y que solamente sean

inhibidores de la PDE4, no compuestos que inhiban otros miembros de la familia PDE, tales como la PDE3 y la PDE5, así como la PDE4.

Los compuestos incluyen ácido *cis*-4-ciano-4(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)ciclohexan-1-carboxílico, 2-carbometoxi-4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)ciclohexan-1-ona y *cis*-[4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)ciclohexan-1-ol]. También, el ácido *cis*-4-ciano-4-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]ciclohexan-1-carboxílico (también conocido como cilomilast) y sus sales, ésteres, profármacos o formas físicas, que se describen en la patente de los EE.UU. 5.552.438 expedida el 03 de septiembre de 1996; esta patente y los compuestos que divulga se incorporan en el presente documento en su totalidad por referencia.

Otros compuestos incluyen AWD-12-281 de Elbion (Hofgen, N. y col. *15ª EFMC Int Symp Med Chem* (del 9 al 10 de septiembre, Edimburgo) 1998, resumen P.98; Nº de referencia CAS 247584020-9); un derivado de 9-benciladenina designado NCS-613 (INSERM); D-4418 de Chiroscience y Schering-Plough; una benzodiacepina inhibidora de la PDE4 identificada como CI-1018 (PD-168787) y atribuida a Pfizer; un derivado de benzodioxol desvelado por Kyowa Hakko en el documento WO99/16766; K-34 de Kyowa Hakko; V-11294A de Napp (Landells, L.J. y col. *Eur Resp J* [*Annu Cong Eur Resp Soc* (del 19 al 23 de septiempre, Ginebra) 1998] 1998, 12 (supl. 28): resumen P2393); roflumilast (nº de referencia CAS 162401-32-3) y una ftalazinona (documento W099/47505, cuya divulgación se incorpora en el presente documento por referencia) de Byk-Gulden; Pumafentrina, (-)-p-[(4aR*,10*b*S*)-9-etoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-8-metoxi-2-metilbenzo[c][1,6]naftiridin-6-il]-N,N-diisopropilbenzamida que es un inhibidor mixto de la PDE3/PDE4 que se ha preparado y publicado por Byk-Gulden, ahora Altana; arofilina en desarrollo por Almirall-Prodesfarma; VM554/UM565 de Vemalis; o T-440 (Tanabe Seiyaku; Fuji, K. y col. *J Pharmacol Exp Ther*,1998, 284 (1): 162), y T-2585.

Se desvelan otros compuestos en las solicitudes de patente internacionales publicadas WO04/024.728 (Glaxo Group Ltd), WO04/056823 (Glaxo Group Ltd) y WO04/103998 (Glaxo Group Ltd) (por ejemplo, el ejemplo 399 o el 544 desvelados en ese documento). También se desvelan compuestos adicionales en los documentos WO2005/058892, WO2005/090348, WO2005/090353 y WO2005/090354, todos propiedad de Glaxo Group Limited.

Los ejemplos de agentes anticolinérgicos son aquellos compuestos que actúan como antagonistas en los receptores muscarínicos, en particular, aquellos compuestos que son antagonistas de los receptores M_1 o M_3, antagonistas duales de los receptores M_1/M_3 o M_2/M_3 o panantagonistas de los receptores $M_1/M_2/M_3$. Los compuestos ejemplares para la administración a través de la inhalación incluyen ipratropio (por ejemplo, como el bromuro, CAS 22254-24-6, comercializado con el nombre Atrovent), oxitropio (por ejemplo, como el bromuro, CAS 30286-75-0) y tiotropio (por ejemplo, como el bromuro, CAS 136310-93-5, comercializado con el nombre Spiriva). También son de interés el revatropato (por ejemplo, como el bromhidrato, CAS 262586-79-8) y LAS-34273 que se desvela en el documento WO01/04118. Los compuestos ejemplares para la administración oral incluyen pirenzepina (CAS 28797-61-7), darifenacina (CAS 133099-04-4 o CAS 133099-07-7 para el bromhidrato comercializado con el nombre Enablex), oxibutinina (CAS 5633-20-5, comercializado con el nombre Ditropan), terodilina (CAS 15793-40-5), tolterodina (CAS 124937-51-5 o CAS 124937-52-6 para el tartrato, comercializado el nombre Detrol), otilonio (por ejemplo, como el bromuro, CAS 26095-59-0, comercializado con el nombre Spasmomen), cloruro de trospio (CAS 10405-02-4) y solifenacina (CAS 242478-37-1 o CAS 242478-38-2 para el succinato también conocido como YM-905 y comercializado con el nombre Vesicare).

Se desvelan compuestos adicionales en los documentos WO 2005/037280, WO 2005/046586 y WO 2005/1 04745.

Las presentes combinaciones incluyen, pero no se limitan a:

Yoduro de (3-*endo*)-3-(2,2-di-2-tieniletenil)-8,8-dimetil-8-azoniabiciclo[3.2.1]octano;
Bromuro de (3-*endo*)-3-(2-ciano-2,2-difeniletil)-8,8-dimetil-8-azoniabiciclo[3.2.1]octano;
Bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-{2-[(fenilmetil)oxi]etil}-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano; y/o
Bromuro de (1*R*,5*S*)-3-(2-ciano-2,2-difeniletil)-8-metil-8-{2-[(fenilmetil)oxi]etil)-8-azoniabiciclo[3.2.1]octano.

Otros agentes anticolinérgicos incluyen compuestos que se desvelan en la solicitud de patente de los EE.UU. 60/487981 incluyendo, por ejemplo:

Bromuro de (3-*endo*)-3-(2,2-di-2-tieniletenil)-8,8-dimetil-8-azoniabiciclo[3,2.1]octano;
Bromuro de (3-*endo*)-3-(2,2-difeniletenil)-8,8-dimetil-8-azoniabiciclo[3.2.1]octano;
4-Metilbencensulfonato de (3-*endo*)-3-(2,2-difeniletenil)-8,8-dimetil-8-azoniabiciclo[3.2.1]octano;
Bromuro de (3-*endo*)-8,8-dimetil-3-[2-fenil-2-(2-tienil)etenil]-8-azoniabiciclo[3.2.1]octano; y/o
Bromuro de (3-*endo*)-8,8-dimetil-3-[2-fenil-2-(2-piridinil)etenil]-8-azoniabiciclo[3.2.1]octano.

Otros agentes anticolinérgicos adicionales incluyen compuestos que se desvelan en la solicitud de patente de los EE.UU. 60/511009 incluyendo, por ejemplo:

Yoduro de (*endo*)-3-(2-metoxi-2,2-di-tiofen-2-il-etil)-8,8-dimetil-8-azonia-biciclo[3.2.1]octano;
3-((*endo*)-8-Metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenil-propionitrilo;
(*endo*)-8-Metil-3-(2,2,2-trifenil-etil)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano;
3-((*endo*)-8-Metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenil-propionamida;

Ácido 3-((*endo*)-8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenil-propiónico;
Yoduro de (*endo*)-3-(2-ciano-2,2-difenil-etil)-8,8-dimetil-8-azonia-biciclo[3.2.1]octano;
Bromuro de (*endo*)-3-(2-ciano-2,2-difenil-etil)-8,8-dimetil-8-azonia-biciclo[3.2.1]octano;
3-((*endo*)-8-Metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenil-propan-1-ol;
N-Bencil-3-((*endo*)-8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenil-propionamida;
Yoduro de (*endo*)-3-(2-carbamoil-2,2-difenil-etil)-8,8-dimetil-8-azonia-biciclo[3.2.1]octano;
1-Bencil-3-[3-((*endo*)-8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenil-propil]-urea;
1-Etil-3-[3-((*endo*)-8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenil-propil]-urea;
N-[3-((*endo*)-8-Metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenil-propil]-acetamida;
N-[3-((*endo*)-8-Metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenil-propil]-benzamida;
3-((*endo*)-8-Metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-di-tiofen-2-il-propionitrilo;
Yoduro de (*endo*)-3-(2-ciano-2,2-di-tiofen-2-il-etil)-8,8-dimetil-8-azonia-biciclo[3.2.1]octano;
N-[3-((*endo*)-8-Metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenil-propil]-bencenosulfonamida;
[3-((*endo*)-8-Metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenil-propil]-urea;
N-[3-((*endo*)-8-Metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenil-propil]-metansulfonamida; y/o
Bromuro de (*endo*)-3-{2,2-difenil-3-[(1-fenilo-metanoil)-amino]-propil}-8,8-dimetil-8-azonia-biciclo[3.2.1]octano.

Otros compuestos incluyen:

Yoduro de (*endo*)-3-(2-metoxi-2,2-di-tiofen-2-il-etil)-8,8-dimetil-8-azonia-biciclo[3.2.1]octano;
Yoduro de (*endo*)-3-(2-ciano-2,2-difenil-etil)-8,8-dimetil-8-azonia-biciclo[3.2.1]octano;
Bromuro de (*endo*)-3-(2-ciano-2,2-difenil-etil)-8,8-dimetil-8-azonia-biciclo[3.2.1]octano;
Yoduro de (*endo*)-3-(2-carbamoil-2,2-difenil-etil)-8,8-dimetil-8-azonia-biciclo[3.2.1]octano;
Yoduro de (*endo*)-3-(2-ciano-2,2-di-tiofen-2-il-etil)-8,8-dimetil-8-azonia-biciclo[3.2.1]octano; y/o
Bromuro de (*endo*)-3-{2,2-difenil-3-[(1-fenil-metanoil)-amino]-propil}-8,8-dimetil-8-azonia-biciclo[3.2.1]octano.

En una realización, la invención proporciona una combinación que comprende un polimorfo o sal de la invención junto con un antagonista H1. Los ejemplos de antagonistas H1 incluyen, sin limitación, amelexanox, astemizol, azatadina, azelastina, acrivastina, bromfeniramina, cetirizina, levocetirizina, efletirizina, clorfeniramina, clemastina, ciclizina, carebastina, ciproheptadina, carbinoxamina, descarboetoxiloratadina, doxilamina, dimetindeno, ebastina, epinastina, efletirizina, fexofenadina, hidroxizina, ketotifeno, loratadina, levocabastina, mizolastina, mequitazina, mianserina, noberastina, meclizina, norastemizol, olopatadina, picumast, pirilamina, prometazina, terfenadina, tripelenamina, temelastina, trimeprazina y triprolidina, particularmente cetirizina, levocetirizina, efletirizina y fexofenadina. En una realización adicional, la invención proporciona una combinación que comprende un polimorfo o sal de la invención junto con un antagonista H3 (y/o agonista inverso). Los ejemplos de antagonistas H3 incluyen, por ejemplo, aquellos compuestos desvelados en los documentos WO2004/035556 y WO2006/045416. Otros antagonistas del receptor de histamina que pueden utilizarse en combinación con los polimorfos y sales de la presente invención incluyen antagonistas (y/o agonistas inversos) del receptor H4, por ejemplo, los compuestos desvelados en Jablonowski y col., *J. Med. Chem.* 46: 3957-3960 (2003).

La invención proporciona por tanto, en un aspecto adicional, una combinación que comprende un polimorfo o sal de la invención junto con un inhibidor de la PDE4.

La invención proporciona por tanto, en un aspecto adicional, una combinación que comprende un polimorfo o sal de la invención junto con un agonista del adrenorreceptor β_2.

La invención proporciona por tanto, en un aspecto adicional, una combinación que comprende un polimorfo o sal de la invención junto con un corticoesteroide.

La invención proporciona por tanto, en un aspecto adicional, una combinación que comprende un polimorfo o sal de la invención junto con un agonista del GR no esteroideo.

La invención proporciona por tanto, en un aspecto adicional, una combinación que comprende un polimorfo o sal de la invención junto con un anticolinérgico.

La invención proporciona por tanto, en un aspecto adicional, una combinación que comprende un polimorfo o sal de la invención junto con un antihistamínico.

La invención proporciona por tanto, en un aspecto adicional, una combinación que comprende un polimorfo o sal de la invención junto con un inhibidor de la PDE4 y un agonista del adrenorreceptor β_2.

La invención proporciona por tanto, en un aspecto adicional, una combinación que comprende un polimorfo o sal de la invención junto con un anticolinérgico y un inhibidor de la PDE-4.

Las combinaciones mencionadas anteriormente puede presentarse convenientemente para su uso en la forma de una composición farmacéutica y, por tanto, las composiciones farmacéuticas que comprenden una combinación como se ha definido anteriormente junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable representan un aspecto adicional de la invención.

Los componentes individuales de dichas combinaciones pueden administrarse ya sea secuencial o simultáneamente en formulaciones farmacéuticas separadas o combinadas. En una realización, los componentes individuales se administrarán simultáneamente en una formulación farmacéutica combinada. Las dosis apropiadas de agentes terapéuticos conocidos serán fácilmente apreciadas por aquellos expertos en la materia.

La invención proporciona por tanto, en un aspecto adicional, una composición farmacéutica que comprende una combinación de un polimorfo o sal de la invención junto con otro agente terapéuticamente activo.

La invención proporciona por tanto, en un aspecto adicional, una composición farmacéutica que comprende una combinación de un polimorfo o sal de la invención junto con un inhibidor de la PDE4.

La invención proporciona por tanto, en un aspecto adicional, una composición farmacéutica que comprende una combinación de un polimorfo o sal de la invención junto con un agonista del adrenorreceptor β_2.

La invención proporciona por tanto, en un aspecto adicional, una composición farmacéutica que comprende una combinación de un polimorfo o sal de la invención junto con un corticoesteroide.

La invención proporciona por tanto, en un aspecto adicional, un producto farmacéutico composición que comprende una combinación de un polimorfo o sal de la invención junto con un agonista del GR no esteroideo.

La invención proporciona por tanto, en un aspecto adicional, una composición farmacéutica que comprende una combinación de un polimorfo o sal de la invención junto con un anticolinérgico.

La invención proporciona por tanto, en un aspecto adicional, una composición farmacéutica que comprende una combinación de un polimorfo o sal de la invención junto con un antihistamínico.

La invención proporciona por tanto, en un aspecto adicional, un producto farmacéutico composición que comprende una combinación de un polimorfo o sal de la invención junto con un inhibidor de la PDE4 y un agonista del adrenorreceptor β_2.

La invención proporciona por tanto, en un aspecto adicional, una composición farmacéutica que comprende una combinación de un polimorfo o sal de la invención junto con un anticolinérgico y un inhibidor de la PDE4.

