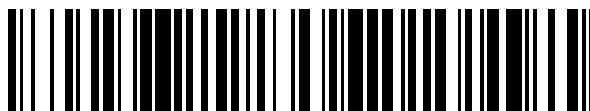


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 761 569**

51 Int. Cl.:

C07D 401/14 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 213/73 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 413/04 (2006.01)
C07D 417/04 (2006.01)
C07D 491/107 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61P 11/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.04.2014 PCT/IB2014/060985**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **29.10.2015 WO15162456**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.04.2014 E 14726414 (7)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.09.2019 EP 3134396**

54 Título: **Derivados aminopiridínicos como inhibidores de fosfatidilinositol 3-cinasas**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
20.05.2020

73 Titular/es:
NOVARTIS AG (100.0%)
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH

72 Inventor/es:
BELLENIE, BENJAMIN RICHARD;
BLOOMFIELD, GRAHAM CHARLES;
BRUCE, IAN;
CULSHAW, ANDREW JAMES;
HALL, EDWARD CHARLES;
HOLLINGWORTH, GREGORY;
NEEF, JAMES;
SPENDIFF, MATTHEW y
WATSON, SIMON JAMES

74 Agente/Representante:
CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 761 569 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

Derivados aminopiridínicos como inhibidores de fosfatidilinositol 3-cinasas

5 Campo técnico

La presente invención se refiere a derivados aminopiridínicos novedosos como se definen en las reivindicaciones, que son inhibidores selectivos de la isoforma gamma de las PI 3-cinasas, procesos para su preparación, composiciones farmacéuticas y medicamentos que los contienen y a dichos compuestos para su uso en enfermedades y trastornos mediados por la activación de la isoforma gamma de las PI 3-cinasas, en particular el asma.

Antecedentes

Las fosfatidilinositol 3-cinasas (PI 3-cinasas), una familia de enzimas que catalizan la fosforilación del grupo 3'-OH del anillo de inositol, juegan un papel central en la regulación de una amplia gama de procesos celulares que incluyen el metabolismo, la supervivencia, la motilidad y la activación celular (Vanhaesebroeck, B. *et al.*, *Annu. Rev. Biochem.* 2001, 70, 535). Estas cinasas de lípidos se dividen en 3 clases principales, I, II y III, de acuerdo con su estructura y especificidad del sustrato *in vitro* (Wymann, M. *et al.*; *Biochem. Biophys. Acta*, 1998, 1436, 127). La familia de clase I más ampliamente conocida se subdivide además en las subclases IA y IB. Las PI 3-cinasas de clase IA consisten en una proteína reguladora/adaptadora de 85 kDa y tres subunidades catalíticas de 110 kDa (p110 α , p110 β y p110 δ) que se activan en el sistema de tirosina cinasa, mientras que la clase IB consiste en una sola isoforma p110 γ (isoforma gamma de las PI 3-cinasas) que se activa mediante receptores acoplados a proteínas G. Los tres miembros de las PI 3-cinasas de clase II (C2 α , C2 β y C2 γ) y el único miembro de las PI 3-cinasas de clase III (Vps34) son menos conocidos. Además, también hay cuatro PI 4-cinasas y varias cinasas de proteínas relacionadas con las PI 3-cinasas (denominadas PIKK o clase IV) que incluyen ADN-PK, mTOR, ATM y ATR, todas las cuales tienen un dominio catalítico similar (Abraham R.T. *et al.*; *DNA repair* 2004, 3(8-9), 883).

Se ha demostrado que la isoforma gamma de las PI 3-cinasas desempeña un papel clave en procesos tales como la activación de leucocitos, la quimiotaxis de leucocitos y la desgranulación de mastocitos, con lo que se ha generado interés en esta diana para el tratamiento de trastornos autoinmunitarios e inflamatorios (Ghigo *et al.*, *Bioessays*, 2010, 32, págs. 185-196; Reif *et al.*, *J. Immunol.*, 2004, 173, págs. 2236-2240; Laffargue *et al.*, *Immunity*, 2002, 16, págs. 441-451; Rommel *et al.*, *Nature Rev. Immunology*, 2007, 7, pág. 191; Cushing *et al.* *J. Med. Chem.*, 2012, 55, pág. 8559; Bergamini *et al.*, *Nature Chem. Biol.*, 2012, 8, p576). Concretamente, numerosas publicaciones sugieren la posible utilidad de los inhibidores de la isoforma gamma de las PI 3-cinasas para el tratamiento del asma (por ejemplo, Thomas *et al.*, *Immunology*, 2008, 126, pág. 413; Jiang *et al.*, *J. Pharm. Exp. Ther.*, 2012, 342, pág. 305; Takeda *et al.*, *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2010, 152 (supl. 1), pág. 90-95). También existen informes que tratan sobre el hecho de que la inhibición de la isoforma gamma de las PI 3-cinasas tiene un valor terapéutico potencial en muchas otras afecciones tales como el cáncer (Beagle y Fruman, *Cancer Cell*, 2011, 19, pág. 693; Schmid *et al.*, *Cancer Cell*, 2011, 19, pág. 715; Xie *et al.*, *Biochem. Pharm.*, 2013, 85, pág. 1454; Subramaniam *et al.*, *Cancer Cell*, 2012, 21, pág. 459), la diabetes (Kobayashi *et al.*, *Proc. Nat. Acad. Sci.*, 2011, 108, pág. 5753; Azzi *et al.*, *Diabetes*, 2012, 61, pág. 1509), enfermedades cardiovasculares (Fougerat *et al.*, *Clin. Sci.*, 2009, 116, pág. 791; Fougerat *et al.*, *Circulation*, 2008, 117, pág. 1310; Chang *et al.*, *Proc. Nat. Acad. Sci.*, 2007, 104, pág. 8077; Fougerat *et al.*, *Br. J. Pharm.*, 2012, 166, pág. 1643), la obesidad (Becattini *et al.*, *Proc. Nat. Acad. Sci.*, 2011, 108, pág. E854), la enfermedad de Alzheimer (Passos *et al.*, *Brain, Behaviour and Immunity*, 2010, 24, 493) y la pancreatitis (Lupia *et al.*, *Am. J. Path.*, 2004, 165, pág. 2003). En Blajicka *et al.*, *Current Drug Targets*, 2011, 12, págs. 1056-1081 se proporciona una revisión reciente de las isoformas de las PI 3-cinasas como dianas farmacológicas.

El documento WO2009/115517 (Novartis) describe derivados aminopiridínicos y piridínicos como inhibidores de PI 3-cinasas.

50 El documento WO2009/013348 (Novartis) describe derivados aminopirimidínicos como inhibidores de PI 3-cinasas.

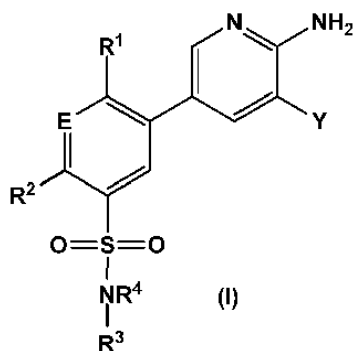
El documento WO2003/093297 (Exelixis) describe moduladores de cinasas de proteínas y métodos de uso de tales moduladores.

55 Leahy *et al.*, *J. Med. Chem.*, 2012, 55 (11), págs. 5467-5482 describen inhibidores de la isoforma gamma de las PI 3-cinasas.

Por lo tanto, se necesitan inhibidores selectivos potentes de la isoforma gamma de las PI 3-cinasas.

60 Compendio de la invención

En un primer aspecto, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I)



o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde E se selecciona entre N y CR^E;

5 R¹ es halógeno o alquilo C₁₋₄;

R² y R^E se seleccionan independientemente entre H, halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄ y cicloalquilo C₃₋₇;

10 R³ se selecciona entre

(i) alquilo C₁₋₄ que no está sustituido o está sustituido con 1 o más sustituyentes, en particular de 1 a 3 sustituyentes, seleccionados independientemente entre hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₄, halógeno, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, oxo, CN, -(alquil C₀₋₃)-NR^{3a}R^{3b}, cicloalquilo C₃₋₇ y heterociclilo C₃₋₇, y donde el cicloalquilo C₃₋₇ o heterociclilo C₃₋₇ no está sustituido o está sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₄, halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, oxo y -(alquil C₀₋₃)-NR^{3a}R^{3b};

(ii) alcoxi C₁₋₄ que no está sustituido o está sustituido con 1 o más sustituyentes, en particular de 1 a 3 sustituyentes, seleccionados independientemente entre hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₄, halógeno, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, oxo, CN, -(alquil C₀₋₃)-NR^{3a}R^{3b}, cicloalquilo C₃₋₇ y heterociclilo C₃₋₇, y donde el cicloalquilo C₃₋₇ o heterociclilo C₃₋₇ no está sustituido o está sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₄, halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, oxo y -(alquil C₀₋₃)-NR^{3a}R^{3b};

(iii) -cicloalquilo C₃₋₇ u -O-cicloalquilo C₃₋₇ donde el cicloalquilo C₃₋₇ no está sustituido o está sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₄, halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, oxo y -(alquil C₀₋₃)-NR^{3a}R^{3b};

(iv) un -(alquil C₀₋₃)-(cicloalquilo C₃₋₇) u -O-(alquil C₀₋₃)-(cicloalquilo C₃₋₇) donde el cicloalquilo C₃₋₇ está fusionado de forma espiránica con un segundo cicloalquilo C₃₋₇ o heterociclilo C₃₋₇ a través de un único átomo de carbono, y donde el cicloalquilo C₃₋₇ o heterociclilo C₃₋₇ no está sustituido o está sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₄, halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, oxo y -(alquil C₀₋₃)-NR^{3a}R^{3b};

(v) un -(alquil C₀₋₃)-(heterociclilo C₃₋₇) u -O-(alquil C₀₋₃)-(heterociclilo C₃₋₇), y donde dicho heterociclilo C₃₋₇ no está sustituido o está sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₄, halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, oxo y -(alquil C₀₋₃)-NR^{3a}R^{3b};

(vi) un -(alquil C₀₋₃)-(heterociclilo C₃₋₇) u -O-(alquil C₀₋₃)-(heterociclilo C₃₋₇), y donde dicho heterociclilo C₃₋₇ está fusionado de forma espiránica con un segundo heterociclilo C₃₋₇ o un cicloalquilo C₃₋₇ a través de un único átomo de carbono, y donde el heterociclilo C₃₋₇ o cicloalquilo C₃₋₇ no está sustituido o está sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₄, halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, oxo y -(alquil C₀₋₃)-NR^{3a}R^{3b};

(vii) un piridilo donde el piridilo no está sustituido o está sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₄, halógeno, haloalquilo C₁₋₄ y -(alquil C₀₋₃)-NR^{3a}R^{3b}; y

(viii) H;

50 R⁴ se selecciona entre H y alquilo C₁₋₄; o

R³ y R⁴ junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un heterociclilo C₃₋₇, donde el heterociclilo C₃₋₇ está opcionalmente fusionado de forma espiránica con un segundo heterociclilo C₃₋₇ o un cicloalquilo C₃₋₇ a través de un único

átomo de carbono, y donde el heterociclilo C₃₋₇ y cicloalquilo C₃₋₇ no están sustituidos o están sustituidos con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₄, halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, oxo y -(alquil C₀₋₃)-NR^{3a}R^{3b};

5 R^{3a} y R^{3b} se seleccionan independientemente entre H, alquilo C₁₋₄ y haloalquilo C₁₋₄;

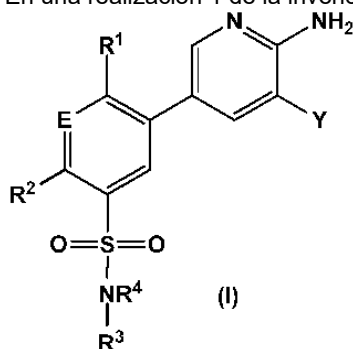
Y es un heteroarilo de 5-6 miembros, donde el heteroarilo no está sustituido o está sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, (alcoxi C₁₋₄)(alquilo C₁₋₄), hidroxialquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, halógeno, -(alquil C₀₋₃)-NR'R", -(alquil C₀₋₃)-(cicloalquilo C₃₋₇), -(alquil C₀₋₃)-(heterociclilo C₃₋₇), -(C=O)-(heterociclilo C₃₋₇), -(C=O)-NR'R", -(alquil C₀₋₃)fenilo y -(alquil C₀₋₃)-heteroarilo de 5-6 miembros; y

R' y R" se seleccionan independientemente entre H y alquilo C₁₋₄.