La invención se ilustrará ahora por medio de los siguientes ejemplos no limitantes.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos ilustran la invención. Estos ejemplos no pretenden limitar el ámbito de la presente invención, sino más bien proporcionar orientación al experto en la materia para preparar y utilizar los polimorfos, sales, composiciones y procedimientos de la presente invención. Aunque se describen realizaciones particulares de la presente invención, el experto en la materia apreciará que pueden hacerse diversos cambios y modificaciones.

Cuando el nombre de un proveedor comercial se proporciona después del nombre de un compuesto o un reactivo, por ejemplo "compuesto X (Aldrich)" o "compuesto X/Aldrich", esto significa que el compuesto X es obtenible de un proveedor comercial tal como el proveedor comercial nombrado. Si no se referencia en el presente documento, el compuesto o reactivo puede comprarse a un proveedor convencional, tal como Sigma Aldrich, Lancaster, Fluorochem, TCI, etc.

Los nombres de los compuestos se han obtenido utilizando un programa de nomenclatura de compuestos que empareja la estructura con el nombre (por ejemplo, ACD/Name Batch v 9.0)

Detalles experimentales generales

Procedimientos de cromatografía líquida espectroscopia de masas (CLEM)

Se ha realizado el análisis por CLEM utilizando uno de los procedimientos enumerados a continuación.

Procedimiento A

La instrumentación de la CLEM consiste en lo siguiente:
Columna: Acquity UPLC BEH C_{18} 1,7 µm 2,1°mm × 50°mm. Horno de columna ajustado a 40 grados centígrados
Disolvente A: Agua ácido fórmico al 0,1 % + acetato de amonio 10°mM
Disolvente B: MeCN:agua 95:5 + ácido fórmico al 0,05 %

Volumen de inyección:	0,5 µl
Técnica de inyección:	Sobrellenado parcial de bucle
Detección UV	desde 220 hasta 330 nm
Frecuencia de muestreo UV:	40 puntos por segundo
Intervalo de exploración de EM:	100 a 1000 uma

(continuación)

Velocidad de exploración de EM:	Exploración de 0,2 segundos de exploración con un retardo entre exploraciones de 0,1 segundos
Función de exploración de EM:	Ionización por electronebulización con conmutación positivo negativo
Duración del ciclo:	2 minutos y 30 segundos

Gradiente:

Tiempo	Caudal ml/min	% de A	% de B
0	1	97	3
0,1	1	97	3
1.4	1	0	100
1,9	1	0	100
2	1	97	3

Procedimiento B:

El análisis por HPLC se realizó en una columna Sunfire C18 (30°mm × 4,6°mm de d.i., 3,5 µm de diámetro de empaquetado) a 30 grados centígrados.
Disolvente A = solución de ácido fórmico al 0,1 % v/v en agua.
Disolvente B = solución de ácido fórmico al 0,1 % v/v en acetonitrilo.

El gradiente empleado fue:

Tiempo (min)	Caudal (ml/min)	% de A	% de B
0	3	97	3
0,1	3	97	3
4,2	3	0	100
4,8	3	0	100
4,9	3	97	3
5,0	3	97	3

La detección UV fue una señal promediada de longitud de onda de 210 nm a de 350 nm y los espectros de masas se registraron en un espectrómetro de masas utilizando ionización por electronebulización de exploración alternativa en modo positivo y negativo.

Procedimiento C:

El análisis por HPLC se realizó en una Phenomenex Luma C18 (2) (50°mm × 2mm de d.i., 3 µm de diámetro de empaquetado o equivalente validado) a 40 grados centígrados
Disolvente A = solución de TFA al 0,05 % v/v en agua.
Disolvente B = solución de TFA al 0,05 % v/v en acetonitrilo.

El gradiente empleado fue:

Tiempo (min)	Caudal (ml/min)	% de A	% de B
0	1	100	0
8	1	5	95
8,01	1	100	0

La longitud de onda de la detección UV fue dependiente de analito y los espectros de masas se registraron en un espectrómetro de masas utilizando ionización por electronebulización química positiva.

Procedimiento D:

El análisis por HPLC se realizó en una Phenomenex Luma C18 (2) (50°mm × 2mm de d.i., 3 µm de diámetro de empaquetado o equivalente validado) a 60 grados centígrados
Disolvente A = solución de TFA al 0,05 % v/v en agua.
Disolvente B = solución de TFA al 0,05 % v/v en acetonitrilo.

El gradiente empleado fue:

Tiempo (min)	Caudal (ml/min)	% de A	% de B
0	1,5	100	0
2,5	1,5	5	95
2,7	1,5	5	95
2,9	1,5	100	0

La longitud de onda de la detección UV fue dependiente de analito y los espectros de masas se registraron en un espectrómetro de masas utilizando ionización por electronebulización química positiva.

Procedimientos de HPLC preparativa automatizada dirigida a masas

Los procedimientos para la HPLC preparativa automatizada dirigida a masas utilizada para la purificación de compuestos se describen a continuación:

Procedimiento A - pH alto

Detalles de la columna: columna Waters_XBRIDGE Prep C18 5 µm OBD (30 × 150°mm)

Los disolventes empleados fueron:

A = bicarbonato de amonio 10°mM en agua ajustado a pH 10 con solución acuosa de amoníaco

B = acetonitrilo + amoníaco acuoso al 0,1 %

La recogida se desencadenó por uv, em o una combinación de los dos. La detección UV fue una señal promediada de longitud de onda de 210 nm a de 350 nm y los espectros de masas se registraron en un espectrómetro de masas utilizando ionización por electronebulización de exploración alternativa en modo positivo y negativo.

Procedimiento B - bajo pH

Detalles de la columna: columna C18 SUNFIRE (30 × 150°mm de i.d., 5 µm de diámetro de empaquetado)

Los disolventes empleados fueron:

A = solución de ácido fórmico al 0,1 % v/v en agua.

B = solución de ácido fórmico al 0,1 % v/v en acetonitrilo.

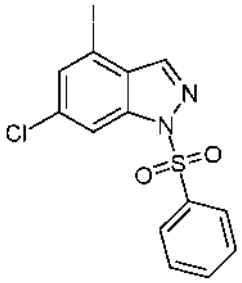
La recogida se desencadenó por uv, em o una combinación de los dos. La detección UV fue una señal promediada de longitud de onda de 210 nm a de 350 nm y los espectros de masas se registraron en un espectrómetro de masas utilizando ionización por electronebulización de exploración alternativa en modo positivo y negativo.

PREPARACIÓN DEL COMPUESTO A

Intermedios y ejemplos

Intermedio 1

6-Cloro-4-yodo-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indazol



Procedimiento A

Se disolvió 6-cloro-4-yodo-1*H*-indazol (30 g, 108°mmol, disponible de Sinova) en *N,N*-dimetilformamida (300 ml) y se enfriaron en un baño de agua con hielo en nitrógeno. Se añadió hidruro de sodio (5,17 g, 129°mmol) en porciones, manteniendo la temperatura por debajo de 10°ºC. Después de la adición completa, la mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos y después se añadió cloruro de bencenosulfonilo (16,5 ml, 129°mmol) gota a gota durante 15 minutos. La reacción se dejó calentar a TA durante la noche luego se vertió sobre agua helada (2 l). El producto precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua (aprox. 400 ml) y se secó en un horno de vacío durante la noche para proporcionar el compuesto del título (43,3 g).
CLEM (Procedimiento A): Tr 1,38 min, MH^+ 419

Procedimiento B

A una solución agitada de 6-cloro-4-yodo-1*H*-indazol (633,6 g) en THF (5,7 l) se le añadió hidróxido de sodio (227,4 g) seguido de bisulfato de tetra-n-butilamonio (38,0 g) a 20 ± 3°ºC, en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a 20 ± 3°ºC durante 1 h 3 min, después se añadió cloruro de bencenosulfonilo (319 ml) a una velocidad de manera que se mantenga la temperatura interna a <25°ºC. Se aclaró el cloruro de bencenosulfonilo residual en el recipiente con THF (630 ml), después la mezcla se agitó durante 1 h 10 min. La mezcla se enfrió a <5°ºC y se añadió agua (12,7 l) a una velocidad de manera que se mantenga la temperatura interna por debajo de 5°ºC ± 3, después la mezcla se agitó a 0-5°ºC durante 1 h 20 min. Los sólidos se recogieron mediante filtración al vacío, se lavó con agua (1,9 l, 2 veces), se secaron por succión después se secaron adicionalmente al vacío con una purga de nitrógeno a 40°ºC ± 3°ºC durante la noche para proporcionar el compuesto del título (780,8 g).
CLEM (Procedimiento C): Tr 6,28 min, MH^+ 419

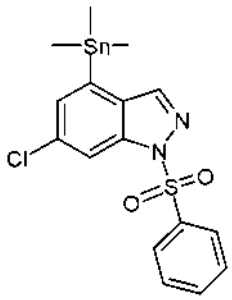
Procedimiento C

Todos los pesos, volúmenes y equivalentes son relativos al 6-cloro-4-yodo-1*H*-indazol.

Se agitan 6-cloro-4-yodo-1*H*-indazol (1,0 eq., 1 en peso, 50 g), hidróxido de sodio (2,25 eq., 0,324 en peso, 16,16 g) y sulfato ácido de tetrabutilamonio (0,05 eq., 0,061 en peso, 3,05 g) en THF (9,5 volúmenes, 475 ml) a 20 ± 3°ºC en una atmósfera de nitrógeno durante 1 h. La mezcla se enfría a 15 ± 3°ºC y se añade cloruro de bencenosulfonilo (1,10 eq., 0,51 volúmenes, 25,5 ml) gota a gota durante 20 minutos manteniendo la temperatura de reacción a <25°ºC y se lava con THF (0,5 volúmenes, 25 ml). La mezcla resultante se agita después en una atmósfera de nitrógeno a 20 ± 3°ºC durante al menos 1 hora antes de la comprobación de su terminación mediante HPLC. La mezcla de reacción se añade después a solución de ácido clorhídrico 0,25 M (18 volúmenes, 900 ml) se enfría a 0 ± 3°ºC durante 15 minutos, manteniendo la temperatura de la suspensión acuosa a <20°ºC. Esto se lava con solución de ácido clorhídrico 0,25 M (2 volúmenes, 100 ml). La suspensión de color naranja resultante se agita después a 2 ± 3°ºC durante al menos 1 h. El sólido se filtra, se lava con agua (3 volúmenes, 2 veces; 150 ml, 2 veces) y se seca por succión durante 20 minutos, después se seca a alto vacío a 40°ºC (± 3°ºC) hasta la temperatura de la sonda constante para proporcionar 6-cloro-4-yodo-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indazol en forma de un sólido de color naranja.

Intermedio 2

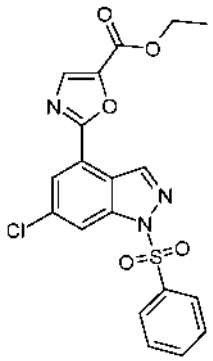
6-Cloro-1-(fenilsulfonil)-4-(trimetilestannanil)-1*H*-indazol



Se calentaron 6-cloro-4-iodo-1-(fenilsulfonil)-1H-indazole (30 g, 71,7°mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (8,1 g, 7,01°mmol), xileno (200 ml), trietilamina (19,98 ml, 143°mmol) y hexametildiestaño (21,8 ml, 105°mmol) a 150°ºC durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró en caliente a través de Celite, lavando con xileno adicional y el disolvente se evaporó al vacío. El residuo se trituró con ciclohexano y el precipitado se recogió mediante filtración y se secó en un horno de vacío para proporcionar el compuesto del título (14,4 g).
CLEM (Procedimiento C): Tr 1,51 min, MH^+ 457

Intermedio 3a

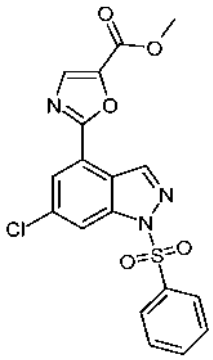
2-[6-Cloro-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indazol-4-il]-1,3-oxazol-5-carboxilato de etilo



En 4 lotes, se añadieron tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (3,37 g, 2,92°mmol), 2-cloro-1,3-oxazol-5-carboxilato de etilo (6,65 g, 37,9°mmol, disponible de Apolo Scientific) y yoduro de cobre(I) (1,11 g, 5,83°mmol) a una solución de 6-cloro-1-(fenilsulfonil)-4-(trimetilestannanil)-1*H*-indazol (13,28 g, 29,2 mmol) en *N*,*N*-dimetilformamida (52 ml). En 3 de los lotes, se añadieron tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (1,03 g, 0,89°mmol), acetato de 2-cloro-1,3-oxazol-5-carboxilato de etilo (2,03 g, 11,59°mmol) y yoduro de cobre(I) (0,34 g, 1,78°mmol) a una solución de 6-cloro-1-(fenilsulfonil)-4-(trimetilestannanil)-1*H*-indazol (4,06 g, 8,91 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (16 ml). En el cuarto lote, se añadieron tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,28 g, 0,24°mmol), acetato de 2-cloro-1,3-oxazol-5-carboxilato de etilo (0,55 g, 3,14°mmol) y yoduro de cobre(I) (0,09 g, 0,48°mmol) a una solución de 6-cloro-1-(fenilsulfonil)-4-(trimetilestannanil)-1*H*-indazol (1,10 g, 2,42 mmol) *N,N*-dimetilformamida (4 ml). Cada lote se calentó y se agitó a 100°ºC en irradiación de microondas durante 30 min. Las mezclas se dejaron enfriar a TA y el producto precipitado combinado se suspendió en éter dietílico y se recogió mediante filtración, lavando con éter dietílico adicional después secando en un horno de vacío durante 72 h. Se disolvieron aproximadamente 5,2 g del sólido resultante en diclorometano y se pasaron a través de Celite, eluyendo con diclorometano adicional. El disolvente se evaporó al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color naranja pálido (4,95 g).
CLEM (Procedimiento A): Tr 1,38 min, MH^+ 432

Intermedio 3b

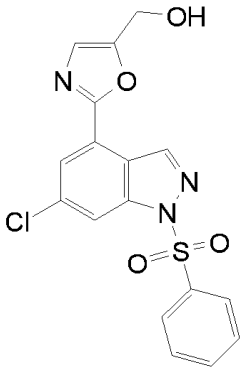
2-[6-Cloro-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indazol-4-il]-1,3-oxazol-5-carboxilato de metilo



A una solución agitada de 6-cloro-4-yodo-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indazol (549,8 g) en tolueno (1,43 l) se le añadió trietilamina (380 ml) a 20 ± 3°ºC en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió hexametildiestaño (385 ml) en tolueno (825 ml), seguido de tolueno (275 ml) y después tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (154,7 g). La mezcla de reacción se calentó a 120°ºC y se agitó a esta temperatura durante 3 h. La mezcla se dejó enfriar a 20 ± 3°ºC, se filtró, después se lavó con tolueno (4,95 l). El filtrado se transfirió a un recipiente limpio a través de un filtro Domnick Hunter en línea de 5 µm, aclarando con tolueno adicional (550 ml). El lote se lavó después con solución acuosa de KF al 50 % (5,5 l), la suspensión acuosa se filtró y el filtrado se recombinó con la fase orgánica. La fase acuosa se separó y los extractos orgánicos se lavaron sucesivamente con KF acuoso al 50 % (5,5 l), seguido de agua (5,5 l). La capa orgánica se diluyó con DMPU (2,75 l) después se concentró por destilación al vacío a aprox. 5,4 volúmenes. A la solución resultante se le añadió yoduro de cobre(I) (25,5 g) seguido de 2-cloro-1,3-oxazol-5-carboxilato de metilo (279 g, disponible de Apolo Scientific) a 20 ± 3°ºC. La solución se desgasificó a través de vacío y purgas de nitrógeno (3 veces). Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (78 g), la mezcla se desgasificó (3 veces) y después se calentó a 85-90ºC durante 10 h. La mezcla se diluyó con DMSO (13,75 l) y se enfrió a 20 ± 3°ºC y después se añadió agua (2,75 l) en porciones de aprox. 1 volumen durante aprox. 15 minutos hasta que se inició la cristalización. La suspensión resultante se envejeció a 20°ºC ± 3°ºC durante 1,5 horas. Los sólidos se recogieron mediante filtración al vacío, se lavaron con agua (2,75 l, 2 veces), se secaron por aspiración y después se secaron adicionalmente al vacío con una purga de nitrógeno a 45°ºC ± 5°ºC durante la noche para proporcionar el compuesto del título (341,1 g).
CLEM (Procedimiento C): Tr 6,08 min, MH^+ 418

Intermedio 4

{2-[6-Cloro-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indazol-4-il]-1,3-oxazol-5-il}metanol



Procedimiento A

Una solución de 2-[6-cloro-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indazol-4-il]-1,3-oxazol-5-carboxilato de etilo (5,11 g, 11,8°mmol) en diclorometano (80 ml) se enfrió a -25°ºC en un matraz de fondo redondo secado en el horno. Se añadió hidruro de diisobutilaluminio (25 ml, 37,5°mmol, solución 1,5 M en tolueno) gota a gota y la reacción se agitó a -20°ºC durante 3 h. Se añadió una solución acuosa al 10 % de tartrato de sodio y potasio (80 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 5 min. El sólido precipitado se separó por filtración y se repartió entre acetato de etilo (500 ml) y agua (500 ml). Las capas se separaron y la fase acuosa se lavó con acetato de etilo adicional (150 ml, 3 veces). Los extractos orgánicos combinados se secaron y se evaporaron al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (1,1 g).
CLEM (Procedimiento A): Tr 1,09 min, MH^+ 390.

El filtrado restante se concentró en gran parte al vacío y el residuo se repartió entre acetato de etilo (500 ml) y agua (500 ml). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo adicional (150 ml, 3 veces). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (150 ml, 2 veces), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporaron para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (1,9 g).
CLEM (Procedimiento A): Tr 1,09 min, MH^+ 390.

Procedimiento B

A una solución de 2-[6-cloro-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indazol-4-il]-1,3-oxazol-5-carboxilato de etilo (1,15 g) en THF (17,25 ml), agitada en nitrógeno en un baño de hielo, se le añadió una solución de hidruro de diisobutilaluminio (5,08 ml, 5,64°mmol) en tolueno. La mezcla de reacción se agitó a 0°ºC durante 2 h. Se añadió decahidrato de sulfato de sodio (2,5 g), la mezcla se agitó a TA durante 1 h, después se filtró, se lavó con THF (5 volúmenes, 2 veces) y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (0,98 g).
CLEM (Procedimiento D): Tr 2,20 min, MH^+ 390.

Procedimiento C

A una solución de 2-[6-cloro-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indazol-4-il]-1,3-oxazol-5-carboxilato de etilo (604,5 g) en THF (8,7 l), agitada en nitrógeno a 0 ± 3°ºC, se le añadió una solución de hidruro de diisobutilaluminio aproximadamente 1,3 M (1,8 kg) en tolueno. La mezcla de reacción se agitó a 0 ± 3°ºC durante 30 minutos y después se diluyó con THF (3 l). Se añadió decahidrato de sulfato de sodio (1,3 kg), manteniendo la temperatura por debajo de 5°ºC. La mezcla se agitó a 0 ± 3°ºC durante 10 minutos y luego se calentó a 20 ± 3°ºC y se mantuvo a esta temperatura durante 1 h. La suspensión se filtró, se lavó con THF (3 l, 4 veces) y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (529,6 g).
CLEM (Procedimiento C): Tr 5,18 min, MH^+ 390.

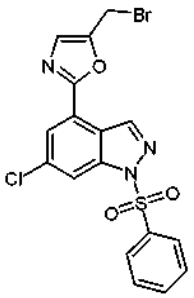
Procedimiento D

Todos los pesos, volúmenes y equivalentes son relativos al 6-cloro-4-yodo-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indazol.

Se enfría cloruro de zinc (3,6 eq, 1,17 en peso, 52,7 g) en tetrahidrofurano (5 volúmenes, 225 ml) a 0 a 5°ºC. Una solución del oxazol-5-carboxilato de etilo (1,1 eq, 0,37 en peso, 18,1 g, corregido para el ensayo al 92 % en peso) en tetrahidrofurano (5 volúmenes, 225 ml), se añade al recipiente. La suspensión se enfría a -10°ºC (± 5°ºC) en una atmósfera de nitrógeno y una solución de bis-(trimetilsilil)litiamida 1 M en tetrahidrofurano (1,80 eq, 4,30 volúmenes, 193 ml) se añade durante 15 minutos manteniendo la temperatura a -10°ºC (± 5°ºC). La solución resultante se agita en una atmósfera de nitrógeno a -10°ºC (± 5°ºC) durante 1 hora. A la solución se le añaden 6-cloro-4-yodo-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indazol (1,0 eq, 1,0 en peso, 45,0 g) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0,03 eq, 0,083 en peso, 3,73 g) (la mezcla se desgasifica con vacío/nitrógeno 3 veces) y después se calienta a 60°ºC (± 3°ºC) durante al menos 6 horas. La reacción después se comprueba la terminación mediante HPLC. La solución de reacción se enfría a 0°ºC (± 3°ºC) y una solución de hidruro de diisobutilaluminio al 25 % p/p en tolueno (4,0 eq, 6,4 volúmenes, 288 ml) se añade manteniendo la temperatura a <5°ºC. La solución de reacción resultante después se agita a 0°ºC (± 3°ºC) durante al menos 1 hora. La reacción después se comprueba la terminación mediante HPLC (genérica). La mezcla de reacción se añade en porciones a una solución de ácido cítrico (4,0 eq, 2,0 en peso, 90 g) en agua (10 volúmenes, 450 ml) a 0°ºC (± 5°ºC) durante ~1 h. La solución resultante se agita a 20°ºC durante 15 minutos, se extrae con acetato de etilo (10 volúmenes, 450 ml), la capa orgánica se lava con agua (3 volúmenes, 2 veces; 135 ml, 2 veces) y se filtra a través de un sinterizador de porosidad 4. La capa orgánica se evapora después a presión reducida (45°ºC, 10 kPa) a 2 a 3 volúmenes, se añade dimetilsulfóxido (10 volúmenes, 450 ml) y la solución se evapora a presión reducida (45°ºC, 5 kPa) para retirar todos los rastros de otros solventes. A la solución a 45°ºC, se le añade agua (5 volúmenes, 225 ml) gota a gota durante 30 minutos, la mezcla de reacción resultante se enfría a 20°ºC durante 3 horas y se agita a 20°ºC durante al menos 15 h. El producto se filtra, se lava con una solución de dimetilsulfóxido:agua (1:2) (2 volúmenes, 90 ml), después se lava con agua (3 volúmenes, 135 ml), después se seca a alto vacío a 60°ºC (± 3°ºC) hasta la temperatura de la sonda constante para proporcionar (2-(6-cloro-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indazol-4-il)oxazol-5-il)metanol en forma de un sólido de color beige.

Intermedio 5

4-[5-(Bromometil)-1,3-oxazol-2-il]-6-cloro-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indazol



Procedimiento A

Se disolvió {2-[6-cloro-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indazol-4-il]-1,3-oxazol-5-il}metanol (1,626 g, 4,17°mmol) en diclorometano anhidro (20 ml) y se añadió tetrabromuro de carbono (2,77 g, 8,34°mmol). La mezcla de reacción se enfrió a 0°ºC y una solución de trifenilfosfina (2,188 g, 8,34°mmol) en diclorometano (20 ml) se añadió gota a gota. Después de dejar calentar a TA y agitar durante 3 h adicionales, el disolvente se retiró parcialmente al vacío y la solución se purificó directamente mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 0-100 % en diclorometano. Las fracciones apropiadas se combinaron para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color crema (1,16 g).
CLEM (Procedimiento B): Tr 3,70 min, MH^+ 454.

Procedimiento B

Se añadió dibromuro de trifenilfosfina (20,60 g, 48,8°mmol) a una suspensión de {2-[6-cloro-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indazol-4-il]-1,3-oxazol-5-il}metanol (9,06 g, 23,2°mmol) en diclorometano (181 ml) a 0°ºC. La mezcla de reacción se agitó a 0°ºC hasta su terminación. Se añadieron agua (91 ml) y solución saturada de bicarbonato de sodio (91 ml) y la mezcla se agitó, después se separó. La capa acuosa se extrajo con diclorometano adicional (45 ml) y los extractos orgánicos se combinaron y se lavaron con agua (91 ml). Las capas se separaron y la orgánica se concentró a sequedad, después se redisolvió en metanol (136 ml). Después de agitar durante 30 minutos la suspensión de color blanco resultante se filtró y el sólido se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (9,58 g). CLEM (Procedimiento D): Tr 2,57 min, MH^+ 452/454.

Procedimiento C

Se añadió dibromuro de trifenilfosfina (1,2 kg) a una suspensión de {2-[6-cloro-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indazol-4-il]-1,3-oxazol-5-il}metanol (544,7 g) en diclorometano (3,8 l) agitada en nitrógeno a 10 ± 3°ºC. La mezcla de reacción se agitó a 10 ± 3°ºC durante 20 min. Se añadieron agua (2,7 l) y solución saturada de bicarbonato de sodio (5,4 l) y la mezcla se agitó, después se separó. La capa acuosa se extrajo con diclorometano adicional (2,7 l) y los extractos orgánicos se combinaron y se lavaron con agua (2,7 l). Las capas se separaron y la orgánica se concentró a sequedad y luego se redisolvió en metanol (6,5 l). Después de agitar durante 5 horas, la suspensión de color blanco resultante se filtró, se lavó con metanol (1,1 l, 2 veces) y el sólido se secó al vacío a 40 ± 5°ºC para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (514,0 g). CLEM (Procedimiento C): Tr 6,40 min, MH^+ 453/455.

Procedimiento D

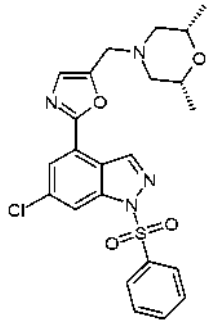
Todos los pesos, volúmenes y equivalentes son relativos al (2-(6-cloro-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indazol-4-il)oxazol-5-il)metanol.

Se agitan (2-(6-cloro-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indazol-4-il)oxazol-5-il)metanol (1,0 eq., 1 en peso, 34,0 g) y dibromuro de trifenilfosfina (1,3 eq., 1,32 en peso, 45,0 g), en diclorometano (15 volúmenes, 510 ml) a 20 (± 3°ºC) en una atmósfera de nitrógeno durante 1 h. La reacción después se comprobó la terminación mediante HPLC. Una vez terminada se añade metanol (0,8 volúmenes, 27,2 ml) a la reacción, con agitación vigorosa se añade solución de carbonato ácido de sodio al 8 % p/p (10 volúmenes, 340 ml) gota a gota durante 15 minutos (comprobar el pH acuoso >7). La mezcla se calienta a 30°ºC (± 3°ºC) y se agitan juntos durante 10 minutos, luego se separa, la fase acuosa se extrae de nuevo con diclorometano (5 volúmenes, 170 ml) y las capas combinadas de diclorometano se lavan con agua (5 volúmenes, 170 ml). La solución de diclorometano después se evapora a presión reducida hasta un volumen de aproximadamente 4 volúmenes. A la solución se le añade metanol (15 volúmenes, 510 ml) y la solución se evapora a presión reducida a 26 kPa, 20°ºC, para retirar el diclorometano restante hasta ~15 volúmenes. La suspensión después se agita a 20°ºC durante al menos 6 horas. El sólido se filtra, se lava con metanol (1 volumen, 2 veces; 34 ml, 2 veces), se seca por aspiración durante 20 minutos, después se seca a alto vacío a 30°ºC (± 3°ºC) hasta la temperatura de la sonda constante para proporcionar 5-(bromometil)-2-(6-cloro-1-(fenilsulfonil)-1*H*-

indazol-4-il)oxazol en forma de un sólido de color beige.

Intermedio 6

6-Cloro-4-(5-{[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil}-1,3-oxazol-2-il)-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indazol



Procedimiento A

Se disolvió 4-[5-(bromometil)-1,3-oxazol-2-il]-6-cloro-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indazol (0,580 g, 1,28°mmol) en diclorometano (5 ml) y se añadió (2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolina (0,317 ml, 2,56°mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 3 h, después se retiró el disolvente en una corriente de nitrógeno. El sólido de color amarillo resultante se disolvió en diclorometano (5 ml) y se lavó con agua (2,5 ml, 2 veces). Las capas se separaron (frita hidrófoba) y la fase orgánica se evaporó al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (0,60 g).
CLEM (Procedimiento A): Tr 0,86 min, MH^+ 487.
RMN ^{1}H (400 MHz, Cloroformo-d) δ (ppm) 8,93 (d, *J* = 1,0 Hz, 1 H), 8,33 (dd, *J* = 1,0, 1,5 Hz, 1 H), 8,04-8,00 (m, 2 H), 7,98 (d, *J* = 1.5 Hz, 1 H), 7,62 (tt, *J* = 1,5, 7,5 Hz, 1 H), 7,51 (t, J = 7,5 Hz, 2 H), 7,15 (s, 1 H), 3,67 (s, 2 H), 3,75-3,66 (m, 2 H), 2,79-2,72 (m, 2 H), 1,86 (dd, *J* = 10,5, 11,0 Hz, 2 H), 1,16 (d, *J* = 6,5 Hz, 6 H).