15 En otros aspectos, la invención se refiere a composiciones farmacéuticas y combinaciones que comprenden compuestos del primer aspecto, y tales compuestos del primer aspecto para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno mediado por la activación de la isoforma gamma de las PI 3-quinasas.

Descripción de las realizaciones

20 En una realización 1 de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I)



donde

E se selecciona entre N y CR^E;

R¹ es halógeno o alquilo C₁₋₄;

25 R² y R^E se seleccionan independientemente entre H, halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄ y cicloalquilo C₃₋₇;

R³ se selecciona entre

30 (i) alquilo C₁₋₄ que no está sustituido o está sustituido con 1 o más sustituyentes, en particular de 1 a 3 sustituyentes, seleccionados independientemente entre hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₄, halógeno, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, oxo, CN, -(alquil C₀₋₃)-NR^{3a}R^{3b}, cicloalquilo C₃₋₇ y heterociclilo C₃₋₇, y donde el cicloalquilo C₃₋₇ o heterociclilo C₃₋₇ no está sustituido o está sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₄, halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, oxo y -(alquil C₀₋₃)-NR^{3a}R^{3b};

35 (ii) alcoxi C₁₋₄ que no está sustituido o está sustituido con 1 o más sustituyentes, en particular de 1 a 3 sustituyentes, seleccionados independientemente entre hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₄, halógeno, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, oxo, CN, -(alquil C₀₋₃)-NR^{3a}R^{3b}, cicloalquilo C₃₋₇ y heterociclilo C₃₋₇, y donde el cicloalquilo C₃₋₇ o heterociclilo C₃₋₇ no está sustituido o está sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₄, halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, oxo y -(alquil C₀₋₃)-NR^{3a}R^{3b};

40 (iii) -cicloalquilo C₃₋₇ u -O-cicloalquilo C₃₋₇ donde el cicloalquilo C₃₋₇ no está sustituido o está sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₄, halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, oxo y -(alquil C₀₋₃)-NR^{3a}R^{3b};

45 (iv) un -(alquil C₀₋₃)-(cicloalquilo C₃₋₇) u -O-(alquil C₀₋₃)-(cicloalquilo C₃₋₇) donde el cicloalquilo C₃₋₇ está fusionado de forma espiránica con un segundo cicloalquilo C₃₋₇ o heterociclilo C₃₋₇ a través de un único átomo de carbono, y donde el cicloalquilo C₃₋₇ o heterociclilo C₃₋₇ no está sustituido o está sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₄, halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, oxo y -(alquil C₀₋₃)-NR^{3a}R^{3b};

50 (v) un -(alquil C₀₋₃)-(heterociclilo C₃₋₇) u -O-(alquil C₀₋₃)-(heterociclilo C₃₋₇), y donde dicho heterociclilo C₃₋₇ no está sustituido o está sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₄, halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, oxo y -(alquil C₀₋₃)-NR^{3a}R^{3b};

(vi) un $-(\text{alquil } C_{0-3})-(\text{heterociclilo } C_{3-7})$ u $-O-(\text{alquil } C_{0-3})-(\text{heterociclilo } C_{3-7})$, y donde dicho heterociclilo C_{3-7} está fusionado de forma espiránica con un segundo heterociclilo C_{3-7} o un cicloalquilo C_{3-7} a través de un único átomo de carbono, y donde el heterociclilo C_{3-7} o cicloalquilo C_{3-7} no está sustituido o está sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxí, hidroxialquilo C_{1-4} , halógeno, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , oxo y $-(\text{alquil } C_{0-3})-NR^{3a}R^{3b}$;

(vii) un piridilo donde el piridilo no está sustituido o está sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , hidroxí, hidroxialquilo C_{1-4} , halógeno, haloalquilo C_{1-4} y $-(\text{alquil } C_{0-3})-NR^{3a}R^{3b}$; y

(viii) H;

R^4 se selecciona entre H y alquilo C_{1-4} ; o

R^3 y R^4 junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un heterociclilo C_{3-7} , donde el heterociclilo C_{3-7} está opcionalmente fusionado de forma espiránica con un segundo heterociclilo C_{3-7} o un cicloalquilo C_{3-7} a través de un único átomo de carbono, y donde el heterociclilo C_{3-7} y cicloalquilo C_{3-7} no están sustituidos o están sustituidos con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxí, hidroxialquilo C_{1-4} , halógeno, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , oxo y $-(\text{alquil } C_{0-3})-NR^{3a}R^{3b}$;

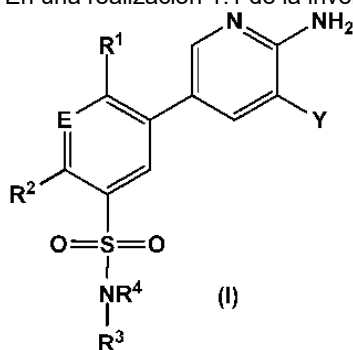
R^{3a} y R^{3b} se seleccionan independientemente entre H, alquilo C_{1-4} y haloalquilo C_{1-4} ;

Y es un heteroarilo de 5-6 miembros, donde el heteroarilo no está sustituido o está sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , (alcoxi C_{1-4})(alquilo C_{1-4}), hidroxialquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , halógeno, $-(\text{alquil } C_{0-3})-NRR''$, $-(\text{alquil } C_{0-3})-(\text{cicloalquilo } C_{3-7})$, $-(\text{alquil } C_{0-3})-(\text{heterociclilo } C_{3-7})$, $-(C=O)-(heterociclilo } C_{3-7})$, $-(C=O)-NRR''$, $-(\text{alquil } C_{0-3})\text{fenilo}$ y $-(\text{alquil } C_{0-3})\text{-heteroarilo de 5-6 miembros}$;

R' y R'' se seleccionan independientemente entre H y alquilo C_{1-4} ; y

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En una realización 1.1 de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I)



donde

E se selecciona entre N y CR^E ;

R^1 es halógeno o alquilo C_{1-4} ;

R^2 y R^E se seleccionan independientemente entre H, halógeno, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} y cicloalquilo C_{3-6} ;

R^3 se selecciona entre

(i) alquilo C_{1-4} que no está sustituido o está sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxí, hidroxialquilo C_{1-4} , halógeno, haloalquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , alquilo C_{1-4} , oxo, $-NR^{3a}R^{3b}$ y cicloalquilo C_{3-6} y donde el cicloalquilo C_{3-6} no está sustituido o está sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxí, hidroxialquilo C_{1-4} , halógeno, alcoxi C_{1-4} y haloalquilo C_{1-4} ;

(ii) alcoxi C_{1-4} que no está sustituido o está sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxí, hidroxialquilo C_{1-4} , halógeno, haloalquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , oxo, $-NR^{3a}R^{3b}$ y cicloalquilo C_{3-6} y donde el cicloalquilo C_{3-6} no está sustituido o está sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxí, hidroxialquilo C_{1-4} , halógeno, alcoxi C_{1-4} y haloalquilo C_{1-4} ;

- (iii) -cicloalquilo C₃₋₆ u -O-cicloalquilo C₃₋₆ donde el cicloalquilo C₃₋₆ no está sustituido o está sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₄, halógeno, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄ y -(alquil C₀₋₃)-NR^{3a}R^{3b};
- 5 (iv) un -(alquil C₀₋₃)-(cicloalquilo C₃₋₆) u -(O-alquil C₀₋₃)-(cicloalquilo C₃₋₆) fusionado de forma espiránica con un segundo cicloalquilo C₃₋₆ o heterociclilo C₃₋₆ a través de un único átomo de carbono, donde el cicloalquilo C₃₋₆ o heterociclilo C₃₋₆ no está sustituido o está sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₄, halógeno, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄ y -(alquil C₀₋₃)-NR^{3a}R^{3b};
- 10 (v) un -(alquil C₀₋₃)-(heterociclilo C₃₋₆) u -(O-alquil C₀₋₃)-(heterociclilo C₃₋₆) donde el heterociclilo C₃₋₆ contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O y N, y donde dicho heterociclilo C₃₋₆ no está sustituido o está sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₄, halógeno, haloalquilo C₁₋₄ y -(alquil C₀₋₃)-NR^{3a}R^{3b};
- 15 (vi) un -(alquil C₀₋₃)-(heterociclilo C₃₋₆) u -(O-alquil C₀₋₃)-(heterociclilo C₃₋₆), donde el heterociclilo C₃₋₆ contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O y N, y donde dicho heterociclilo C₃₋₆ está fusionado de forma espiránica con un segundo heterociclilo C₃₋₆ o un cicloalquilo C₃₋₆ a través de un único átomo de carbono, y donde el heterociclilo C₃₋₆ o cicloalquilo C₃₋₆ no está sustituido o está sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₄, halógeno, haloalquilo C₁₋₄ y -(alquil C₀₋₃)-NR^{3a}R^{3b};
- 20 (vii) un piridilo donde el piridilo no está sustituido o está sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₄, halógeno, haloalquilo C₁₋₄ y -(alquil C₀₋₃)-NR^{3a}R^{3b};
- 25 R^{3a} y R^{3b} se seleccionan independientemente entre H, alquilo C₁₋₄ y haloalquilo C₁₋₄;
- R⁴ se selecciona entre H y alquilo C₁₋₄; o
- R³ y R⁴ junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un heterociclilo C₃₋₆, donde el heterociclilo C₃₋₆ está opcionalmente fusionado de forma espiránica con un segundo heterociclilo C₃₋₆ o un cicloalquilo C₃₋₆ a través de un único átomo de carbono, y donde el heterociclilo C₃₋₆ y cicloalquilo C₃₋₆ no están sustituidos o están sustituidos con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₄, hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₄, halógeno, alcoxi C₁₋₄ y haloalquilo C₁₋₄;
- 30 Y es un heteroarilo de 5-6 miembros, donde el heteroarilo no está sustituido o está sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, (alcoxi C₁₋₄)(alquilo C₁₋₄), hidroxialquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, halógeno, hidroxialquilo C₁₋₄, alcoxialquilo C₁₋₄, -(alquil C₀₋₃)-NR^{3a}R^{3b}, -(alquil C₀₋₃)-(cicloalquilo C₃₋₆) y -(alquil C₀₋₃)-(heterociclilo C₃₋₆);
- 35 o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

La presente invención también proporciona realizaciones adicionales tal como se describen en las reivindicaciones.