Procedimiento B

Se añadió (2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolina (160 ml) y después trietilamina (180 ml) a una suspensión de 4-[5-(bromometil)-1,3-oxazol-2-il]-6-cloro-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indazol (478,1 g) en acetona (3,8 l) agitada en nitrógeno a menos de 25°ºC. La mezcla de reacción se agitó a 20-25°ºC durante 2,5 horas y después se añadió agua (3,8 l). La suspensión resultante se agitó a de 25°ºC durante 35 min y después se filtró, se lavó con una mezcla de agua:acetona 2:1 v/v (1,0 l, 2 veces) y el sólido se secó al vacío a 45 ± 5°ºC para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (500,5 g).
CLEM (Procedimiento B): Tr 3,43 min, MH^+ 487.

Procedimiento C

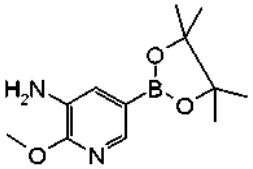
Todos los pesos, volúmenes y equivalentes son relativos al 5-(bromometil)-2-(6-cloro-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indazol-4-il)oxazol (corregido para el ensayo).

A una suspensión de 5-(bromometil)-2-(6-cloro-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indazol-4-il)oxazol (1 en peso, 540 g) en acetona (8,7 volúmenes, 4,7 l) se le añade 2,6-dimetilmorfolina (0,33 volúmenes, 1,2 eq, 178 ml), seguido de trietilamina (0,37 volúmenes, 1,2 eq, 200 ml) a <25°ºC en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agita a 20-25°ºC durante al menos 0,5 h, después se monitoriza la terminación mediante HPLC. Después se añade agua (8,7 volúmenes, 4,7 l) a la mezcla durante aprox. 5 minutos. La suspensión resultante se envejece a <25°ºC durante al menos 0,5 h, después los sólidos se recogen mediante filtración al vacío, se lavan con agua/acetona (2:1 v/v; 2,2 volúmenes, 2 veces; 1,2 l, 2 veces) y se secan al vacío con una purga de nitrógeno a 45 ± 5 C.

Recristalización - Todos los pesos, volúmenes y equivalentes son relativos a la ((2-(6-cloro-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indazol-4-il)oxazol-5-il)metil)-*cis*-2,6-dimetilmorfolina. Una suspensión agitada de ((2-(6-cloro-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indazol-4-il)oxazol-5-il)metil)-*cis*-2,6-dimetilmorfolina (1 en peso, 30 g) en DMSO (9 volúmenes, 270 ml) se calienta a 75-80ºC en una atmósfera de nitrógeno. La solución resultante clara se transfiere a un recipiente de cristalización a través de un filtro en línea Domnick Hunter de 5µm, después la línea se lava con DMSO adicional (1,0 volumen, 30 ml). La solución caliente se deja enfriar a 20-25°ºC durante al menos 2 h, después la suspensión resultante se envejece a esta temperatura durante al menos 1 h. Los sólidos resultantes se filtran, se lavan con DMSO (1,5 volúmenes, 45 ml), seguido de agua/acetona (2:1 v/v; 2 volúmenes, 2 veces; 60 ml, 2 veces) antes de secarse por aspiración durante 0,5 horas. El lote se seca al vacío a 45°ºC hasta la temperatura de la sonda constante para proporcionar ((2-(6-cloro-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indazol-4-il)oxazol-5-il)metil)-*cis*-2,6-dimetilmorfolina en forma de un sólido de color blanco.

Intermedio 7

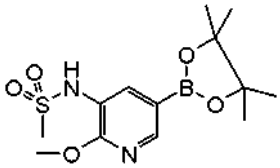
2-(Metiloxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-piridinamina



A la 5-bromo-2-(metiloxi)-3-piridinamina (18,93 g, 93°mmol, disponible de Asymchem International) en un matraz de fondo redondo de 1 l se le añadió 1,4-dioxano (500 ml) purgado con nitrógeno, seguido de 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (47,4 g, 186°mmol), acetato de potasio (27,5 g, 280°mmol) y aducto de dicloro{1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II)diclorometano (7,61 g, 9,32°mmol). La mezcla después se agitó a 80°ºC en nitrógeno durante 2 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar y después se repartió entre acetato de etilo y agua y se filtró a través de un lecho de Celite. La capa acuosa se extrajo adicionalmente con acetato de etilo (2 veces) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, salmuera y se secaron sobre sulfato de magnesio durante la noche. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar un sólido de color marrón oscuro. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo en acetato de etilo al 0-50 %/diclorometano. Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron a sequedad y el residuo se trituró con ciclohexano. El sólido resultante se separó por filtración y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color rosa claro (11,1 g).
CLEM (Procedimiento A): Tr 0,91 min, MH^+ 251.

Intermedio 8

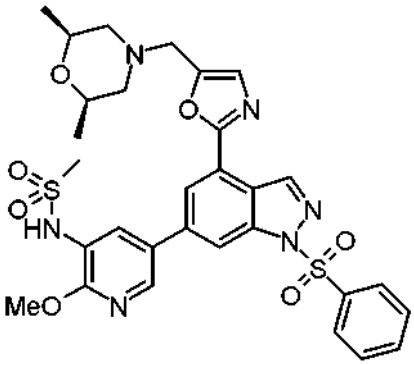
N-[2-(Metiloxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-piridinil]metanosulfonamida



A una solución de 2-(metiloxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-piridinamina (0,5 g, 1,999°mmol) en piridina (5 ml) se le añadió cloruro de metanosulfonilo (0,309 ml, 4,00°mmol) y la mezcla se agitó a 20°ºC durante 18 h, después el disolvente se retiró al vacío. El residuo se repartió entre una solución saturada de bicarbonato de sodio (10 ml) y diclorometano (20 ml), se separó mediante una frita hidrófoba y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de diclorometano y metanol para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color marrón (0,46 g).
CLEM (Procedimiento A): Tr 0,98 min, MH^+ 329.

Intermedio 9

***N*-[5-[4-(5-{[(2*R*,6*S*)-2,6-Dimetil-4-morfolinil]metil}-1,3-oxazol-2-il)-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indazol-6-il]-2-(metiloxi)-3-piridinil]metanosulfonamida**



Procedimiento A

Una suspensión de acetato de paladio(II) (0,05 g) y triciclohexilfosfina (0,16 g) en isopropanol (27 ml) se añadió a una suspensión de 6-cloro-4-(5-{[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil}-1,3-oxazol-2-il)-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indazol (5,40 g), trifluoro{6-(metiloxi)-5-[(metilsulfonil)amino]-3-piridinil}borato de potasio (6,19 g) y bicarbonato de sodio

(2,87 g) en isopropanol (27 ml) y agua (38 ml) agitando en nitrógeno a 60-65°ºC. La mezcla de reacción se agitó a 60-65°ºC durante 2,5 horas y luego se enfrió hasta temperatura ambiente. La suspensión resultante se filtró, se lavó con agua:isopropanol 1:1 v/v (11 ml, después 22 ml) y el sólido se secó al vacío a 40°ºC para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color gris (7,73 g).
CLEM (Procedimiento B): Tr 2,59 min, MH^+ 653.

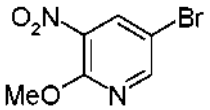
Procedimiento B

Todos los pesos, volúmenes y equivalentes son relativos a la ((2-(6-cloro-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indazol-4-il)oxazol-5-il)metil)-*cis*-2,6-dimetilmorfolina.

Se combinan ((2-(6-cloro-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indazol-4-il)oxazol-5-il)metil)-*cis*-2,6-dimetilmorfolina (1,00 en peso, 460 g), *N*-(2-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)metanosulfonamida (0,741 en peso, 1,1 eq, 341 g) y fosfato de potasio (0,523 en peso, 1,2 eq, 241 g), en IPA (5 volúmenes, 2,3 l) y agua (5 volúmenes, 2,3 l) en un CLR limpio en nitrógeno. Se añade difluoruro ácido de potasio (0,353 en peso, 2,2 eq, 163 g) y la mezcla se calienta a 75-80ºC y se desgasifica a esta temperatura durante al menos 1 h. En un recipiente separado se desgasifica IPA (5 volúmenes, 2,3 l) al calentarse a reflujo, después se agita durante 20 min adicionales a esta temperatura en un flujo de N_2 antes de enfriarse a 20-25°ºC en una atmósfera de nitrógeno. Al IPA desgasificado (5 volúmenes, 2,3 l) se le carga de acetato de paladio(II) (0,00922 en peso, 0,02 eq, 4,25 g), seguido de triciclohexilfosfina (0,0230 en peso, 0,04 eq, 10,6 g) y la mezcla se agita a 20-25°ºC durante al menos 0,5 horas. La solución de color amarillo resultante se añade a la mezcla de reacción y se agita a 75-80°ºC durante al menos 2 h, después se monitoriza su terminación mediante HPLC. La mezcla se enfría a 30°ºC durante 1 hora y se añade agua (5 volúmenes, 2,3 l). La suspensión se deja enfriar a 20°ºC, después se envejece a esta temperatura durante al menos 0,5 h, se filtra, se lava con IPA:agua (1:1 v/v; 2 volúmenes, 2 veces; 920 ml, 2 veces) y se seca por aspiración. El sólido se seca al vacío a 60°ºC hasta la temperatura de la sonda constante para proporcionar *N*-(5-(4-(5-((*cis*-2,6-dimetilmorfolino)metil)oxazol-2-il)-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indazol-6-il)-2-metoxipiridin-3-il)metanosulfonamida en forma de un sólido de color blanco.

Intermedio 10

5-Bromo-2-(metiloxi)-3-nitropiridina



Procedimiento A

Una solución de metóxido de sodio al 25 % en peso en metanol (2,1 l) se añadió a una suspensión de 5-bromo-2-cloro-3-nitropiridina (1,70 kg) en metanol (6,6 l), se agitaron en nitrógeno a 0-5°ºC. La mezcla de reacción se agitó a 5-10°ºC durante 2,75 horas y después se añadió agua (8,5 l). La mezcla de reacción se enfrió a 20-25°ºC. La mezcla después se concentró al vacío y la suspensión resultante se filtró, se lavó con agua (8,5 l, después 4,25 l 2 veces) y el sólido se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (1,37 kg).
RMN ^{1}H (400 MHz, Cloroformo-d) δ (ppm) 8,46 (s, 1 H), 8,40 (s, 1 H).

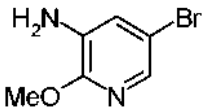
Procedimiento B

Todos los pesos, volúmenes y equivalentes son relativos a la 5-bromo-2-cloro-3-nitropiridina.

A una suspensión de 5-bromo-2-cloro-3-nitropiridina (75,0 g, 1 en peso, 1 eq) en metanol (300 ml, 4 volúmenes), se añade una solución de metóxido de sodio en metanol (25 % en peso, 88,6 g, 1,3 eq) durante aproximadamente 1 hora a fin de mantener la temperatura interna a 20 ± 5°ºC. La mezcla se agita a 20°ºC durante al menos 0,5 h, después se monitoriza su terminación mediante HPLC. Después se añade agua (375 ml, 5 volúmenes) a la mezcla a una velocidad de manera que se mantenga la temperatura interna por debajo de 30°ºC, después se envejece a esta temperatura durante al menos 0,5 h. El lote después se concentra a 6 volúmenes al vacío. La suspensión resultante se deja enfriar a 20-25°ºC, después se recogió mediante filtración al vacío, se lava con agua y se seca al vacío con una purga de nitrógeno a 20-25°ºC hasta peso constante para proporcionar 5-bromo-2-metoxi-3-nitropiridina en forma de un sólido de color blanco.

Intermedio 11

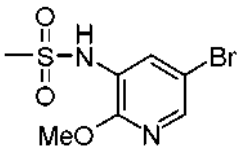
5-Bromo-2-(metiloxi)-3-piridinamina



Se añadió polvo de hierro (1,17 kg) a una suspensión de 5-bromo-2-(metiloxi)-3-nitropiridina (1,36 kg) en IMS (6,1 l), se agitó en nitrógeno a 20-25°ºC. Después se añadió agua (0,8 l) y la mezcla se enfrió a menos de 10°ºC. Después se añadió ácido clorhídrico acuoso (0,8 l de ácido clorhídrico concentrado y 0,8 l de agua) a la mezcla de reacción, manteniendo la temperatura por debajo de 10-15°ºC. La suspensión se calentó a 20-25°ºC y después se agitó a esta temperatura durante 23 horas. La suspensión se filtró, la torta del filtro se lavó con IMS (2,7 l, 2 veces) y los filtrados combinados se concentraron al vacío. Se añadió agua (4,1 l) lentamente a la solución concentrada y la suspensión resultante se mantuvo a 20-25°ºC durante 1,75 horas. La suspensión resultante se filtró, se lavó con agua (6,8 l, 2 veces) y el sólido se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (1,13 kg).
CLEM (Procedimiento B): Tr 2,16 min, MH^+ 204.

Intermedio 12

***N*-[5-Bromo-2-(metiloxi)-3-piridinil]metanosulfonamida**



Procedimiento A

Se añadió piridina (540 ml) a una suspensión de 5-bromo-2-(metiloxi)-3-piridinamina (902,0 g) en acetonitrilo (2,1 l), se agitó en nitrógeno a menos de 25°ºC. La mezcla se enfrió a menos de 10 ºC y se añadió cloruro de metanosulfonilo (605,3 g) manteniendo la temperatura por debajo de 25°ºC. La mezcla de reacción se agitó a 15-25°ºC durante 3 horas. Se añadió agua (3,6 l) lentamente a la mezcla durante 1 hora, manteniendo la temperatura por debajo de 25°ºC. La suspensión resultante se filtró, se lavó con agua:acetonitrilo 3:1 v/v (1,35 l, 2 veces) y el sólido se secó al vacío a 45 ± 5°ºC para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (1,13 kg).
CLEM (Procedimiento B): Tr 1,42 min, MH^+ 282.

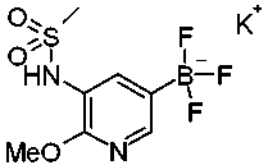
Procedimiento B

Todos los pesos, volúmenes y equivalentes son relativos al clorhidrato de 5-bromo-2-metoxipiridin-3-amina.

Se carga clorhidrato de 5-bromo-2-metoxipiridin-3-amina (100 g, 1 en peso, 1 eq) a un CLR que contiene una mezcla de acetonitrilo (220 ml, 2,2 volúmenes) y piridina (101 ml, 1,01 volúmenes, 99 g, 0,99 en peso) a temperatura ambiente. Después se añade cloruro de metanosulfonilo (56,4 g, 0,564 en peso, 1,18 eq) a la mezcla durante 20 minutos mientras se mantiene la temperatura a 20°ºC. Después de haberse agitado a 20°ºC durante 1,5 horas adicionales, la mezcla se muestrea y se analiza mediante HPLC. La reacción terminada se inactiva mediante la adición de agua durante 1 hora, manteniendo la mezcla a 20°ºC y con una mayor velocidad del agitador. La suspensión resultante se agita durante 17 horas y después se filtra al vacío. La torta se lava con agua:acetonitrilo 3:1 (50 ml, 2 veces; 0,5 volúmenes, 2 veces) y después se seca al vacío a 40-45°ºC para proporcionar *N*-(5-bromo-2-metoxipiridin-3-il)metanosulfonamida.

Intermedio 13

Trifluoro{6-(metiloxi)-5-[(metilsulfonil)amino]-3-piridinil}borato de potasio

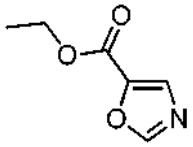


Se cargaron N-[5-bromo-2-(metiloxi)-3-piridinil]metanosulfonamida (499,4 g), bis(pinacolato)diboro (498,2 g) y acetato de potasio (361,8 g) en el recipiente de reacción. El recipiente de reacción se purgó con nitrógeno durante 10 min antes de añadir 1,4-dioxano (8,0 l). La solución resultante se calentó a 95 ± 5°ºC y se agitó en nitrógeno a esta temperatura. Una solución desgasificada de tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (16,6 g) y triciclohexilfosfina (25,0 g) en 1,4-dioxano (2,5 l) se añadió al recipiente de reacción durante 30 min. La mezcla de reacción se agitó a 95 ± 5°ºC durante 14 horas. La mezcla se enfrió a 20 ± 3°ºC y se mantuvo a esta temperatura durante 1 hora. La reacción mezcla se filtró y se concentró al vacío. Se añadieron agua (1,0 l) y fluoruro ácido de potasio (555,0 g) y la mezcla resultante se agitó durante 1 hora. Se añadió agua (2,0 l) a la suspensión, la capa acuosa se retiró y la capa orgánica restante se filtró. Se añadió 1,4-dioxano (12,0 l) a la solución que después se secó mediante destilación azeotrópica al vacío. Tras la destilación completa, la mezcla se enfrió a 20 ± 3°ºC y se mantuvo a esta temperatura durante 30 min. La suspensión resultante se filtró, se lavó con 1,4-dioxano (1 l, 2 veces), después con *t*-butil metil

éter (1,0 l, 2 veces) y el sólido se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco mate (708,3 g).
CLEM (Procedimiento C): Tr 2,26 min, MH^+ 247.

Intermedio 14

Oxazol-5-carboxilato de etilo

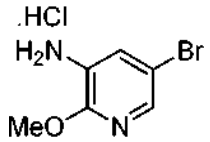


Todos los pesos, volúmenes y equivalentes son relativos al isocianuro de toluenosulfonilmetilo.

Se disuelve isocianuro de toluenosulfonilmetilo (TosMIc) (12,31 g, 1 en peso, 1 eq) en DCM (61,6 ml, 5 volúmenes) a 0°ºC en N_2. En un recipiente separado, se disuelve glioxalato de etilo (solución al 50 % en peso en tolueno, 20,6 g, 20,0 ml, 1,67 en peso) con DCM (61,6 ml, 5 volúmenes) en N_2 y se añade DBU (12,48 g, 12,35 ml, 1,3 eq, 1,01 en peso) dando como resultado una solución de color púrpura. La segunda solución se añade a la solución de TosMIc durante 1 hora, manteniendo la temperatura a 0°ºC, entonces se comprueba la terminación mediante HPLC después de 20 minutos adicionales. La reacción se inactiva mediante la adición lenta de HCl 2 M (10 volúmenes, 123 ml) y la capa de DCM se separa. La capa acuosa se reextrae con DCM (5 volúmenes, 61,6 ml) y los extractos orgánicos combinados se secan sobre Na_2SO_4, después se evaporan en Buchi, 25°ºC, 10 kPa para retirar el DCM y el tolueno. Se destilan a 1,2 kPa, temperatura de la camisa de 105°ºC, temperatura del vapor de 60-80°ºC para proporcionar oxazol-5-carboxilato de etilo en forma de un aceite incoloro.

Intermedio 15

5-Bromo-2-metoxipiridin-3-amina

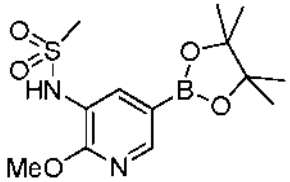


Todos los pesos, volúmenes y equivalentes son relativos a la 5-bromo-2-metoxi-3-nitropiridina.

A un matraz purgado con nitrógeno se le cargan 5-bromo-2-metoxi-3-nitropiridina (1 en peso, 5,0 g) y polvo de hierro (malla de 325, 0,86 en peso, 4,31 g). Se añade IMS (12 volúmenes, 60 ml), agua (0,6 volúmenes, 3 ml) y la mezcla se calienta a 35-40°ºC con agitación vigorosa. Se prepara una mezcla de HCl concentrado (37 % en peso, 0,146 volúmenes, 0,73 ml) y agua (0,56 ml, 2,8 volúmenes). La solución del ácido se añade a la reacción durante al menos 2,5 horas a 35-40°ºC. La reacción se agita durante al menos 1,5 horas adicionales y se toman muestras para el ensayo de terminación mediante HPLC. La reacción se enfría, se filtra a través de Celite y el recipiente y el lecho se lavan con IMS (2 volúmenes, 2 veces; 10 ml, 2 veces). Los filtrados combinados se destilan al vacío hasta 5 volúmenes y se añade tolueno (10 volúmenes, 50 ml), la mezcla se destila, esto se repite hasta que el nivel de IMS es <5 % por RMN. La solución se enfría y se añade HCl 5 M en IPA (0,9 volúmenes, 1,05 eq, 4,5 ml) durante al menos 30 minutos. La suspensión resultante se agita durante al menos 60 minutos, se filtra y la torta se lava con tolueno (2 volúmenes, 2 veces; 10 ml, 2 veces). La torta se seca al vacío a 40°ºC durante la noche para proporcionar clorhidrato de 5-bromo-2-metoxipiridin-3-amina en forma de un sólido de color blanco.

Intermedio 16

***N*-(2-Metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)metanosulfonamida**



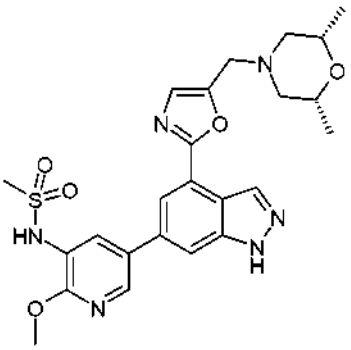
Todos los pesos, volúmenes y equivalentes son relativos a la *N*-(5-bromo-2-metoxipiridin-3-il)metanosulfonamida.

Se mezclan juntos triciclohexilfosfina (0,1191 g, 0,425°mmol, 0,008 eq, 0,008 en peso) y $Pd_2(dba)_3$ (0,1438 g, 0,157°mmol, 0,003 eq, 0,01 en peso) y luego se añade tolueno (15,00 ml, 1 volumen, 0,86 en peso, rociado con nitrógeno durante 1 h). La mezcla se agita y se calienta a 40-45°ºC durante 45 minutos antes de dejarse enfriar de nuevo a temperatura ambiente y se sitúan en nitrógeno para proporcionar una solución de color naranja dorado con partículas negras suspendidas. En un recipiente separado, se mezclan *N*-(5-bromo-2-metoxipiridin-3-il)metanosulfonamida (15,0323 g, 53,5°mmol, 1 en peso, 1 eq), bis(pinacolato)diboro (16,2962 g, 64,2°mmol, 1,2 eq, 1,08 en peso) y acetato de potasio (10,4879 g, 107°mmol, 2 eq, 0,70 en peso), con tolueno (150 ml, 10 volúmenes, 8,6 en peso). La suspensión resultante se agita y se calienta a 90°ºC en una purga de nitrógeno. Después de haber alcanzado la temperatura deseada, se añade la mezcla catalítica durante 10 minutos seguido de un lavado de tolueno (7,50 ml, 0,5 volúmenes, 0,43 en peso). La mezcla se agita a 90°ºC durante al menos una hora y luego se toman muestras para el análisis por HPLC. Una vez completa, la mezcla de reacción se enfría a 50°ºC y se filtra para retirar el material inorgánico. El sólido filtrado se lava con tolueno (15 ml, 2 veces; 1 volumen, 2 veces; 0,86 en peso, 2 veces) y los licores y lavados se combinan y destilan hasta 5 volúmenes. La solución de producto se deja enfriar hasta temperatura ambiente, etapa por la cual se ha convertido en una suspensión. Se añade heptano (75 ml, 5 volúmenes, 3,4 en peso) lentamente a la suspensión. La suspensión se envejece y se analiza el sobrenadante mediante HPLC para garantizar la suficiente cristalización. La suspensión se filtra y el producto sólido se lava con tolueno:heptano 1:1 (15 ml, 2 veces; 1 volumen, 2 veces) y se seca al vacío a 40-50°ºC para proporcionar *N*-(2-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)metanosulfonamida en forma de un sólido de color blanquecino.

Recristalización - Todos los pesos, volúmenes y equivalentes son relativos a la N-(2-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)metanosulfonamida. Una suspensión agitada de *N*-(2-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)metanosulfonamida (1 en peso, 1,01 kg) en propan-2-ol (4 volúmenes, 4,05 l) se calienta hasta 70-75°ºC en una atmósfera de nitrógeno, después se envejece a esta temperatura durante al menos 2 h. El lote se deja enfriar a 20-25°ºC durante al menos 1 h, después la suspensión se envejece a esta temperatura durante 1 hora adicional. Los licores se muestrean mediante HPLC para asegurar la cristalización completa, después, los sólidos resultantes se filtran, se lavan con propan-2-ol (1 volumen, 2 veces; 1,01 l, 2 veces) antes de secarse por aspiración durante 0,5 horas, después, el lote se seca al vacío a 50°ºC hasta la temperatura de la sonda constante para proporcionar N-(2-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)metanosulfonamida en forma de un sólido de color blanco.

Ejemplo 1

***N*-[5-[4-(5-{[(2*R*,6*S*)-2,6-Dimetil-4-morfolinil]metil}-1,3-oxazol-2-il)-1*H*-indazol-6-il]-2-(metiloxi)-3-piridinil]metanosulfonamida**



Procedimiento A

A una solución de 6-cloro-4-(5-{[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil}-1,3-oxazol-2-il)-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indazol (0,20 g, 0,411 mmol) y *N*-[2-(metoxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-piridinil]metanosulfonamida (0,175 g, 0,534°mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) se le añadieron cloro[2'-(dimetilamino)-2-bifenilil]paladio-1-(1R,4S)biciclo[2.2.1]hept-2-il[(1S,4R)biciclo[2.2.1]hept-2-il]fosfano (11,5 mg, 0,021°mmol), fosfato de potasio tribásico (0,262 g, 1,23°mmol) y agua (0,2 ml). La mezcla de reacción se calentó y se agitó a 120°ºC con irradiación de microondas durante 1 h. Se añadieron cloro[2'-(dimetilamino)-2-bifenilil]paladio-1(1R,4S)-biciclo[2.2.1]hept-2-il[(1S,4R)biciclo[2.2.1]hept-2-il]fosfano (11,5 mg, 0,021°mmol) y fosfato de potasio tribásico (80 mg) adicionales y la reacción se calentó a 120°ºC con irradiación de microondas durante 1 h. Se añadió fosfato tribásico de potasio adicional (80 mg) y la reacción se calentó en las mismas condiciones durante 1 h adicional. La mezcla de reacción se filtró a través de un SPE de sílice y se eluyó con metanol. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se repartió entre diclorometano (5 ml) y agua (5 ml). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano adicional (2 ml, 2 veces). Los extractos orgánicos combinados se concentraron en una corriente de nitrógeno y el residuo se disolvió en MeOH:DMSO (3 ml, 1:1, v/v) y se purificó por MDAP (procedimiento A) en 3 inyecciones. Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron para proporcionar un sólido de color blanco que se disolvió en MeOH:DMSO (1 ml, 1:1, v/v) y se purificó por MDAP adicionalmente (procedimiento B). Las fracciones

apropiadas se basificaron a pH 6 con solución de bicarbonato de sodio saturado y se extrajeron con acetato de etilo (25 ml, 2 veces). Los extractos orgánicos combinados se secaron y se evaporaron al vacío para proporcionar un sólido de color blanco que se secó en nitrógeno a 40°ºC durante 3 h para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (26 mg).
CLEM (Procedimiento A): Tr 0,53 min, MH^+ 513.

Procedimiento B

Se suspendieron N-[2-(Metiloxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-piridinil]metanosulfonamida (101 g, 308°mmol), 6-cloro-4-(5-{[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil}-1,3-oxazol-2-il)-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indazol (83,3 g, 154°mmol) y bicarbonato de sodio (38,8 g, 462°mmol), en 1,4-dioxano (1840 ml) y agua (460 ml) en nitrógeno y se calentaron a 80°ºC. Se añadió cloro[2'-(dimetilamino)-2-bifenilil]paladio-1-(1R,4S)biciclo[2.2.1]hept-2-il[(1S,4R)biciclo[2.2.1]hept-2-il]fosfano (8,63 g, 15,40°mmol) y la mezcla se agitó durante la noche a 80°ºC.