Definiciones

- 45 «Halo» o «halógeno», tal como se utilizan en la presente, pueden ser fluoro, cloro, bromo o yodo.
- «Alquilo C₁₋₄», tal como se utiliza en la presente, denota alquilo ramificado o de cadena lineal que tiene 1-4 átomos de carbono. Si se especifica un número diferente de átomos de carbono, tal como C₆ o C₃, entonces la definición se debe modificar de forma correspondiente, tal como «alquilo C₁₋₄» representará metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *sec*-butilo y *tert*-butilo.
- 50 «Alcoxi C₁₋₄», tal como se utiliza en la presente, se refiere a un grupo -O-alquilo C₁₋₄ donde el alquilo C₁₋₄ es como se ha definido en la presente. Los ejemplos de tales grupos incluyen metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, pentoxi o hexoxi y similares.
- 55 En cuanto al alquilo, a menos que se especifique una estructura particular, los términos propoxi, butoxi, etc. incluyen todas las formas de cadena lineal y ramificada que tengan el número apropiado de átomos de carbono, por ejemplo, propoxi incluye *n*-propoxi e isopropoxi.
- 60 «Haloalcoxi C₁₋₄», tal como se utiliza en la presente, se refiere a un grupo -O-alquilo C₁₋₄ donde el alquilo C₁₋₄ es como se ha definido en la presente y está sustituido con uno o más grupos halógeno, por ejemplo, -O-CF₃.
- «Haloalquilo C₁₋₄», tal como se utiliza en la presente, denota un alquilo ramificado o de cadena lineal que tiene 1-4 átomos de carbono con al menos un hidrógeno sustituido con un halógeno. Si se especifica un número diferente de átomos de carbono, tal como C₆ o C₃, entonces la definición se debe modificar de forma correspondiente, tal como «haloalquilo C₁₋₄» representará metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *sec*-butilo y *tert*-butilo que tiene al menos un hidrógeno

sustituido con halógeno, tal como donde el halógeno es flúor: CF_3CF_2^- , $(\text{CF}_3)_2\text{CH}^-$, $\text{CH}_3\text{-CF}_2^-$, CF_3CF_2^- , CF_3 , CF_2H , $\text{CF}_3\text{CF}_2\text{CHCF}_3$ o $\text{CF}_3\text{CF}_2\text{CF}_2\text{CF}_2^-$.

5 «Cicloalquilo C_{3-7} », tal como se utiliza en la presente, se refiere a un anillo hidrocarbonado monocíclico saturado de 3 a 7 átomos de carbono. Los ejemplos de tales grupos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Si se especifica un número diferente de átomos de carbono, entonces la definición se modificará de forma correspondiente.

El término «hidroxi» o «hidroxilo» se refiere a $-\text{OH}$.

10 «Hidroxiálquilo C_{1-4} », tal como se utiliza en la presente, denota un alquilo ramificado o de cadena lineal que tiene 1-4 átomos de carbono con al menos un hidrógeno sustituido con un grupo hidroxilo. Si se especifica un número diferente de átomos de carbono, tal como C_6 o C_3 , entonces la definición se debe modificar de forma correspondiente, tal como «hidroxiálquilo C_{1-4} » representará metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *sec*-butilo y *tert*-butilo que tiene al menos un hidrógeno sustituido con hidroxilo.

15 «Anillo heterocíclico C_{3-7} » se refiere a un sistema anular alifático saturado o parcialmente insaturado de 3 a 7 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre oxígeno, nitrógeno y azufre. Los ejemplos adecuados de tales sistemas anulares incluyen pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, pirrolinilo, tienilo u oxazolinilo.

20 «Heteroarilo de 5-6 miembros» se refiere a un sistema anular aromático de 5-6 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre oxígeno, nitrógeno o azufre. Los ejemplos de anillos heteroarilo de 5 miembros en este caso incluyen furanilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, tiofenilo o pirazolilo. Los ejemplos de anillos heteroarilo de 6 miembros incluyen piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo o triazinilo.

«Oxo» se refiere a $=\text{O}$.

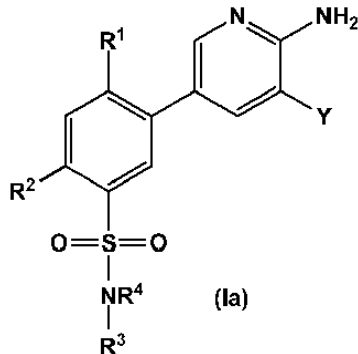
30 Se debe interpretar que los términos «un», «una», «el», «la» y términos similares utilizados en el contexto de la presente invención (especialmente en el contexto de las reivindicaciones) cubren tanto el singular como el plural a menos que se indique lo contrario en la presente o se contradiga claramente por el contexto.

El término «tratamiento», tal como se utiliza en la presente, se refiere tanto al tratamiento sintomático como profiláctico, particularmente sintomático.

35 En la presente se describen varias realizaciones de la invención. Se reconocerá que las características especificadas en cada realización se pueden combinar con otras características especificadas para proporcionar otras realizaciones.

40 Tal como se utiliza en la presente, cuando una realización se refiere a varias realizaciones diferentes utilizando la expresión «de acuerdo con cualquiera de», por ejemplo, «de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 5», entonces dicha realización se refiere no solo a las realizaciones indicadas por los números enteros tales como 1 y 2 sino también a las realizaciones indicadas por números con un componente decimal tales como 1.1, 1.2 o 2.1, 2.2, 2.3. Por ejemplo, «de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 4» significa de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1, 1.1, 2, 2.1, 3, 3.1, 4, 4.1, 4.2. Lo mismo se aplica cuando se hace referencia a compuestos ilustrativos.

45 En una realización 2 de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (Ia)



donde

50 R^1 es halógeno o alquilo C_{1-4} ;
 R^2 se selecciona entre H, halógeno, trifluorometilo y metilo;
 R^3 se selecciona entre

- 5 (i) alquilo C₁₋₄ que no está sustituido o está sustituido con 1 o más sustituyentes, en particular de 1 a 3 sustituyentes, seleccionados independientemente entre hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₄, halógeno, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, oxo, CN, -(alquil C₀₋₃)-NR^{3a}R^{3b}, cicloalquilo C₃₋₇ y heterociclilo C₃₋₇, y donde el cicloalquilo C₃₋₇ o heterociclilo C₃₋₇ no está sustituido o está sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₄, halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, oxo y -(alquil C₀₋₃)-NR^{3a}R^{3b};
- 10 (ii) alcoxi C₁₋₄ que no está sustituido o está sustituido con 1 o más sustituyentes, en particular de 1 a 3 sustituyentes, seleccionados independientemente entre hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₄, halógeno, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, oxo, CN, -(alquil C₀₋₃)-NR^{3a}R^{3b}, cicloalquilo C₃₋₇ y heterociclilo C₃₋₇, y donde el cicloalquilo C₃₋₇ no está sustituido o está sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₄, halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, oxo y -(alquil C₀₋₃)-NR^{3a}R^{3b};
- 15 (iii) -cicloalquilo C₃₋₇ u -O-cicloalquilo C₃₋₇ donde el cicloalquilo C₃₋₇ no está sustituido o está sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₄, halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, oxo y -(alquil C₀₋₃)-NR^{3a}R^{3b};
- 20 (iv) un -(alquil C₀₋₃)-(cicloalquilo C₃₋₇) u -O-(alquil C₀₋₃)-(cicloalquilo C₃₋₇) donde el cicloalquilo C₃₋₇ está fusionado de forma espiránica con un segundo cicloalquilo C₃₋₇ o heterociclilo C₃₋₇ a través de un único átomo de carbono, y donde el cicloalquilo C₃₋₇ o heterociclilo C₃₋₇ no está sustituido o está sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₄, halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, oxo y -(alquil C₀₋₃)-NR^{3a}R^{3b};
- 25 (v) un -(alquil C₀₋₃)-(heterociclilo C₃₋₇) u -O-(alquil C₀₋₃)-(heterociclilo C₃₋₇), y donde dicho heterociclilo C₃₋₇ no está sustituido o está sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₄, halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, oxo y -(alquil C₀₋₃)-NR^{3a}R^{3b};
- 30 (vi) un -(alquil C₀₋₃)-(heterociclilo C₃₋₇) u -(O-alquil C₀₋₃)-(heterociclilo C₃₋₇), y donde dicho heterociclilo C₃₋₇ está fusionado de forma espiránica con un segundo heterociclilo C₃₋₇ o un cicloalquilo C₃₋₇ a través de un único átomo de carbono, y donde el heterociclilo C₃₋₇ o cicloalquilo C₃₋₇ no está sustituido o está sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₄, halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, oxo y -(alquil C₀₋₃)-NR^{3a}R^{3b};
- 35 (vii) un piridilo donde el piridilo no está sustituido o está sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₄, halógeno, haloalquilo C₁₋₄ y -(alquil C₀₋₃)-NR^{3a}R^{3b}; y
- (viii) H;
- 40 R^{3a} y R^{3b} se seleccionan independientemente entre H, alquilo C₁₋₄ y haloalquilo C₁₋₄;
- R⁴ se selecciona entre H y alquilo C₁₋₄; o
- 45 R³ y R⁴ junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un heterociclilo C₃₋₇, donde el heterociclilo C₃₋₇ está opcionalmente fusionado de forma espiránica con un segundo heterociclilo C₃₋₇ o un cicloalquilo C₃₋₇ a través de un único átomo de carbono, y donde el heterociclilo C₃₋₇ y cicloalquilo C₃₋₇ no están sustituidos o están sustituidos con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₄, halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, oxo y -(alquil C₀₋₃)-NR^{3a}R^{3b};
- 50 R^{3a} y R^{3b} se seleccionan independientemente entre H, alquilo C₁₋₄ y haloalquilo C₁₋₄;
- 55 Y es un heteroarilo de 5-6 miembros, donde el heteroarilo no está sustituido o está sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, (alcoxi C₁₋₄)(alquilo C₁₋₄), hidroxialquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, halógeno, hidroxialquilo C₁₋₄, alcoxialquilo C₁₋₄, -(alquil C₀₋₃)-NR^{3a}R^{3b}, -(alquil C₀₋₃)-(cicloalquilo C₃₋₆), -(alquil C₀₋₃)-(heterociclilo C₃₋₆), -(C=O)-(heterociclilo C₃₋₆), -(C=O)-NR^{3a}R^{3b}, -(alquil C₀₋₃)fenilo y -(alquil C₀₋₃)-heteroarilo de 5-6 miembros;
- 60 R' y R'' se seleccionan independientemente entre H y alquilo C₁₋₄;
- o una sal farmacéuticamente aceptable de este.
- 65 En una realización 2.1 de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la realización 1 o 1.1, donde
- E se selecciona entre N y CR^E;

R¹ es halógeno o alquilo C₁₋₄;

R² y R^E se seleccionan independientemente entre H, halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄ y cicloalquilo C₃₋₆;

5

R³ se selecciona entre

(i) alquilo C₁₋₄ que está sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxil, hidroxialquilo C₁₋₄, halógeno, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, oxo, -NR^{3a}R^{3b} y cicloalquilo C₃₋₆ y donde el cicloalquilo C₃₋₆ no está sustituido o está sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxil, hidroxialquilo C₁₋₄, halógeno, alcoxi C₁₋₄ y haloalquilo C₁₋₄;

10

(ii) alcoxi C₁₋₄ que está sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxil, hidroxialquilo C₁₋₄, halógeno, haloalquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, oxo, cicloalquilo C₃₋₆, -NR^{3a}R^{3b} y cicloalquilo C₃₋₆ y donde el cicloalquilo C₃₋₆ no está sustituido o está sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxil, hidroxialquilo C₁₋₄, halógeno, alcoxi C₁₋₄ y haloalquilo C₁₋₄;

15

(iii) -cicloalquilo C₃₋₆ u -O-cicloalquilo C₃₋₆ donde el cicloalquilo C₃₋₆ está sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxil, hidroxialquilo C₁₋₄, halógeno, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄ y -(alquil C₀₋₃)-NR^{3a}R^{3b};