La mezcla de reacción se enfrió a 45°ºC, se añadió hidróxido de sodio acuoso 2 M (770 ml, 1540°mmoles) y la reacción se calentó a 45°ºC durante 4 horas. La mezcla se enfrió a TA y se diluyó con agua (610 ml). Se añadió diclorometano (920 ml) y la mezcla se filtró dos veces a través de Celite (lavada con 200 ml de 1,4-dioxano/DCM 2:1 cada vez). Las fases se separaron y la fase acuosa se lavó con 1,4-dioxano/DCM 2:1 (500 ml). La fase acuosa se neutralizó con ácido clorhídrico hasta pH ~7 y se extrajo con 1,4-dioxano/DCM 2:1 (1 l), después, con 1,4-dioxano/DCM 1:1 (500 ml, 2 veces). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera (500 ml) y se filtraron a través de Celite (lavados con 200 ml de 1,4 dioxano/DCM 2:1) y se evaporaron para proporcionar un sólido de color negro oscuro, que se purificó en 4 lotes:

Lote 1: se disolvieron 28 g en tolueno/etanol/amoniaco 80:20:2 (100 ml) y se purificaron por cromatografía en columna (columna de sílice de 1,5 kg), eluyendo con tolueno/etanol/amoniaco 80:20:2 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (14,78 g).

Lote 2: se disolvieron 30 g en metanol y se mezclaron con Fluorisil. El disolvente después se retiró mediante evaporación y el sólido se purificó mediante cromatografía en columna (columna de sílice de 1,5 kg, módulo de inyección de muestra sólida), eluyendo con tolueno/etanol/amoniaco 80:20:2 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco mate (9,44 g).

Lote 3: se disolvieron 31 g en tolueno/etanol/amoniaco 80:20:2 (100 ml) y se purificaron por cromatografía en columna (columna de sílice de 1,5 kg), eluyendo con tolueno/etanol/amoniaco 80:20:2 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (17 g).

Lote 4: se disolvieron 29 g en tolueno/etanol/amoniaco 80:20:2 (100 ml) y se purificaron por cromatografía en columna (columna de sílice de 1,5 kg), eluyendo con tolueno/etanol/amoniaco 80:20:2 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (21 g).

Las fracciones mixtas de las 4 columnas se combinaron y se evaporaron para proporcionar 19 g que se disolvieron en 200 ml de tolueno/etanol/amoniaco 80:20:2 (+ 4 ml adicionales de NH_3 0,88 para mejorar la solubilidad) y después se purificaron mediante cromatografía en columna (columna de sílice de 1,5 kg), eluyendo con tolueno/etanol/amoniaco 80:20:2 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (6,1 g).

Todos los lotes puros se combinaron (68 g) y se recristalizaron en etanol (1.200 ml). La suspensión se calentó a reflujo y se formó una solución. La solución resultante después se enfrió hasta temperatura ambiente durante la noche. El sólido resultante se recogió mediante filtración, se lavó con etanol en pequeñas cantidades y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (56 g). Este material se recristalizó de nuevo en etanol (1,100 ml). La suspensión se calentó a reflujo y se formó una solución. La solución resultante se enfrió hasta temperatura ambiente durante la noche con agitación. El sólido resultante se recogió por filtración y se lavó con etanol en pequeñas cantidades. El sólido se secó al vacío a 60°ºC durante 5 horas para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (45,51 g).
CLEM (Procedimiento A): Tr 0,61 min, MH^+ 513.

El filtrado de los dos recristalizaciones se evaporó para proporcionar ~23 g de un residuo sólido que se disolvió en 200 ml de tolueno/etanol/amoniaco 80:20:2 (+ 4 ml adicionales de NH_3 0,88 para mejorar la solubilidad) y después se purificó por cromatografía en columna (columna de sílice de 1,5 kg), eluyendo con tolueno/etanol/amoniaco 80:20:2 para proporcionar una tanda adicional del compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (18,5 g). Después, este sólido se recristalizó en etanol (370 ml). La suspensión se calentó a reflujo, después la solución resultante se agitó durante 20 minutos antes de dejarse enfriar hasta la temperatura ambiente de forma natural durante la noche. El sólido se secó al vacío a 65°ºC durante la noche para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (11,90 g).
CLEM (Procedimiento A): Tr 6,62 min, MH^+ 513.

Procedimiento C

Se añadió solución de hidróxido de sodio 10 M (0,70 ml) a una suspensión agitada de N-[5-[4-(5-{[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil}-1,3-oxazol-2-il)-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indazol-6-il]-2-(metiloxi)-3-piridinil]metanosulfonamida (1,17 g) en agua (5,8 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3,75 horas y luego se lavó con acetato de etilo (6 ml, 2 veces). Las capas se separaron y la fase acuosa se acidificó hasta pH 6 con ácido clorhídrico 2 M (0,8 ml). La capa acuosa acidificada se extrajo tres veces con acetato de etilo (11 ml, después 5 ml). Los extractos de acetato de etilo combinados se secaron mediante destilación azeotrópica y se diluyeron con acetato de etilo adicional (11 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 112 horas. La suspensión se sembró y después se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. La suspensión resultante se filtró, se lavó con acetato de etilo (2 ml, 2 veces) y el sólido se secó al vacío a 40°ºC para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (0,58 g).
CLEM (Procedimiento B): Tr 1,86 min, MH^+ 513.

Procedimiento D

A una suspensión de N-[5-[4-(5-{[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil}-1,3-oxazol-2-il)-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indazol-6-il]-2-(metiloxi)-3-piridinil]metanosulfonamida (596,5 g, 0,91 mol) en agua (3,8 l) se le añade hidróxido de sodio 5 M (715 ml, 3,56 mol) durante 20 minutos a <25°ºC. La mezcla se agita a 20 ± 3°ºC durante 2 h 45 min, después se lava con EtCN (3 l). El pH de la fase acuosa básica se ajusta a pH 6,6 utilizando ácido clorhídrico 2 M (1,4 l), manteniendo la temperatura por debajo de 30°ºC. La mezcla se extrae después con MeTHF (4,8 l, 2 veces) y los extractos combinados de MeTHF se lavan con agua (1,2 l). La mezcla se concentra hasta aprox. 2,4 l y se le añade EtOAc (3 l). Esta destilación de suelta y captura se repite 3 veces adicionales. La mezcla se ajusta a 60 ± 3°ºC y se siembra dos veces (3 g, 2 veces) con 35 minutos de diferencia. La mezcla resultante se envejece durante 1 h 10 min, después se enfría durante 2 h a 20-25°ºC y se envejece durante otras 15 h 50 min adicionales. La suspensión se filtra, se lava con EtOAc (1,2 l, 2 veces) y se seca al vacío a 45 ± 5°ºC durante aproximadamente 3 días para proporcionar el compuesto del título.

PREPARACIÓN DE POLIMORFOS DEL COMPUESTO A

Forma (II)

Se añadió acetato de etilo (15 ml) a *N*-[5-[4-(5-{[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil}-1,3-oxazol-2-il)-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indazol-6-il]-2-(metiloxi)-3-piridinil]metanosulfonamida (2,1 g) y se agitaron en condiciones ambientales durante la noche. La suspensión resultante se filtró y se secó al vacío a 50°ºC para proporcionar una nueva forma en estado sólido (91 % p/p).
RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO d6) d = 13,49 (s a, 1H), 9,39 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,42 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,99 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,93 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,74 (s, 2H), 3,58 (m, 2H), 3,11 (s, 3H), 2,80 (d, *J* = 10,3 Hz, 2H), 1,78 (t, *J* = 10,3 Hz, 2H), 1,05 (d, *J* = 6,4 Hz, 6H).

Forma (III)

Se añadió metanol (4 ml) a *N*-[5-[4-(5-{[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil}-1,3-oxazol-2-il)-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indazol-6-il]-2-(metiloxi)-3-piridinil]metanosulfonamida (0,3 g) seguido de ácido fumárico (0,0764 g) en metanol (2 ml). La suspensión resultante se diluyó adicionalmente con metanol (3 ml) y se agitó durante la noche en condiciones ambientales. La suspensión se filtró, se lavó con metanol y se secó al aire para proporcionar una nueva forma en estado sólido (64 % p/p).
RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO d6) d = 13,50 (s a, 1H), 9,39 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,42 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,99 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,93 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,74 (s, 2H), 3,58 (m, 2H), 3,11 (s, 3H), 2,80 (d, *J* = 10,3 Hz, 2H), 1,78 (t, *J* = 10,5 Hz, 2H), 1,05 (d, *J* = 6,4 Hz, 6H).

Forma (IV)

Se saturó tetrahidrofurano con *N*-[5-[4-(5-{[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil}-1,3-oxazol-2-il)-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indazol-6-il]-2-(metiloxi)-3-piridinil]metanosulfonamida a temperatura ambiente y se calentó. La suspensión se enfrió hasta temperatura ambiente y los sólidos se filtraron, se lavaron con THF y se secaron al vacío a 30°ºC para proporcionar una nueva forma en estado sólido.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO d6) d = 13,50 (s a, 1H), 9,39 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,41 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,74 (s, 2H), 3,58 (m, 2,4H), 3,11 (s, 3H), 2,80 (d, J = 10,5 Hz, 2H), 1,78 (t, J = 10,5 Hz, 2,4H), 1,05 (d, J = 6,1 Hz, 6H).

La muestra contiene 0,2 equivalentes molares de tetrahidrofurano.

Difracción de rayos X de polvo (XRPD) para las formas (II) a (IV)

Los datos se obtuvieron con un difractómetro de polvo PANalytical X'Pert Pro, modelo PW3040/60 utilizando un detector X'Celerator. Las condiciones de obtención fueron: radiación: Cu Kα, generador de tensión: 40 kV, generador

de corriente: 45 mA, ángulo inicial: 2,0 º2θ, ángulo final: 40,0 º2θ, tamaño de etapa: 0,0167 º2θ, tiempo por etapa: 31,75 segundos. La muestra se preparó mediante el montaje de unos pocos miligramos de muestra en una chapa gofrada (Zero backround) de silicio, lo que da como resultado una fina capa de polvo.

La forma (III) se molió ligeramente con mano de mortero y mortero para reducir orientación preferida.

Forma (II)

Los datos de XRPD se muestran en la figura 1.

Los ángulos y espaciados-d de XRPD característicos para la forma en estado sólido se resumen en la tabla 1. Las posiciones de los picos se midieron utilizando el software Highscore.

Tabla 1

2θ/°	Espaciado-d/Å
4,6	19,1
9,2	9,6
11,4	7,8
12,1	7,3
12,7	7,0
13,7	6,5
14,0	6,3
16,0	5,5
17,1	5,2
17,9	5,0
18,5	4,8
18,8	4,7
22,3	4,0
20,8	4,3
23,8	3,7
25,9	3,4

Forma (III)

Los datos de XRPD se muestran en la figura 2.

Los ángulos y espaciados-d de XRPD característicos para la forma en estado sólido se resumen en la tabla 2. Las posiciones de los picos se midieron utilizando el software Highscore.

Tabla 2

2θ/°	Espaciado-d/Å
6,7	13,2
8,2	10,8
8,8	10,0
9,7	9,1

(continuación)

2θ/°	Espaciado-d/Å
11,1	8,0
12,6	7,0
13,6	6,5
14,4	6,1
17,0	5,2
17,7	5,0
18,8	4,7
20,9	4,2
21,3	4,2
22,8	3,9
24,4	3,6
25,3	3,5

Forma (IV)

Los datos de XRPD se muestran en la figura 3.

Los ángulos y espaciados-d de XRPD característicos para la forma en estado sólido se resumen en la tabla 3. Las posiciones de los picos se midieron utilizando el software Highscore.

Tabla 3

2θ/°	Espaciado-d/Å
5,8	15,2
11,1	8,0
11,6	7,6
14,0	6,3
17,5	5,1
19,3	4,6
22,3	4,0
25,7	3,5

PREPARACIÓN DE SALES DEL COMPUESTO A

Sal de sodio

Se añadió metanol (2 ml) a *N*-[5-[4-(5-{[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil}-1,3-oxazol-2-il)-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indazol-6-il]-2-(metiloxi)-3-piridinil]metanosulfonamida (0,3 g) seguido de hidróxido de sodio acuoso (0,129 ml) para proporcionar una solución. Se añadió *terc*-butil metil éter (4 ml) a la solución seguido de cristales de siembra de la sal de sodio y esta suspensión se agitó durante la noche en condiciones ambientales. La suspensión se filtró, se lavó con *terc*-butil metil éter (2 ml) y se secó al aire para proporcionar la sal de sodio (0,2312 g) en forma de un hidrato.
RMN: Coherente con la formación de sales
RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO d6) d = 13,35 (s a, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,90 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,65 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,59 (m, 2H), 2,83 (d, J = 10,3, 2H), 2,61 (s, 3H), 1,78 (t, J = 10,5 Hz, 2H), 1,05 (d, J = 6,1 Hz, 6H).

Sal de tosilato

Una solución de *N*-[5-[4-(5-{[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil}-1,3-oxazol-2-il)-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indazol-6-il]-2-(metiloxi)-3-piridinil]metanosulfonamida (0,3 g) en tetrahidrofurano (3 ml) se añadió a ácido *p*-toluenosulfónico (0,1224 g) para proporcionar inicialmente una solución. Se formó una suspensión después de la agitación y se diluyó con tetrahidrofurano (2 ml) y se agitó durante la noche en condiciones ambientales. La suspensión se filtró, se lavó con tetrahidrofurano (2 ml) y se secó al aire para proporcionar el tosilato (0,3759 g).
RMN: Coherente con la formación de monotosilato
RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO d6) d = 13,56 (s a, 1H), 10,38 (s a, 1H), 9,43 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,43 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,99 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,46 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,11 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 4,69 (s a , 2H), 4,00 (s, 3H), 3,80 (s a, 2H), 3,50 (s a, 2H), 3,11 (s, 3H), 2,80 (s a, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,05 (d, J = 6,1 Hz, 6H). La muestra contiene señales de RMN de 0,5 equivalentes molares de tetrahidrofurano 3,60 (m, 2H), 1,76 (m, 2H).

Sal de maleato

Se añadió metanol (4 ml) a *N*-[5-[4-(5-{[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil}-1,3-oxazol-2-il)-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indazol-6-il]-2-(metiloxi)-3-piridinil]metanosulfonamida (0,3 g) seguido de ácido maleico (0,0749 g) en metanol (2 ml). La solución se dejó cristalizar durante una noche en condiciones ambientales. La suspensión resultante se filtró, se lavó con metanol (1 ml) y se secó al aire para proporcionar el maleato (0,1441 g).
RMN: Coherente con la formación de monomaleato
RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO d6) d = 13,53 (s a, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,42 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 6,16 (s, 2H), 4,16 (s a, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,69 (s a, 2H)*, 3,11 (s + s a, 3H + 2H), 2,22 (s a, 2H), 1,10 (d, J = 6,4 Hz, 6H).
*Aumento parcial en la integral debido a la superposición con el pico ancho de HOD

Sal de hemipamoato

Se añadió tetrahidrofurano (1 ml) a ácido pamoico (0,0759 g) para proporcionar una suspensión. Esta suspensión se añadió a *N*-[5-[4-(5-{[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil}-1,3-oxazol-2-il)-1*H*-indazol-6-il]-2-(metiloxi)-3-piridinil]metanosulfonamida (0,2 g). Se añadieron tetrahidrofurano adicional (7 ml) y agua (12 ml) antes de que la solución se redujera de volumen en aprox. un 10 % en una purga de nitrógeno. La suspensión resultante se sometió a ultrasonidos y se agitó en condiciones ambientales durante la noche. La suspensión se filtró, se lavó con agua y se secó al vacío a 50°°C para proporcionar el hemipamoato (0,092 g) que contiene agua al 5 % p/p.
RMN: Coherente con la formación de hemipamoato
RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO d6) d = 13,51 (s a, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,42 (m, 2H), 8,13 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,85 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,33 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,18 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 4,78 (s, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,92 (s a, 2H), 3,63 (m, 2H), 3,11 (s, 3H), 2,95 (d, J = 11,0 Hz, 2H), 1,97 (m, 2H), 1,07 (d, J = 6,4 Hz, 6H).

Sal de heminaftalenodisulfonato

Se añadió acetato de isopropilo (12 ml) a *N*-[5-[4-(5-{[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil}-1,3-oxazol-2-il)-1*H*-indazol-6-il]-2-(metiloxi)-3-piridinil]metanosulfonamida (0,2 g) seguido de ácido naftalenodisulfónico (0,0703 g) en acetato de isopropilo (2 ml). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 9 días antes de la filtración y se secó al vacío a 40°°C durante 3 horas para proporcionar el heminaftalenodisulfonato.
RMN: Coherente con la formación de heminaftalenodisulfonato
RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO d6) d = 13,56 (s a, 1H), 10,38 (s a, 1H), 9,42 (s, 1H), 8,85 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,43 (d, J = 2,5, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,99 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,93 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,69 (s a, 1H), 7,40 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 4,68 (s a, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,80 (s a, 2H), 3,50 (s a, 2H), 3,11 (s, 3H), 2,80 (s a, 2H), 1,15 (d, J = 6,1 Hz, 6H).
Las integrales a 4,68 y 2,80 están solamente a 1,6H no al 2H esperado.
Los picos extra son debidos a los aprox. 0,1 eq de isopropilacetato.
Raman: No coherente con las formas de base libre conocidas.

Sal de mesitilenosulfonato

Una solución de dihidrato de ácido mesitilenosulfónico (0,0698 g, 0,295 mmol, 1,0 eq) en tetrahidrofurano (0,5 ml) se añadió a *N*-[5-[4-(5-{[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil}-1,3-oxazol-2-il)-1*H*-indazol-6-il]-2-(metiloxi)-3-piridinil]metanosulfonamida (0,1505 g, 0,294 mmol) y se sometió a ultrasonidos para proporcionar una solución clara. Después de agitar a temperatura ambiente durante aprox. 2 minutos, la solución había formado una suspensión muy espesa. Esto se realizó a temperatura ambiente durante la noche. Los sólidos se recogieron mediante filtración y se lavaron con tetrahidrofurano (1-2 ml) antes de secarse al vacío a 50°°C durante la noche para proporcionar la sal de mesitilenosulfonato (0,1399 g, 66,8 % teórico).
RMN: Coherente con la formación de sal
RMN (400 MHz, DMSO d6) d = 13,56 (s, 1H), 10,39 (s a, 1H), 9,42 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,43 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,99 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 6,73 (s, 2H), 4,69 (s a, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,81 (s a,

2H), 3,49 (s a, 4H), 3,11 (s, 3H), 2,79 (s a, 2H), 2,16 (s, 3H), 1,15 (d, J = 6,1 Hz, 6H).
No se ven dos grupos metilo del ácido mesitilenosulfónico ya que se solapan con la resonancia del d_5H-DMSO.

Hemibifenildisulfonato

Una solución de ácido bifenildisulfónico (0,0465 g, 0,148 mmol, 0,5 eq) en tetrahidrofurano (0,2 ml) y agua (0,2 ml) se añadió a *N*-[5-[4-(5-{[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil}-1,3-oxazol-2-il)-1*H*-indazol-6-il]-2-(metiloxi)-3-piridinil]metanosulfonamida (0,1506 g, 0,294 mmol) y se sometió a ultrasonidos para proporcionar una solución que se agito temperatura ambiente durante la noche. Después de este tiempo la solución produjo sólidos debido a un precipitado. Estos sólidos se recogieron mediante filtración y se lavaron con tetrahidrofurano (1-2 ml) antes de secarse al vacío a 50°ºC durante la noche para proporcionar la sal de hemibifenildisulfonato (0,117 g, 59,5 % teórico).
RMN: Coherente con la formación de sal
RMN (400 MHz, DMSO d6) d = 13,55 (s, 1H), 10,37 (s a, 1H), 9,42 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,43 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,99 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,96 (s, 1 H), 7,66 (s + d, J = 8,1 Hz, 1H + 2H), 7,61 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 4,69 (s a, 2H) , 4,01 (s, 3H), 3,81 (s a, 2H), 3,50 (s a, 4H), 3,11 (s, 3H), 2,79 (s a, 2H), 1,16 (d, J = 6,1 Hz, 6H).

2-Naftalenosulfonato (napsilato)

Se disolvió *N*-[5-[4-(5-{[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil}-1,3-oxazol-2-il)-1*H*-indazol-6-il]-2-(metiloxi)-3-piridinil]metanosulfonamida (0,200 g, 0,390 mmol) en tetrahidrofurano (3,2 ml) y agua (0,8 ml). Por separado, se disolvió ácido 2-naftalenosulfónico (0081 mg, 0,390 mmol, 1,0 eq) en tetrahidrofurano (0,8 ml) y se añadió a la solución de *N*-[5-[4-(5-{[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil}-1,3-oxazol-2-il)-1*H*-indazol-6-il]-2-(metiloxi)-3-piridinil]metanosulfonamida. Esto se sembró con una sal de napsilato previa, sin embargo estas semillas se disolvieron. La solución se dejó evaporar a temperatura ambiente durante 2 días. El sólido de color blanco formado se trituró en agua y se sometió a ultrasonidos ser filtrado y se lavó con agua. Los sólidos húmedos se secaron al vacío a 40-50°ºC durante 5 días para proporcionar la sal de napsilato (254,8 mg, 91 % teórico).
RMN: Coherente con la formación de sal
RMN (400 MHz, DMSO d6) d = 13,56 (s, 1H), 10,38 (s a, 1H), 9,42 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,43 (d, J = 2,2 Hz, 1 H), 8,15 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,00 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,96 (m, 2H), 7 , 86 (m, 2H), 7,71 (m, 2H), 7,53 (m, 2H), 4,68 (s a, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,79 (s a, 2H), 3,50 (s a, 2H), 3,11 (s, 3H), 2,78 (s a, 2H), 1,14 (d, J = 6,1 Hz, 6H).
La RMN muestra también algunas impurezas de bajo nivel no identificadas y tetrahidrofurano residual (0,1 equivalentes molares).

Hemicinamato

Procedimiento A

Se trató *N*-[5-[4-(5-{[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil}-1,3-oxazol-2-il)-1*H*-indazol-6-il]-2-(metiloxi)-3-piridinil]metanosulfonamida (0,02505 g, 0,049 mmol) con ácido trans-cinámico (0,01453 g, 0,098 mmol, 2,0 eq) en metanol (0,5 ml). Esto se calentó con una pistola de aire caliente hasta que se produjo la disolución, después se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. Los sólidos precipitaron después del volver a la temperatura ambiente y se dejaron en agitación durante la noche. Los sólidos se filtraron y el disolvente se retiró aplicando vacío a través de la torta para proporcionar la sal.

Procedimiento B

Se disolvieron *N*-[5-[4-(5-{[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil}-1,3-oxazol-2-il)-1*H*-indazol-6-il]-2-(metiloxi)-3-piridinil]metanosulfonamida (80 g, 0,156 mol) y ácido trans-cinámico (58,66 g, 0,396 mol, 2,5 eq) en metanol (3,2 l) mediante calentamiento a 65°ºC. La solución se enfrió a 60°ºC y se sembró con hemicinamato de *N*-[5-[4-(5-{[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil}-1,3-oxazol-2-il)-1*H*-indazol-6-il]-2-(metiloxi)-3-piridinil]metanosulfonamida (0,0802 g), éste se disolvió por lo que la solución se enfrió adicionalmente hasta 50°ºC y se resembró con hemicinamato de *N*-[5-[4-(5-{[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil}-1,3-oxazol-2-il)-1*H*-indazol-6-il]-2-(metiloxi)-3-piridinil]metanosulfonamida. Esto se agitó durante 1 hora a 50°ºC y después se enfrió a ~0,167°ºC/min hasta 20°ºC. Después de 2 horas se tomó una muestra y resultó ser la forma 3 mediante análisis de Raman. La suspensión se calentó de nuevo a reflujo para proporcionar una solución y se añadió metanol adicional (100 ml) para compensar las pérdidas de disolvente incurridas durante el procedimiento de alta temperatura ampliado. La solución se enfrió hasta 25°ºC y se tomó una muestra, que se sembró con hemicinamato de *N*-[5-[4-(5-{[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil}-1,3-oxazol-2-il)-1*H*-indazol-6-il]-2-(metiloxi)-3-piridinil]metanosulfonamida. Esta muestra sembrada se envejeció durante 20 minutos y después se utilizó para sembrar la solución a granel. Esto se dejó en agitación a 25°ºC durante 16 h. La suspensión se filtró y se secó por aspiración antes de secarse al vacío a 50°ºC para proporcionar la sal (75,4 g, 82,5 % teórico).
RMN: Coherente con la formación de sal
RMN (400 MHz, DMSO d6) d = 13,49 (s a, 1H), 9,40 (s a, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,42 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 7,99 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,57 (d, J = 16,1 Hz, 0,5H), 7,42 (m, 1,5H), 7,35 (s, 1H), 6,55 (d, J = 15,9 Hz, 0,5H), 4,01 (s, 3H), 3,74 (s, 2H), 3,58 (m, 2H), 3,12 (s, 3H), 2,80 (d, J = 10,5, 2H), 1,78 (t, J = 10,5, 2H), 1,05 (d, J = 6,1 Hz, 6H).

La RMN también muestra metanol residual (señal de 3,18 ppm) a <0,1 equivalentes molares.

Hemisebacato

Una solución de ácido sebácico (118,6 mg, 0,586 mmol, 2,0 eq) en THF (2 ml) se fabricó y se añadió a *N*-[5-[4-(5-{[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil}-1,3-oxazol-2-il)-1*H*-indazol-6-il]-2-(metiloxi)-3-piridinil]metanosulfonamida (150,6 mg, 0,294 mmol) y se calentó para proporcionar una solución clara. La solución se dejó enfriar hasta temperatura ambiente con agitación y después de 2 horas y los sólidos estaban presentes. Se añadió una alícuota adicional de THF en este punto y la suspensión se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Los sólidos se aislaron mediante filtración y se secaron al vacío a 50°ºC durante la noche para proporcionar la sal de hemisebacato.
RMN: Coherente con la formación de sal
RMN (400 MHz, DMSO d6) d = 13,49 (s, 1H), 11,94 (s a, 1H), 10,38 (s a, 1H), 9,38 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,42 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,74 (s, 2H), 3,11 (s, 3H), 2,80 (d, J = 10,5, 2H), 2,18 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 1,48 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 1,25 (s, 4H), 1,05 (d, J . = 6,1 Hz, 6H).
La muestra contiene 0,85 equivalentes molares de tetrahidrofurano - señales de RMN: 3,60 ppm (m, 3,3H) y 1,76 ppm (m, 3,4H).

Hemipiromelitato

Una solución de ácido piromelítico (0,0546 g, 0,215mmol, 0,55 eq) se fabricó en tetrahidrofurano (1 ml) y se añadió a *N*-[5-[4-(5-{[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil}-1,3-oxazol-2-il)-1*H*-indazol-6-il]-2-(metiloxi)-3-piridinil]metanosulfonamida (0,1999 g, 0,390 mmol) seguida de tetrahidrofurano adicional (1 ml). Esta suspensión se sometió a ultrasonidos punto en el cual los sólidos cambiaron de carácter físico y se volvieron sólidos. Se añadió na alícuota adicional de tetrahidrofurano (2 ml) y la solución se calentó y se sometió a ultrasonidos, sin embargo no se observó disolución. La suspensión se dejó enfriar y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Los sólidos se recogieron mediante filtración y se lavaron con tetrahidrofurano (2 ml) antes de secarse al vacío durante la noche a 50°ºC para proporcionar la sal de hemipiromelitato en forma de un solvato de tetrahidrofurano.
RMN: Coherente con la formación de sal
RMN (400 MHz, DMSO d6) d = 13,52 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,42 (d, J = 2,2 Hz, 1H) , 8,20 (s, 1H), 7,99 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 4,01 (s, 5H), 3,60 (m, 6H), 3,11 (s, 3H), 3,02 (d, J = 10,8 Hz, 2H), 2,06 (s a, 2H), 1,76 (m, 4H), 1,05 (d, J = 6,1 Hz, 6H).
Las señales del tetrahidrofurano son 3,60 ppm (m, 4H) y 1,76 ppm (m, 4H) correspondientes a 1 equivalente molar.

Hemibencenodiacrilato

Se disolvió ácido 1,4-bencenodiacrílico (0,0431 g, 0,197 mmol, 0,5 eq) en dimetilsulfóxido (0,5 ml) con calentamiento, esto se añadió a *N*-[5-[4-(5-{[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil}-1,3-oxazol-2-il)-1*H*-indazol-6-il]-2-(metiloxi)-3-piridinil]metanosulfonamida (0,2003 g, 0,391 mmol) y se calentó para proporcionar una solución. Se añadió tetrahidrofurano (1 ml) a la solución y después se calentó y se sometió a ultrasonidos antes de dejarse en agitación a temperatura ambiente durante la noche. Los sólidos se aislaron mediante filtración y se lavaron con tetrahidrofurano antes de secarse al vacío a 65°ºC durante la noche para proporcionar la sal de hemibencenodiacrilato (0,1385 g, 57 % teórico).
RMN: Coherente con la formación de sal
RMN (400 MHz, DMSO d6) d = 13,49 (s a, 1H), 12,40 (s a, 1H), 9,38 (s a, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,42 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,73 (s, 2H), 7,58 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 6,62 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,74 (s, 2H), 3,11 (s, 3H), 2,80 (d, J = 10,5 Hz, 2H), 1,05 (d, J = 6,4 Hz, 6H).
Las señales son del tetrahidrofurano son 3,60 ppm (m, 2,7H) y 1,78 ppm (m, 2,7H) correspondiente a 0,68 equivalente molar. La señal del dimetilsulfóxido es 2,54 ppm (s, 0,7H) correspondiente a 0,12 equivalentes molares.