20

(iv) un -(alquil C₀₋₃)-(cicloalquilo C₃₋₆) u -(O-alquil C₀₋₃)-(cicloalquilo C₃₋₆) fusionado de forma espiránica con un segundo cicloalquilo C₃₋₆ o heterociclilo C₃₋₆ a través de un único átomo de carbono, donde el cicloalquilo C₃₋₆ o heterociclilo C₃₋₆ está sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxil, hidroxialquilo C₁₋₄, halógeno, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄ y -(alquil C₀₋₃)-NR^{3a}R^{3b};

25

(v) un -(alquil C₀₋₃)-(heterociclilo C₃₋₆) u -(O-alquil C₀₋₃)-(heterociclilo C₃₋₆) donde el heterociclilo C₃₋₆ contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O y N, y donde dicho heterociclilo C₃₋₆ no está sustituido o está sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, hidroxil, hidroxialquilo C₁₋₄, halógeno, haloalquilo C₁₋₄ y -(alquil C₀₋₃)-NR^{3a}R^{3b};

30

(vi) un -(alquil C₀₋₃)-(heterociclilo C₃₋₆) u -(O-alquil C₀₋₃)-(heterociclilo C₃₋₆), donde el heterociclilo C₃₋₆ contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O y N, y donde dicho heterociclilo C₃₋₆ está fusionado de forma espiránica con un segundo heterociclilo C₃₋₆ o un cicloalquilo C₃₋₆ a través de un único átomo de carbono, y donde dicho heterociclilo C₃₋₆ o cicloalquilo C₃₋₆ no está sustituido o está sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, hidroxil, hidroxialquilo C₁₋₄, halógeno, haloalquilo C₁₋₄ y -(alquil C₀₋₃)-NR^{3a}R^{3b};

35

(vii) un piridilo donde el piridilo no está sustituido o está sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, hidroxil, hidroxialquilo C₁₋₄, halógeno, haloalquilo C₁₋₄ y -(alquil C₀₋₃)-NR^{3a}R^{3b};

40

R^{3a} y R^{3b} se seleccionan independientemente entre H, alquilo C₁₋₄ y haloalquilo C₁₋₄;

R⁴ se selecciona entre H y alquilo C₁₋₄; o

R³ y R⁴ junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un heterociclilo C₃₋₆, donde el heterociclilo está opcionalmente fusionado de forma espiránica con un segundo heterociclilo C₃₋₆ o un cicloalquilo C₃₋₆ a través de un único átomo de carbono, y donde el heterociclilo C₃₋₆ y cicloalquilo C₃₋₆ no están sustituidos o están sustituidos con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₄, hidroxil, hidroxialquilo C₁₋₄, halógeno, alcoxi C₁₋₄ y haloalquilo C₁₋₄;

50

Y es un heteroarilo de 5-6 miembros, donde el heteroarilo no está sustituido o está sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, (alcoxi C₁₋₄)(alquilo C₁₋₄), hidroxialquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, halógeno, hidroxialquilo C₁₋₄, alcoxialquilo C₁₋₄, -(alquil C₀₋₃)-NR^{3a}R^{3b}, -(alquil C₀₋₃)-(cicloalquilo C₃₋₆) y -(alquil C₀₋₃)-(heterociclilo C₃₋₆);

55

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En una realización 3 de la invención, se proporciona un compuesto de acuerdo con la realización 1, donde

60

R¹ es halógeno o alquilo C₁₋₄;

R² se selecciona entre H, halógeno, CF₃ y metilo;

E es CR^E y R^E es H;

65

R³ se selecciona entre

- 5 (i) alquilo C₁₋₄ que no está sustituido o está sustituido con 1 o más sustituyentes, en particular de 1 a 3 sustituyentes, seleccionados independientemente entre hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₄, halógeno, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, oxo, CN, -(alquil C₀₋₃)-NR^{3a}R^{3b}, cicloalquilo C₃₋₇ y heterociclilo C₃₋₇, y donde el cicloalquilo C₃₋₇ o heterociclilo C₃₋₇ no está sustituido o está sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₄, halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, oxo y -(alquil C₀₋₃)-NR^{3a}R^{3b};
- 10 (ii) alcoxi C₁₋₄ que no está sustituido o está sustituido con 1 o más sustituyentes, en particular de 1 a 3 sustituyentes, seleccionados independientemente entre hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₄, halógeno, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, oxo, CN, -(alquil C₀₋₃)-NR^{3a}R^{3b}, cicloalquilo C₃₋₇ y heterociclilo C₃₋₇, y donde el cicloalquilo C₃₋₇ o heterociclilo C₃₋₇ no está sustituido o está sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₄, halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, oxo y -(alquil C₀₋₃)-NR^{3a}R^{3b};
- 15 (iii) -cicloalquilo C₃₋₇ u -O-cicloalquilo C₃₋₇ donde el cicloalquilo C₃₋₇ no está sustituido o está sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₄, halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, oxo y -(alquil C₀₋₃)-NR^{3a}R^{3b};
- 20 (iv) un -(alquil C₀₋₃)-(cicloalquilo C₃₋₇) u -O-(alquil C₀₋₃)-(cicloalquilo C₃₋₇) donde el cicloalquilo C₃₋₇ está fusionado de forma espiránica con un segundo cicloalquilo C₃₋₇ o heterociclilo C₃₋₇ a través de un único átomo de carbono, y donde el cicloalquilo C₃₋₇ o heterociclilo C₃₋₇ no está sustituido o está sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₄, halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, oxo y -(alquil C₀₋₃)-NR^{3a}R^{3b};
- 25 (v) un -(alquil C₀₋₃)-(heterociclilo C₃₋₇) u -O-(alquil C₀₋₃)-(heterociclilo C₃₋₇), y donde dicho heterociclilo C₃₋₇ no está sustituido o está sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₄, halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, oxo y -(alquil C₀₋₃)-NR^{3a}R^{3b};
- 30 (vi) un -(alquil C₀₋₃)-(heterociclilo C₃₋₇) u -(O-alquil C₀₋₃)-(heterociclilo C₃₋₇), y donde dicho heterociclilo C₃₋₇ está fusionado de forma espiránica con un segundo heterociclilo C₃₋₇ o un cicloalquilo C₃₋₇ a través de un único átomo de carbono, y donde el heterociclilo C₃₋₇ o cicloalquilo C₃₋₇ no está sustituido o está sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₄, halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, oxo y -(alquil C₀₋₃)-NR^{3a}R^{3b};
- 35 (vii) H;

R⁴ se selecciona entre H y alquilo C₁₋₄; o

- 40 R³ y R⁴ junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un heterociclilo C₃₋₇, donde el heterociclilo C₃₋₇ está opcionalmente fusionado de forma espiránica con un segundo heterociclilo C₃₋₇ o un cicloalquilo C₃₋₇ a través de un único átomo de carbono, y donde el heterociclilo C₃₋₇ y cicloalquilo C₃₋₇ no están sustituidos o están sustituidos con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₄, halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, oxo y -(alquil C₀₋₃)-NR^{3a}R^{3b};
- 45 R^{3a} y R^{3b} se seleccionan independientemente entre H, alquilo C₁₋₄ y haloalquilo C₁₋₄;

Y se selecciona del grupo constituido por

- 50 - tiazolilo,
- tiadiazolilo,
- isotiazolilo,
- pirazolilo,
- piridilo,
- pirimidinilo,
55 - triazolilo,
- imidazolilo,
- oxadiazolilo,
- isoxazolilo,
- oxazolilo,
60 - pirrolilo,
- tienilo y
- furanilo;

cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, (alcoxi C₁₋₄)(alquilo C₁₋₄), hidroxialquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, halógeno, -

(alquil C₀₋₃)-NR'R", -(alquil C₀₋₃)-(cicloalquilo C₃₋₇), -(alquil C₀₋₃)-(heterociclilo C₃₋₇), -(C=O)-(heterociclilo C₃₋₇), -(C=O)-NR'R", -(alquil C₀₋₃)fenilo y -(alquil C₀₋₃)-heteroarilo de 5-6 miembros;

R' y R" se seleccionan independientemente entre H y alquilo C₁₋₄;

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En una realización 3.1 de la invención, se proporciona un compuesto o sal de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 2 donde E es CR^E y R^E es H.

En una realización 4 de la invención, se proporciona un compuesto de acuerdo con la realización 1, 2 o 3, donde

R¹ es alquilo C₁₋₄;

R² se selecciona entre H, halógeno, CF₃ y metilo;

R³ se selecciona entre

(i) alquilo C₁₋₄ que está sustituido con 1 o más sustituyentes, en particular de 1 a 3 sustituyentes, seleccionados independientemente entre hidroxilo, halógeno y alquilo C₁₋₄;

(ii) alcoxi C₁₋₄ que no está sustituido o está sustituido con 1 o más sustituyentes, en particular de 1 a 3 sustituyentes, seleccionados independientemente entre hidroxilo, halógeno y alquilo C₁₋₄;

(iii) -(O-alquil C₀₋₃)-(heterociclilo C₃₋₆) y donde dicho heterociclilo C₃₋₆ no está sustituido o está sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₄, hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₄, halógeno, oxo y haloalquilo C₁₋₄;

(iv) -O-(alquil C₀₋₃)-(cicloalquilo C₃₋₆) donde el cicloalquilo C₃₋₆ no está sustituido o está sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₄, hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₄, halógeno, oxo y haloalquilo C₁₋₄;

(v) -(alquil C₀₋₃)-(cicloalquilo C₃₋₆) donde el cicloalquilo C₃₋₆ no está sustituido o está sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₄, hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₄, halógeno, oxo y haloalquilo C₁₋₄;

(vi) -(alquil C₀₋₃)-(heterociclilo C₃₋₆) que no está sustituido o está sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₄, hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₄, oxo, halógeno y haloalquilo C₁₋₄;

(vii) un -(alquil C₀₋₃)-(cicloalquilo C₃₋₆) u -O-(alquil C₀₋₃)-(cicloalquilo C₃₋₆) donde el cicloalquilo C₃₋₆ está fusionado de forma espiránica con un segundo cicloalquilo C₃₋₆ o heterociclilo C₃₋₆ a través de un único átomo de carbono, y donde el cicloalquilo C₃₋₆ o heterociclilo C₃₋₆ no está sustituido o está sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₄, hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₄, oxo, halógeno y haloalquilo C₁₋₄;

(viii) un -(alquil C₀₋₃)-(heterociclilo C₃₋₆) u -O-(alquil C₀₋₃)-(heterociclilo C₃₋₆), donde el heterociclilo C₃₋₆ contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O y N, y donde dicho heterociclilo C₃₋₆ está fusionado de forma espiránica con un segundo heterociclilo C₃₋₆ o un cicloalquilo C₃₋₆ a través de un único átomo de carbono, y donde el heterociclilo C₃₋₆ o cicloalquilo C₃₋₆ no está sustituido o está sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₄, hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₄, oxo, halógeno y haloalquilo C₁₋₄;

(ix) H;

Y se selecciona del grupo constituido por

- tiazolilo,
- tiadiazolilo,
- isotiazolilo,
- pirazolilo,
- piridilo,
- triazolilo,
- imidazolilo,
- oxadiazolilo,
- isoxazolilo,
- oxazolilo,
- pirrolilo,
- tienilo y
- furanilo;

cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, (alcoxi C₁₋₄)(alquilo C₁₋₄), hidroxialquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, halógeno, -(alquil C₀₋₃)-NR'R", -(alquil C₀₋₃)-(cicloalquilo C₃₋₇) y -(alquil C₀₋₃)-(heterociclilo C₃₋₇), -(C=O)-(heterociclilo C₃₋₇), -(C=O)-NR'R", -(alquil C₀₋₃)fenilo y -(alquil C₀₋₃)-heteroarilo de 5-6 miembros;

5

R' y R" se seleccionan independientemente entre H y alquilo C₁₋₄;

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

10 En una realización 4.1 de la invención, se proporciona un compuesto o sal de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 4, donde R¹ es metilo.

En una realización 4.2 de la invención, se proporciona un compuesto o sal de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 4, donde R² se selecciona entre H, fluoro, cloro y metilo, en particular H y fluoro, más en particular H.

15

En una realización 5 de la invención, se proporciona un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 4, donde

Y se selecciona del grupo constituido por

20

- oxazol-2-ilo,

- oxazol-5-ilo,

- oxazol-4-ilo,

- tiazol-5-ilo,

- tiazol-2-ilo,

25

- tiazol-4-ilo,

- 1,3,4-tiadiazol-2-ilo,

- isotiazol-5-ilo,

- pirazol-4-ilo,

- pirazol-3-ilo,

30

- pirazol-1-ilo,

- pirid-4-ilo,

- pirid-3-ilo,

- pirid-2-ilo,

- 1,2,4-triazol-1-ilo,

35

- 1,2,3-triazol-4-ilo,

- imidazol-1-ilo,

- 1,2,4-oxadiazol-5-ilo,

- 1,3,4-oxadiazol-2-ilo,

- 1,2,4-oxadiazol-3-ilo,

40

- isoxazol-5-ilo,

- isoxazol-3-ilo,

- isoxazol-4-ilo,

- pirrol-3-ilo,

- tien-2-ilo,

45

- tien-3-ilo y

- furano-3-ilo,

cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, -(alquil C₀₋₃)-(cicloalquilo C₃₋₇), -(C=O)-(heterociclilo C₃₋₇), -(alquil C₀₋₃)-NR'R", -(C=O)-NR'R", -(alquil C₀₋₃)fenilo y -(alquil C₀₋₃)piridilo;

50

R' y R" se seleccionan independientemente entre H y alquilo C₁₋₄;

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

55

En una realización 5.1 de la invención, se proporciona un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 4, donde

Y se selecciona del grupo constituido por

60

- oxazol-5-ilo,

- tiazol-5-ilo,

- tiazol-2-ilo,

- tiazol-4-ilo,

- isotiazol-5-ilo,

65

- pirazol-4-ilo,

- pirazol-1-ilo,
- pirid-4-ilo,
- 1,2,4-triazol-1-ilo,
- 1,2,3-triazol-4-ilo,
- 5 - 1,2,4-oxadiazol-5-ilo,
- 1,3,4-oxadiazol-2-ilo,
- isoxazol-5-ilo,
- isoxazol-4-ilo y
- pirrol-3-ilo,

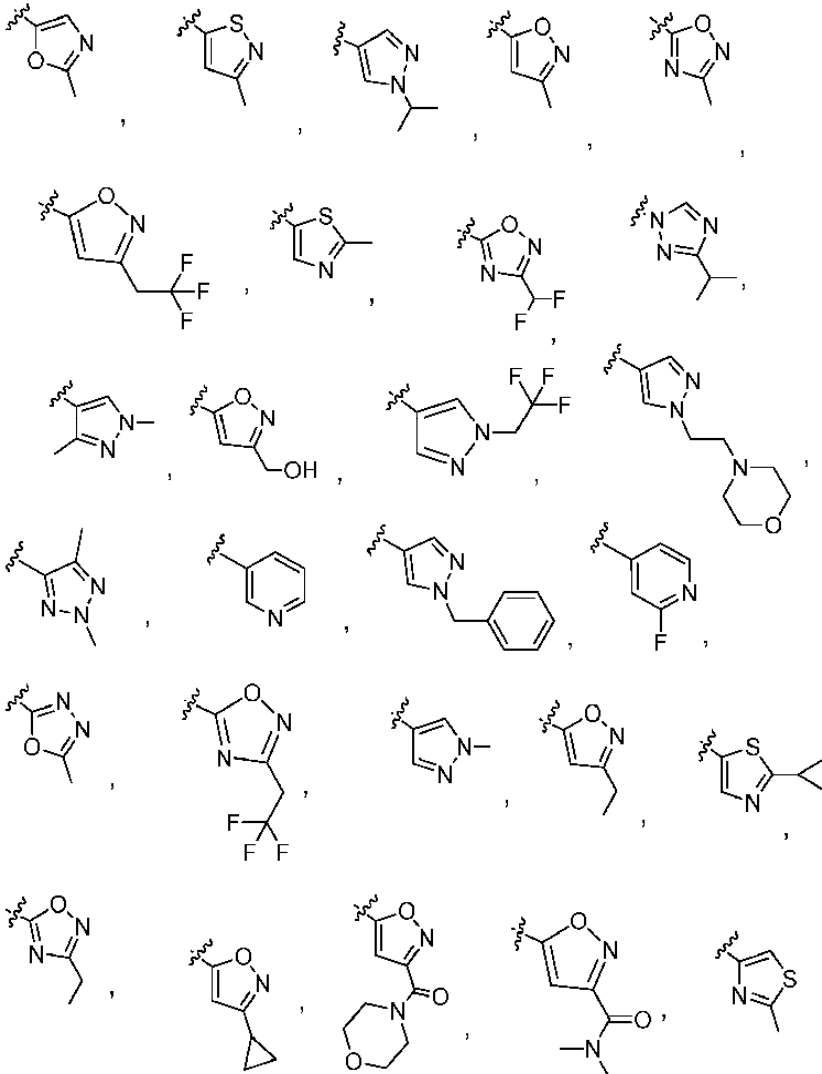
10 cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, -(C=O)-(heterociclilo C₃₋₇), -(alquil C₀₋₃)-NR'R'' y -(C=O)-NR'R'';

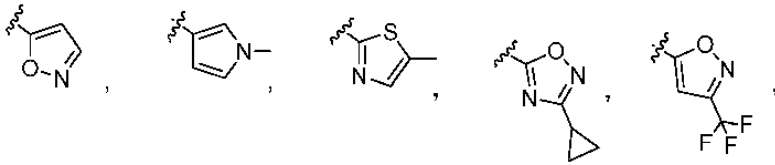
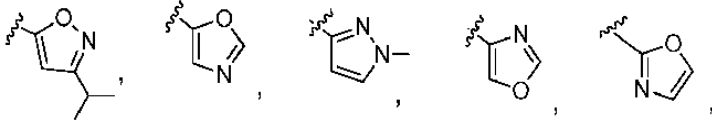
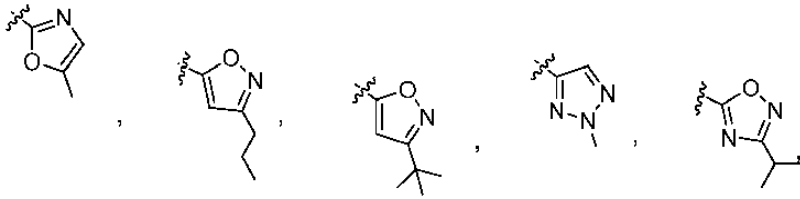
15 R' y R'' se seleccionan independientemente entre H y alquilo C₁₋₄;

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

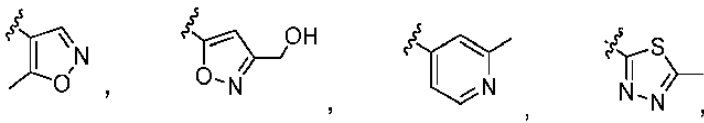
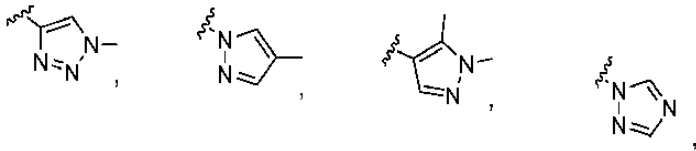
En una realización 6 de la invención, se proporciona un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 5, donde

20 Y se selecciona del grupo constituido por

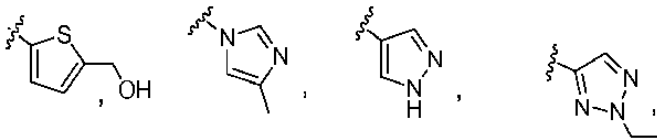
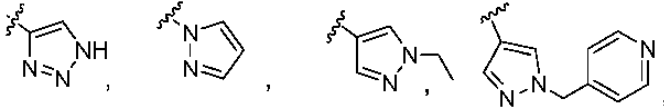




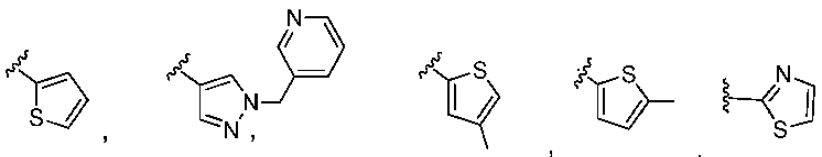
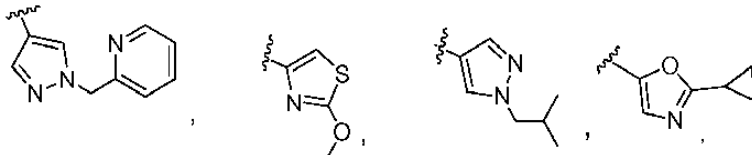
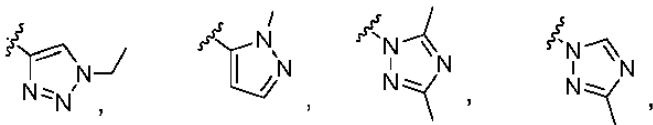
5