REIVINDICACIONES

1. Un polimorfo (forma II) de *N*-[5-[4-(5-{[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil}-1,3-oxazol-2-il)-1*H*-indazol-6-il]-2-(metiloxi)-3-piridinil]metanosulfonamida **caracterizado porque** proporciona un patrón de XRPD que comprende un pico (º2θ) a 9,2 ± 0,1

2. Un polimorfo según la reivindicación 1 **caracterizado porque** proporciona un patrón de XRPD que comprende picos sustancialmente como se expone en la tabla 1

Tabla 1

2θ/°	Espaciado-d/Å
4,6	19,1
9,2	9,6
11,4	7,8
12,1	7,3
12,7	7,0
13,7	6,5
14,0	6,3
16,0	5,5
17,1	5,2
17,9	5,0
18,5	4,8
18,8	4,7
22,3	4,0
20,8	4,3
23,8	3,7
25,9	3,4

3. Un polimorfo según la reivindicación 1 o la reivindicación 2 **caracterizado porque** proporciona un patrón de XRPD sustancialmente de acuerdo con la figura 1.

4. Un polimorfo (forma III) de *N*-[5-[4-(5-{[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil}-1,3-oxazol-2-il)-1*H*-indazol-6-il]-2-(metiloxi)-3-piridinil]metanosulfonamida **caracterizado porque** proporciona un patrón de XRPD que comprende un pico (º2θ) a 6,7 ± 0,1.

5. Un polimorfo según la reivindicación 5 **caracterizado porque** proporciona un patrón de XRPD que comprende picos sustancialmente como se expone en la tabla 2

Tabla 2

2θ/°	Espaciado-d/Å
6,7	13,2
8,2	10,8
8,8	10,0
9,7	9,1

(continuación)

2θ/°	Espaciado-d/Å
11,1	8,0
12,6	7,0
13,6	6,5
14,4	6,1
17,0	5,2
17,7	5,0
18,8	4,7
20,9	4,2
21,3	4,2
22,8	3,9
24,4	3,6
25,3	3,5

6. Un polimorfo según la reivindicación 4 o la reivindicación 5 **caracterizado porque** proporciona un patrón de XRPD sustancialmente de acuerdo con la figura 2.

7. Un polimorfo (forma IV) de *N*-[5-[4-(5-{[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil}-1,3-oxazol-2-il)-1*H*-indazol-6-il]-2-(metiloxi)-3-piridinil]metanosulfonamida **caracterizado porque** proporciona un patrón de XRPD que comprende un pico (º2θ) a aproximadamente 5,8.

8. Un polimorfo según la reivindicación 7 **caracterizado porque** proporciona un patrón de XRPD que comprende picos sustancialmente como se expone en la tabla 3

Tabla 3

2θ/°	Espaciado-d/Å
5,8	15,2
11,1	8,0
11,6	7,6
14,0	6,3
17,5	5,1
19,3	4,6
22,3	4,0
25,7	3,5

9. Un polimorfo según la reivindicación 7 o la reivindicación 8 **caracterizado porque** proporciona un patrón de XRPD sustancialmente de acuerdo con la figura 3.

10. Una sal de *N*-[5-[4-(5-{[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil}-1,3-oxazol-2-il)-1*H*-indazol-6-il]-2-(metiloxi)-3-piridinil]metanosulfonamida que es la sal de sodio, tosilato, maleato, hemipamoato, heminaftalenodisulfonato, mesitilenosulfonato, hemibifenildisulfonato, 2-naftalenosulfonato (napsilato), hemicinamato, hemisebacato, hemipiromelitato o hemibencenodiacrilato.

11. Una composición farmacéutica que comprende un polimorfo o sal como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

12. Un polimorfo o una sal como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para su uso en terapia médica.

13. Un polimorfo o una sal como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para su uso en el tratamiento de un trastorno mediado por la actividad inapropiada de la PI3-cinasa.

14. El uso de un polimorfo o una sal como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de un trastorno mediado por la actividad inapropiada de la PI3-cinasa.

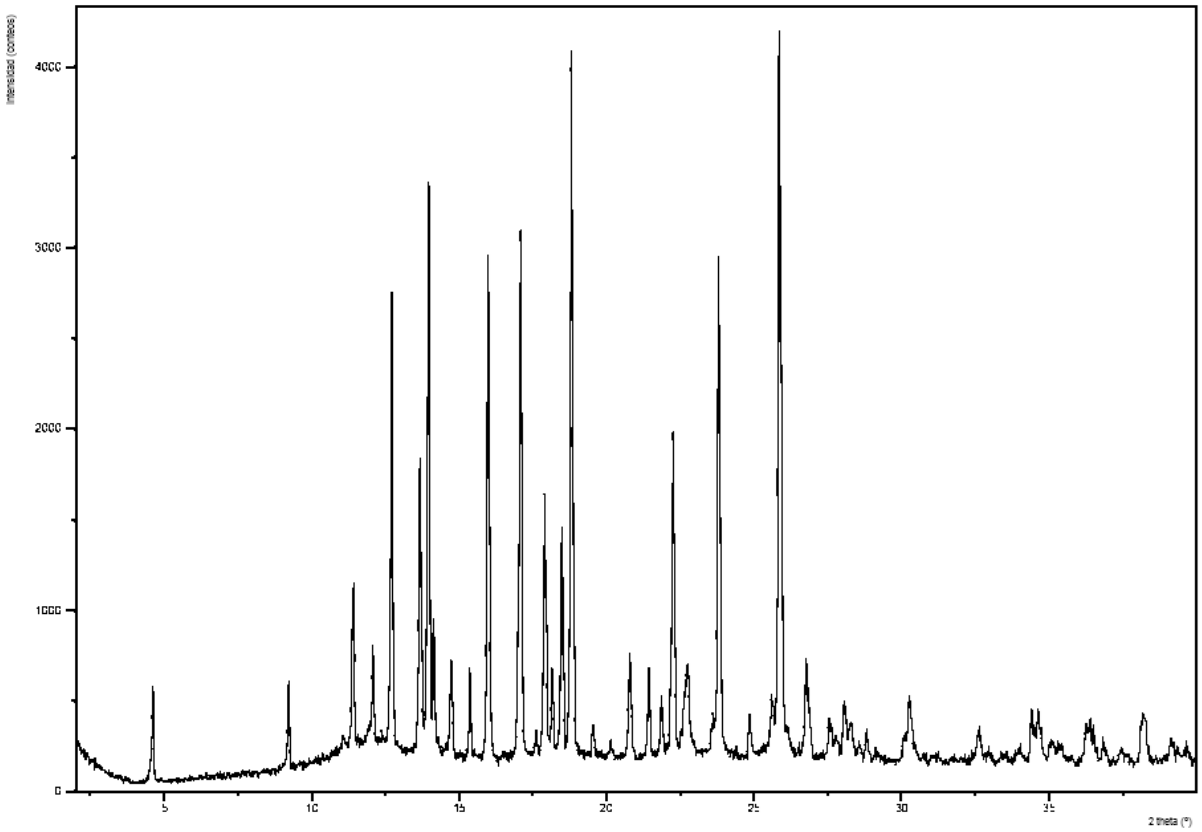

Intensidad (conteos)
4000
3000
2000
1000
0
5
10
15
20
25
30
35
2 theta (°)

Figura 1

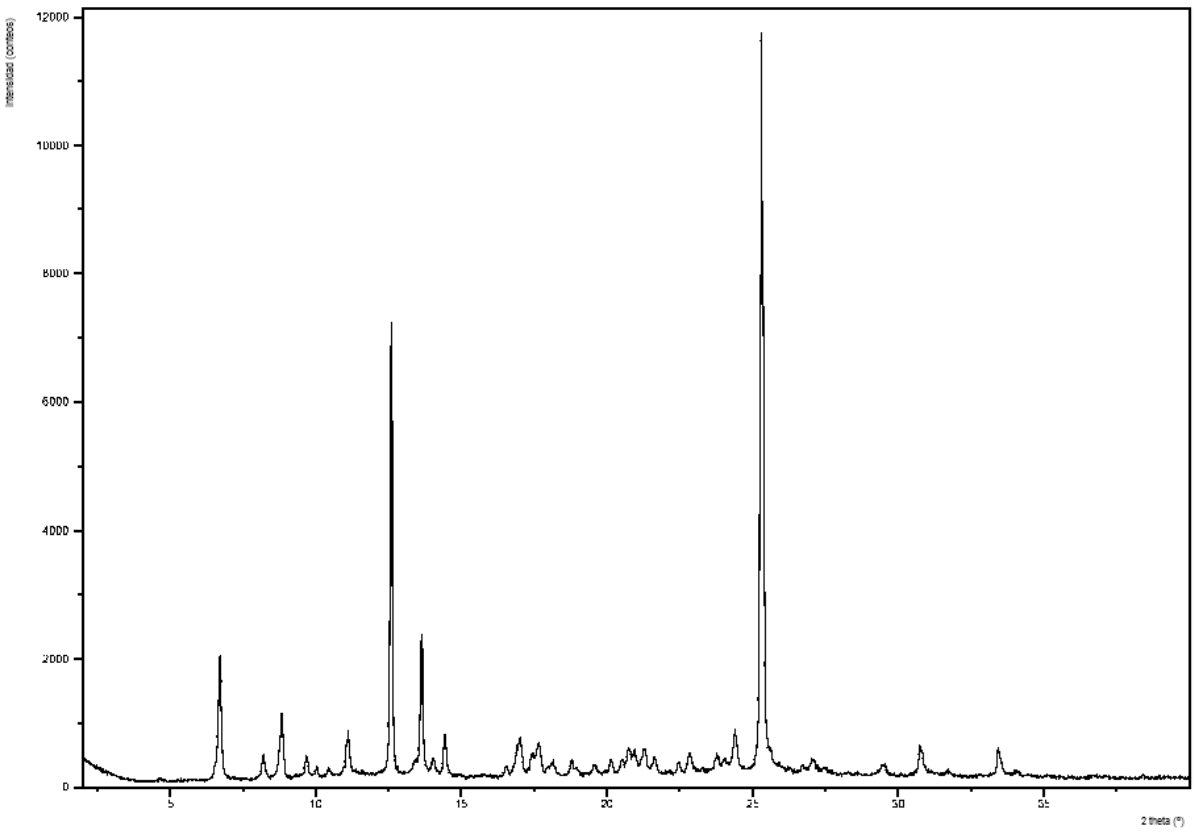

Intensidad (conteos)
12000
10000
8000
6000
4000
2000
0
5
10
15
20
25
30
35
2 theta (°)

Figura 2

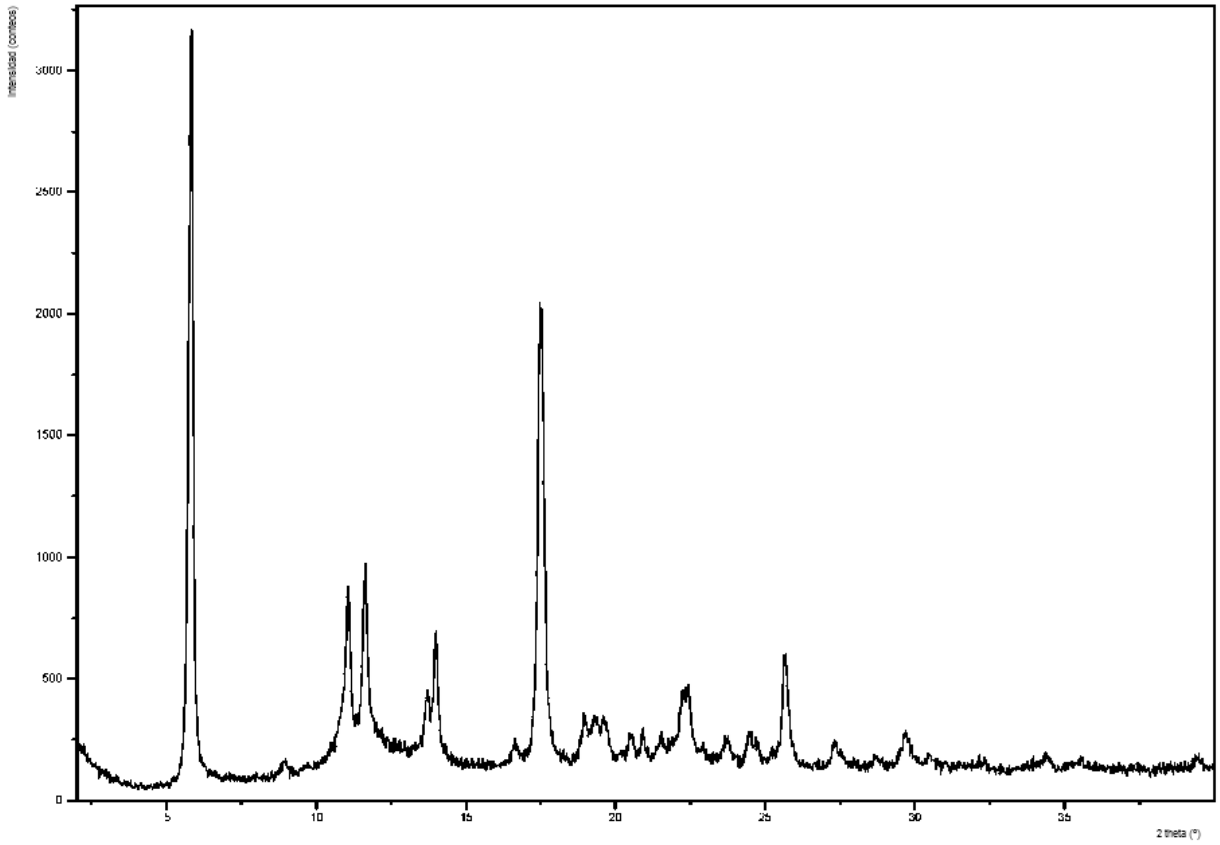

Intensidad (conteos)
3000
2500
2000
1500
1000
500
0
5
10
15
20
25
30
35
2 theta (°)

Figura 3