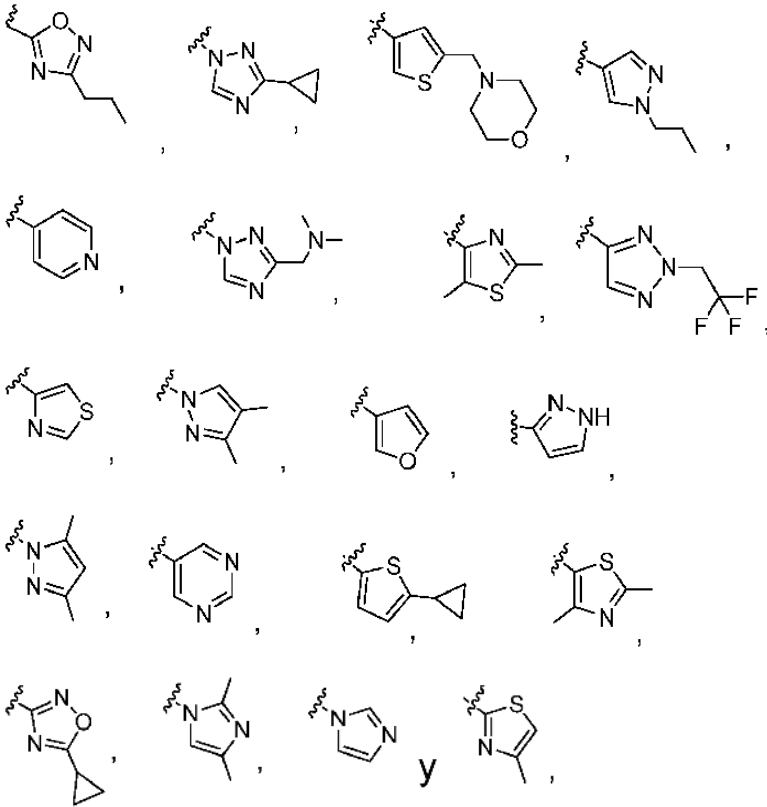
10



15



20

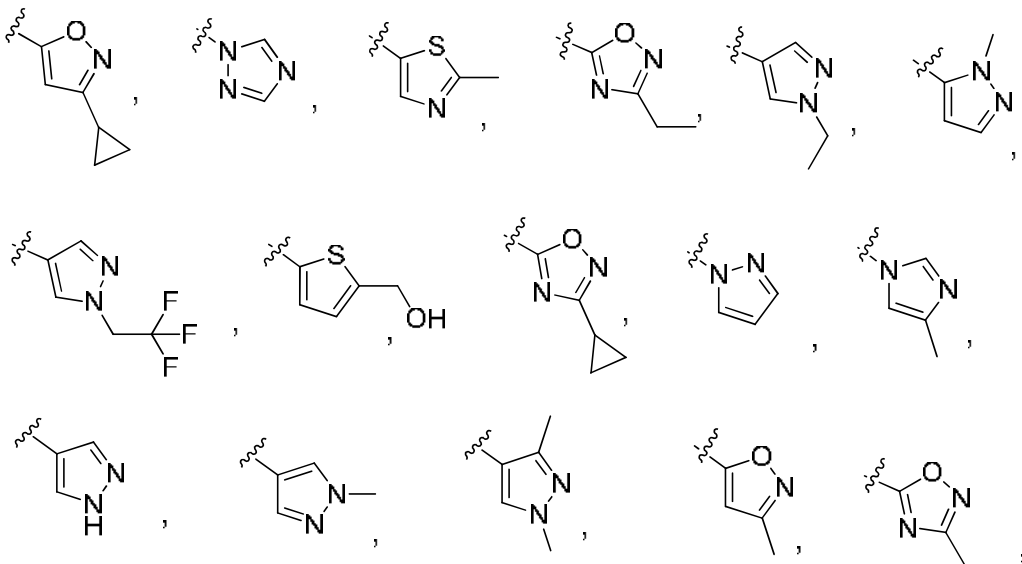


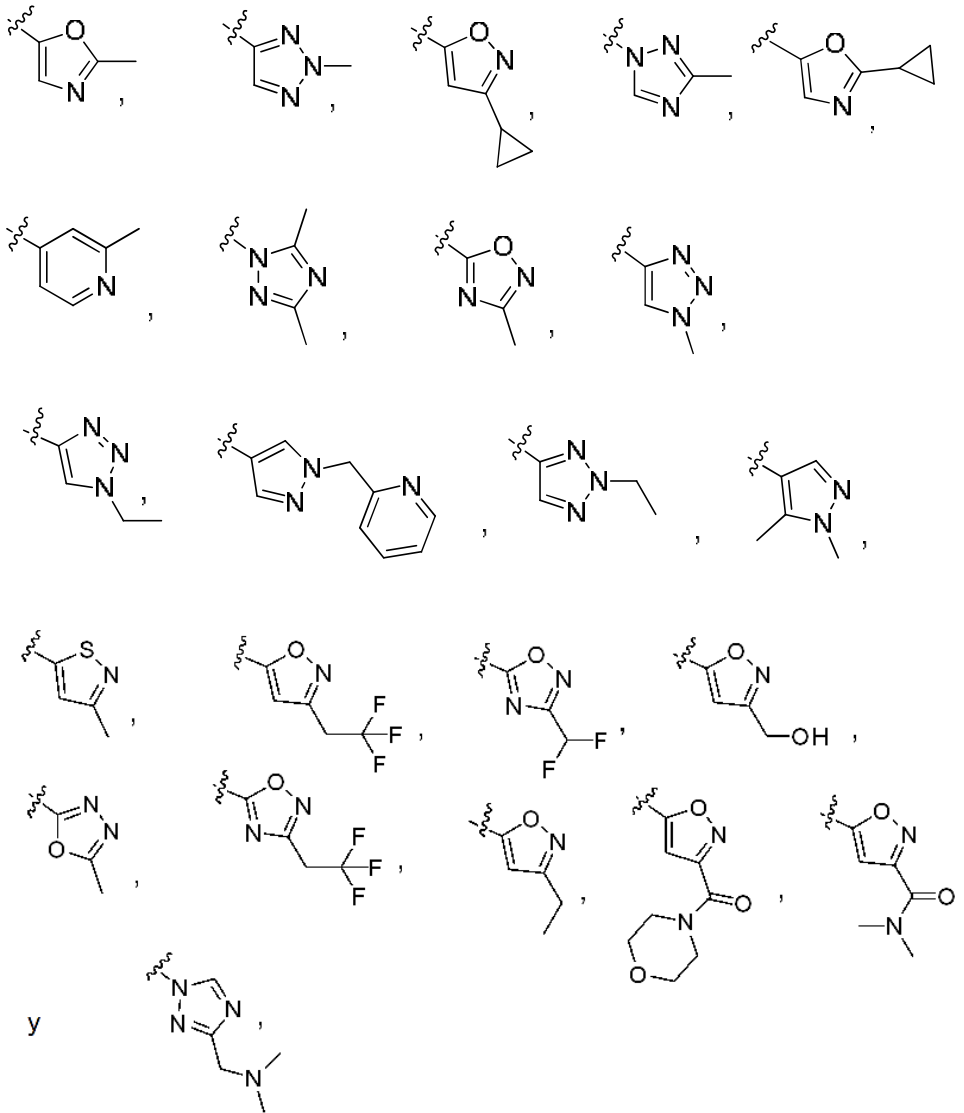
5

10 o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En una realización 7 de la invención, se proporciona un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 5, donde

15 Y se selecciona del grupo constituido por

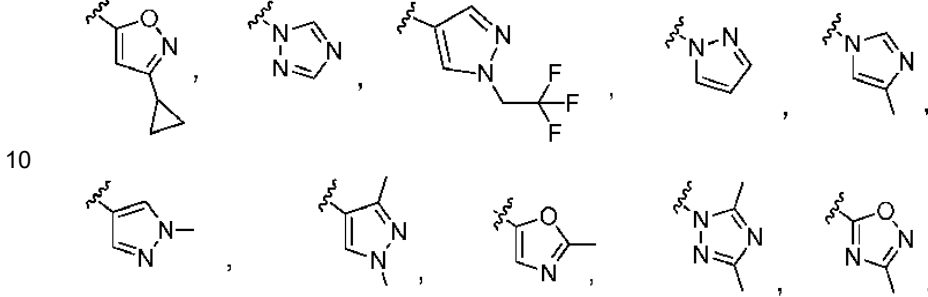


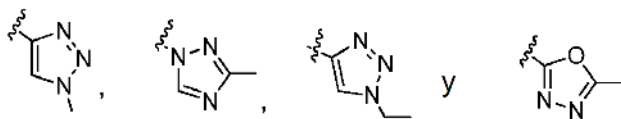


o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

5 En una realización 8 de la invención, se proporciona un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 5, donde

Y se selecciona del grupo constituido por

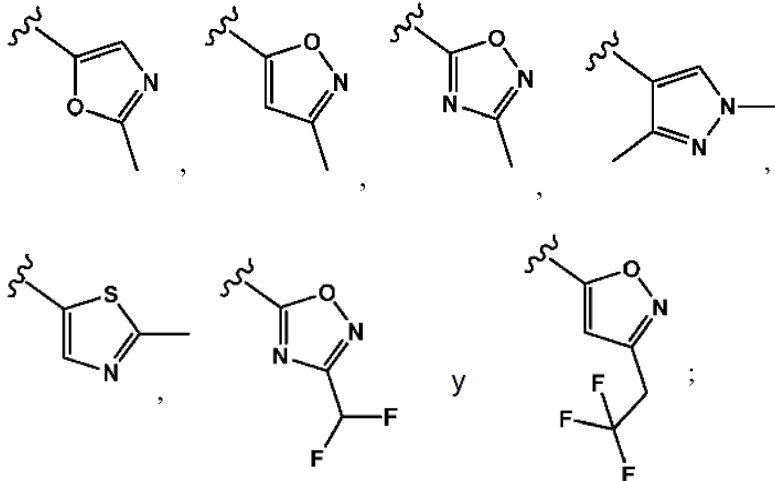




o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

5 En una realización 9 de la invención, se proporciona un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 5, donde

Y se selecciona del grupo constituido por



10 o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

15 En una realización 9.1 de la invención, se proporciona un compuesto o sal de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 5, donde Y se selecciona entre

- tiazolilo,
- pirazolilo,
- piridilo,
- triazolilo,
- imidazolilo,
- 20 - oxadiazolilo,
- pirimidinilo,
- isoxazolilo,
- oxazolilo y
- tienilo;

25 cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, (alcoxi C₁₋₄)(alquilo C₁₋₄), hidroxialquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, halógeno, hidroxialquilo C₁₋₄, alcóxialquilo C₁₋₄, -NR^{3a}R^{3b}, -(alquil C₀₋₃)-(cicloalquilo C₃₋₆) y -(alquil C₀₋₃)-(heterociclilo C₃₋₆).

30 En una realización 9.2 de la invención, se proporciona un compuesto o sal de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 5, donde Y se selecciona entre

- oxazol-2-ilo,
- tiazol-5-ilo,
- pirazol-4-ilo,
- 35 - pirazol-5-ilo,
- pirazol-1-ilo,
- pirid-4-ilo,
- pirid-3-ilo,
- 1,2,4-triazol-1-ilo,
- 1,2,3-triazol-4-ilo,
- 40 - imidazol-1-ilo,
- 1,2,4-oxadiazol-5-ilo,
- 1,3,4-oxadiazol-2-ilo,
- oxazol-5-ilo,
- 45 - isoxazol-5-ilo,

- pirimidin-5-ilo,
- tien-3-ilo,

5 cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, (alcoxi C₁₋₄)(alquilo C₁₋₄), hidroxialquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄ y -(alquil C₀₋₃)-(cicloalquilo C₃₋₆).

En una realización 9.3 de la invención, se proporciona un compuesto o sal de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 5, donde Y se selecciona entre

- 10
- oxazol-2-ilo,
 - tiazol-5-ilo,
 - pirazol-4-ilo,
 - pirazol-5-ilo,
 - pirazol-1-ilo,

15

 - pirid-4-ilo,
 - pirid-3-ilo,
 - 1,2,4-triazol-1-ilo,
 - 1,2,3-triazol-4-ilo,
 - imidazol-1-ilo,

20

 - 1,2,4-oxadiazol-5-ilo,
 - oxazol-5-ilo,
 - isoxazol-5-ilo,
 - pirimidin-5-ilo,
 - tien-3-ilo,

25 cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, CF₃, CF₃CH₂-, hidroxietilo, metoxietilo y metoxi.

En una realización 9.4 de la invención, se proporciona un compuesto o sal de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 5, donde Y se selecciona entre

- 30
- 5-metiloxazol-2-ilo,
 - 5-morfolin-4-ilmetiltien-3-ilo,
 - 3-ciclopropil-[1,2,4]triazol-1-ilo,
 - 2-ciclopropiltiazol-5-ilo,

35

 - 2,5-dimetil-2*H*-[1,2,3]triazol-4-ilo,
 - 2-metiltiazol-5-ilo,
 - 1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-ilo,
 - 1,2,4-triazol-1-ilo,
 - 3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo,

40

 - 3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilo,
 - 1-metil-1*H*-pirazol-4-ilo,
 - 1*H*-pirazol-1-ilo,
 - 3-etil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo,
 - 2-metil-2*H*-1,2,3-triazol-4-ilo,

45

 - (2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-pirazol-4-ilo,
 - 1*H*-pirazol-4-ilo,
 - 3-metilisoxazol-5-ilo,
 - 2-metilpiridin-4-il)pirazin-2-ilo,
 - 1*H*-1,2,4-triazol-1-ilo,

50

 - 3-propil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo,
 - 2-metiloxazol-5-ilo,
 - pirimidin-5-ilo,
 - 3-metil-1*H*-1,2,4-triazol-1-ilo,
 - 5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-ilo,

55

 - 1-metil-1*H*-pirazol-5-ilo,
 - pirid-3-ilo,
 - pirid-4-ilo,
 - 2-metilpirid-4-ilo,
 - 3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo,

60

 - 2-metiltiazol-4-ilo,
 - 4-metil-1*H*-imidazol-1-ilo,
 - 1-etil-1*H*-pirazol-4-ilo,
 - 3,5-dimetil-1*H*-pirazol-1-ilo,
 - 3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo,

65

 - 1-isopropil-1*H*-pirazol-4-ilo,

- 5
- 1*H*-1,2,4-triazol-1-ilo,
 - 1-propil-1*H*-pirazol-4-ilo,
 - 4-metoxipiridin-3-ilo,
 - pirazol-3-ilo,
 - 3-metilisoxazol-5-ilo y
 - 1-(2-metoxietil)-1*H*-pirazol-4-ilo.

En una realización 9.5 de la invención, se proporciona un compuesto o sal de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 5, donde Y se selecciona entre

- 10
- oxazolilo,
 - tiazolilo,
 - oxadiazolilo,
 - isoxazolilo,
 - pirazolilo,
 - 15 - piridilo y
 - triazolilo,

20 cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, -(alquil C₀₋₃)-(cicloalquilo C₃₋₆) y -(alquil C₀₋₃)-(heterociclilo C₃₋₆).

En una realización 9.6 de la invención, se proporciona un compuesto o sal de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 5, donde Y se selecciona entre

- 25
- oxazol-5-ilo,
 - oxazol-2-ilo,
 - tiazol-5-ilo,
 - isoxazol-5-ilo,
 - oxadiazol-5-ilo,
 - pirazol-4-ilo,
 - 30 - pirazol-5-ilo,
 - pirazol-1-ilo,
 - pirid-4-ilo,
 - pirid-3-ilo,
 - 1,2,4-triazol-1-ilo,
 - 35 - 1,2,3-triazol-4-ilo,

cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre metilo, etilo, propilo e isopropilo.

40 En una realización 10 de la invención, se proporciona un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 9, donde

R³ se selecciona entre

45 (i) alquilo C₁₋₄ que está sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo, halógeno y alquilo C₁₋₄;

50 (ii) alcoxi C₁₋₄ que no está sustituido o está sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo, halógeno y alquilo C₁₋₄;

(iii) -O-(alquil C₀₋₃)-(heterociclilo C₃₋₆) donde el heterociclilo C₃₋₆ contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O y N, y donde dicho heterociclilo C₃₋₆ no está sustituido o está sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₄, hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₄, halógeno, oxo y haloalquilo C₁₋₄;

55 (iv) -O-(alquil C₀₋₃)-(cicloalquilo C₃₋₆) donde el cicloalquilo C₃₋₆ no está sustituido o está sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₄, hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₄, halógeno, oxo y haloalquilo C₁₋₄;

(v) -(alquil C₀₋₃)-(cicloalquilo C₃₋₆) donde el cicloalquilo C₃₋₆ no está sustituido o está sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₄, hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₄, halógeno, oxo y haloalquilo C₁₋₄;

60 (vi) -(alquil C₀₋₃)-(heterociclilo C₃₋₆) donde el heterociclilo C₃₋₆ contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O y N, y donde dicho heterociclilo C₃₋₆ no está sustituido o está sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₄, hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₄, oxo, halógeno y haloalquilo C₁₋₄;

(vii) un -(alquil C₀₋₃)-(cicloalquilo C₃₋₆) u -O-(alquil C₀₋₃)-(cicloalquilo C₃₋₆) donde el cicloalquilo C₃₋₆ está fusionado de forma espiránica con un segundo cicloalquilo C₃₋₆ o heterociclilo C₃₋₆ a través de un único átomo de carbono, y donde el cicloalquilo C₃₋₆ o heterociclilo C₃₋₆ no está sustituido o está sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₄, hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₄, oxo, halógeno y haloalquilo C₁₋₄;

5

(viii) un -(alquil C₀₋₃)-(heterociclilo C₃₋₆) u -(O-alquil C₀₋₃)-(heterociclilo C₃₋₆), donde el heterociclilo C₃₋₆ contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O y N, y donde dicho heterociclilo C₃₋₆ está fusionado de forma espiránica con un segundo heterociclilo C₃₋₆ o un cicloalquilo C₃₋₆ a través de un único átomo de carbono, y donde el heterociclilo C₃₋₆ o cicloalquilo C₃₋₆ no está sustituido o está sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₄, hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₄, oxo, halógeno y haloalquilo C₁₋₄;

10

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En una realización 10.1 de la invención, se proporciona un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 9, donde

15

R³ se selecciona entre

(i) alquilo C₁₋₄ que está sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo, halógeno y alquilo C₁₋₄;

20

(ii) alcoxi C₁₋₄ que no está sustituido o está sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre alquilo C₁₋₄;

(iii) -O-(alquil C₀₋₃)-(heterociclilo C₃₋₆) donde el heterociclilo C₃₋₆ contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O y N, y donde dicho heterociclilo C₃₋₆ no está sustituido;

25

(iv) -O-(alquil C₀₋₃)-(cicloalquilo C₃₋₆) donde el cicloalquilo C₃₋₆ no está sustituido o está sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo;

30

(v) -(alquil C₀₋₃)-(cicloalquilo C₃₋₆) donde el cicloalquilo C₃₋₆ no está sustituido o está sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo y hidroxialquilo C₁₋₄;

(vi) -(alquil C₀₋₃)-(heterociclilo C₃₋₆) donde el heterociclilo C₃₋₆ contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O y N, y donde dicho heterociclilo C₃₋₆ no está sustituido o está sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₄, hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₄ y oxo;

35

(vii) un -(alquil C₀₋₃)-(cicloalquilo C₃₋₆) u -O-(alquil C₀₋₃)-(cicloalquilo C₃₋₆) donde el cicloalquilo C₃₋₆ está fusionado de forma espiránica con un segundo cicloalquilo C₃₋₆ o heterociclilo C₃₋₆ a través de un único átomo de carbono, donde el cicloalquilo C₃₋₆ o heterociclilo C₃₋₆ está sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo;

40

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En una realización 11 de la invención, se proporciona un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 9, donde

45

R³ se selecciona entre

(i) alquilo C₁₋₄ que está sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo, halógeno y alquilo C₁₋₄;

50

(ii) alcoxi C₁₋₄ que no está sustituido o está sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo, halógeno y alquilo C₁₋₄;

(iii) -(O-alquil C₀₋₃)-(heterociclilo C₃₋₆) donde el heterociclilo C₃₋₆ contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O y N, y donde dicho heterociclilo C₃₋₆ no está sustituido o está sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₄, hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₄, halógeno, oxo y haloalquilo C₁₋₄;

55

(iv) -O-(alquil C₀₋₃)-(cicloalquilo C₃₋₆) donde el cicloalquilo C₃₋₆ no está sustituido o está sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₄, hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₄, halógeno, oxo y haloalquilo C₁₋₄;

60

(v) -(alquil C₀₋₃)-(cicloalquilo C₃₋₆) donde el cicloalquilo C₃₋₆ no está sustituido o está sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₄, hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₄, halógeno, oxo y haloalquilo C₁₋₄;

(vi) -(alquil C₀₋₃)-(heterociclilo C₃₋₆) donde el heterociclilo C₃₋₆ contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O y N, y donde dicho heterociclilo C₃₋₆ no está sustituido o está sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₄, hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₄, oxo, halógeno y haloalquilo C₁₋₄;

5 (vii) un -(alquil C₀₋₃)-(cicloalquilo C₃₋₆) u -(O-alquil C₀₋₃)-(cicloalquilo C₃₋₆) donde el cicloalquilo C₃₋₆ está fusionado de forma espiránica con un segundo cicloalquilo C₃₋₆ o heterociclilo C₃₋₆ a través de un único átomo de carbono, y donde el cicloalquilo C₃₋₆ o heterociclilo C₃₋₆ no está sustituido o está sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₄, hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₄, oxo, halógeno y haloalquilo C₁₋₄;

10 o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En una realización 12 de la invención, se proporciona un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 9, donde

15 R³ se selecciona entre

(i) alquilo C₁₋₄ que está sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo, halógeno y alquilo C₁₋₄;

20 (ii) alcoxi C₁₋₄ que no está sustituido o está sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo, halógeno y alquilo C₁₋₄;

(iii) -(O-alquil C₀₋₃)-(heterociclilo C₃₋₆) donde el heterociclilo C₃₋₆ contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O y N, y donde dicho heterociclilo C₃₋₆ no está sustituido o está sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₄, hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₄, halógeno y haloalquilo C₁₋₄;

25 (iv) -O-(alquil C₀₋₃)-(cicloalquilo C₃₋₆) donde el cicloalquilo C₃₋₆ no está sustituido o está sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₄, hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₄, halógeno y haloalquilo C₁₋₄;

30 (v) -(alquil C₀₋₃)-(cicloalquilo C₃₋₆) donde el cicloalquilo C₃₋₆ no está sustituido o está sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₄, hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₄, halógeno y haloalquilo C₁₋₄;

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

35 En una realización 13 de la invención, se proporciona un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 9, donde

R³ se selecciona entre

40 (i) alquilo C₁₋₄ que está sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo, halógeno y alquilo C₁₋₄;

(ii) alcoxi C₁₋₄ que no está sustituido o está sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo y alquilo C₁₋₄;

45 (iii) -O-(alquil C₀₋₃)-(heterociclilo C₃₋₆) donde el heterociclilo C₃₋₆ contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O y N, y donde dicho heterociclilo C₃₋₆ no está sustituido o está sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₄, hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₄, halógeno y haloalquilo C₁₋₄;

50 (iv) -O-(alquil C₀₋₃)-(cicloalquilo C₃₋₆) donde el cicloalquilo C₃₋₆ no está sustituido o está sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₄, hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₄, halógeno y haloalquilo C₁₋₄;

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

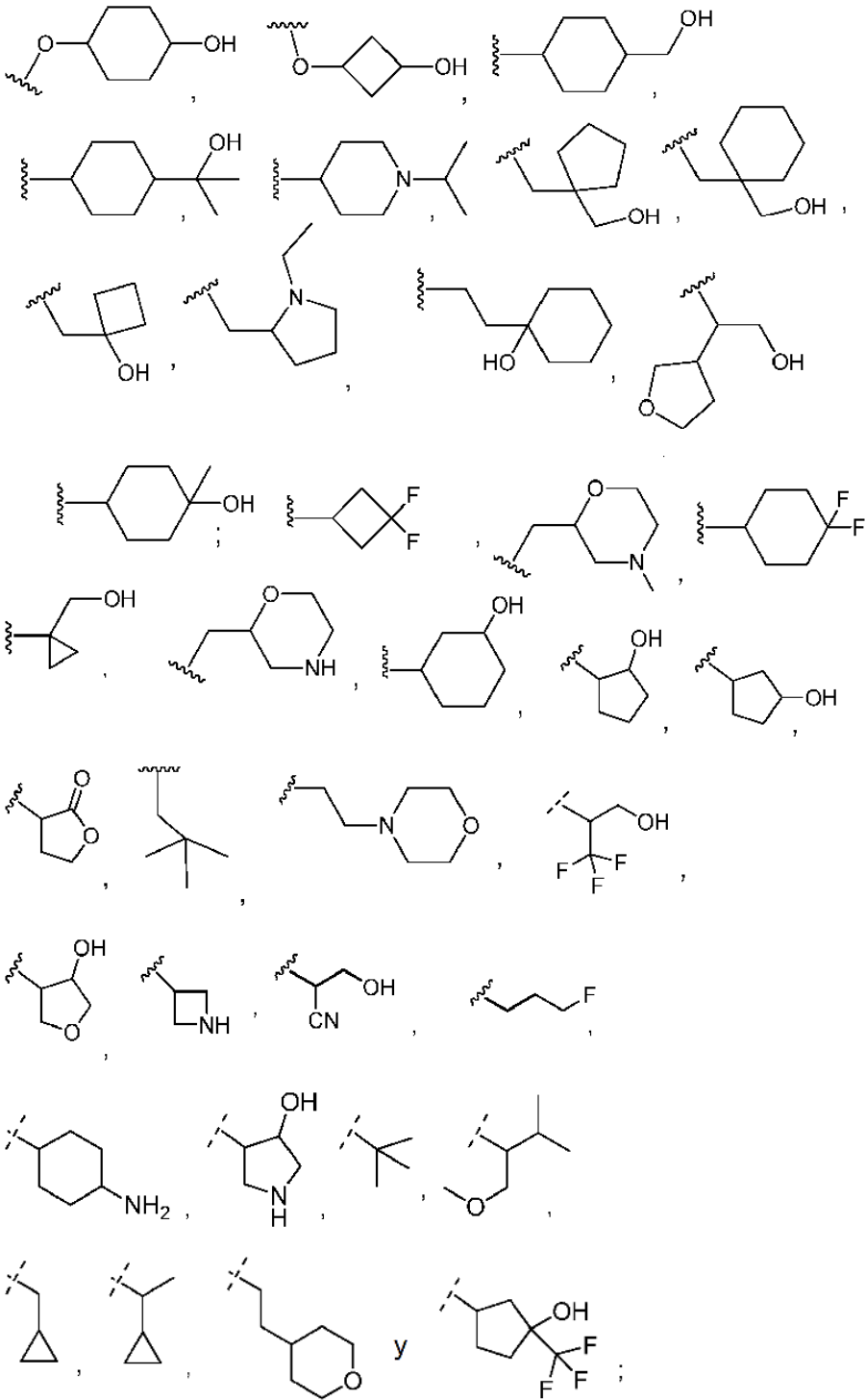
En una realización 14 de la invención, se proporciona un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 9, donde

55 R³ se selecciona entre

60 (i) alquilo C₁₋₄ que está sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo, halógeno y alquilo C₁₋₄;

(ii) alcoxi C₁₋₄ que no está sustituido o está sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo y alquilo C₁₋₄;

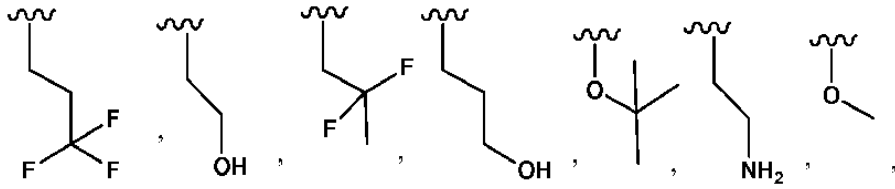
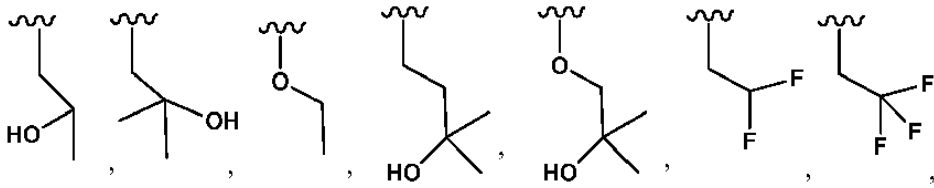
65 o una sal farmacéuticamente aceptable de este.



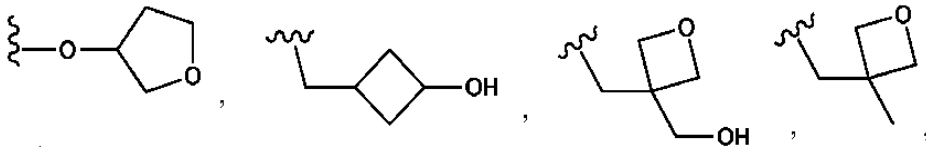
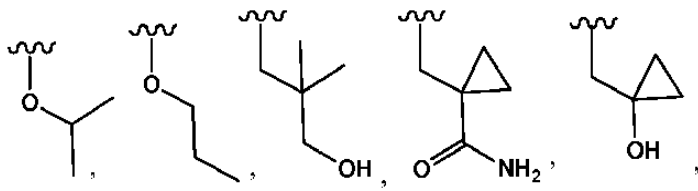
o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En una realización 16 de la invención, se proporciona un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 9, donde

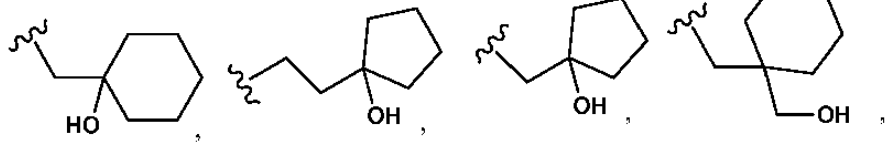
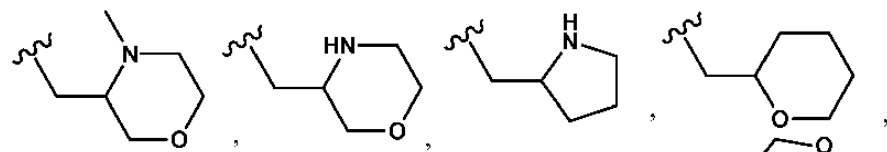
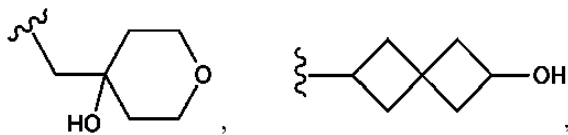
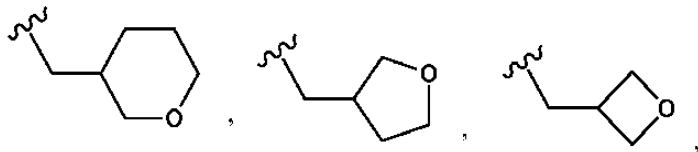
R³ se selecciona entre



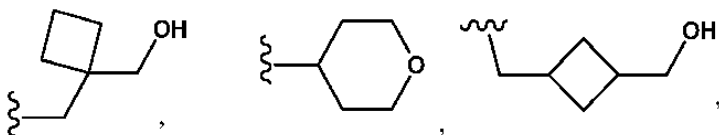
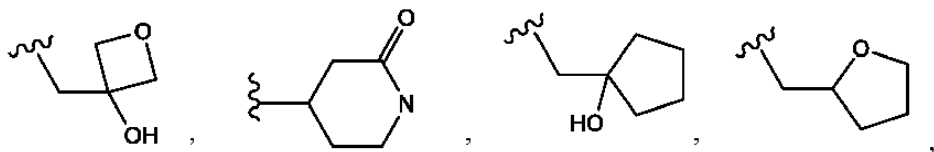
5

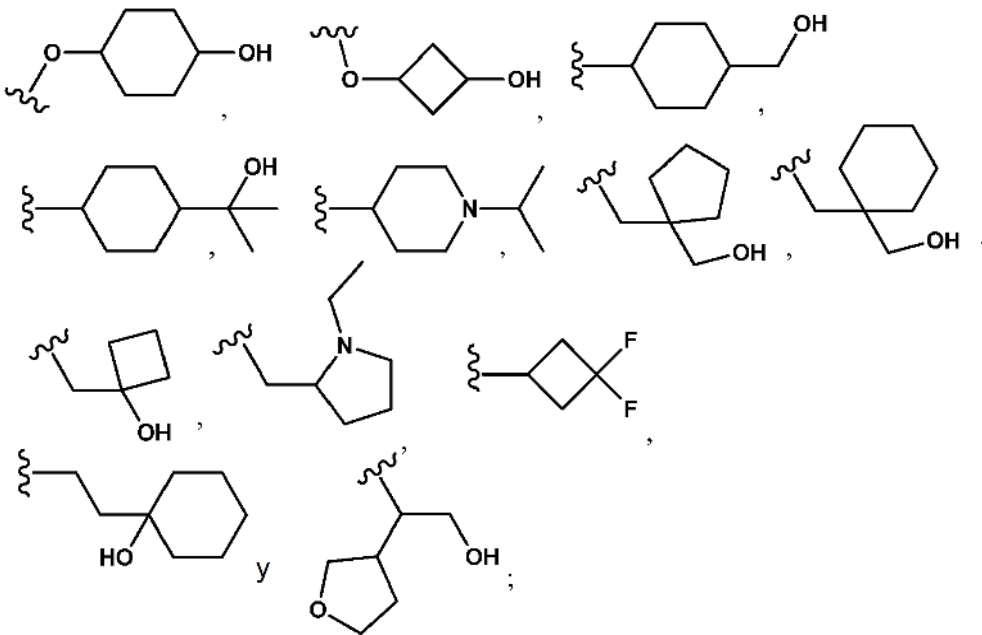


10



15

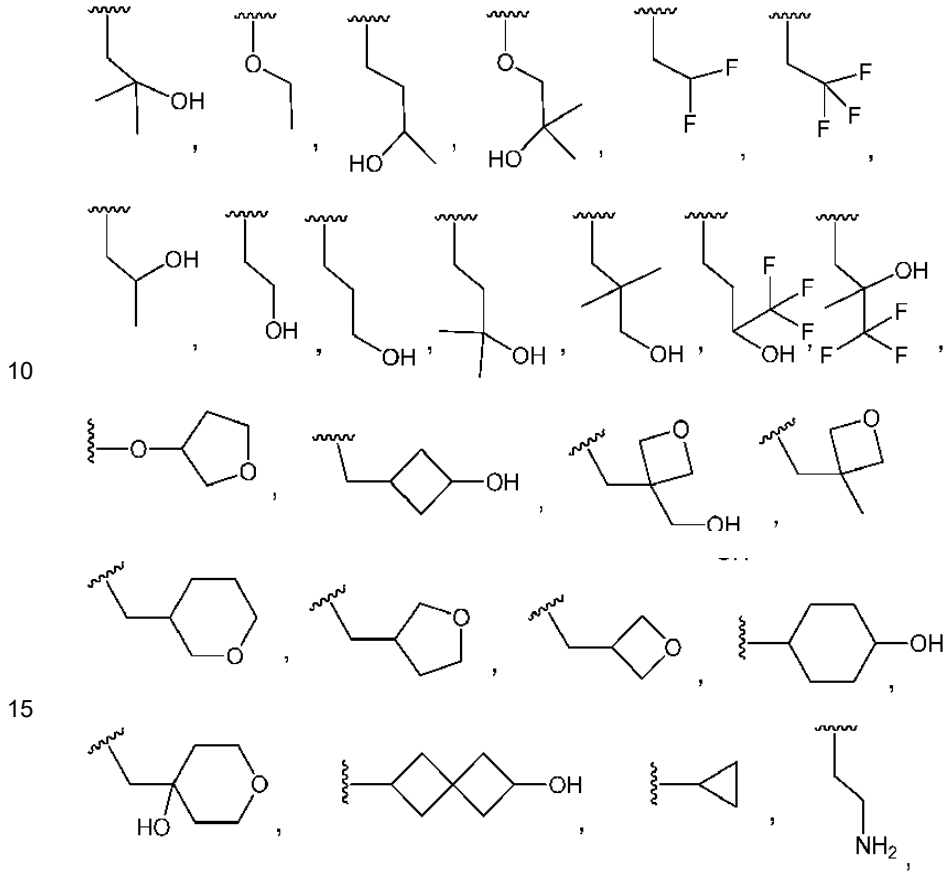


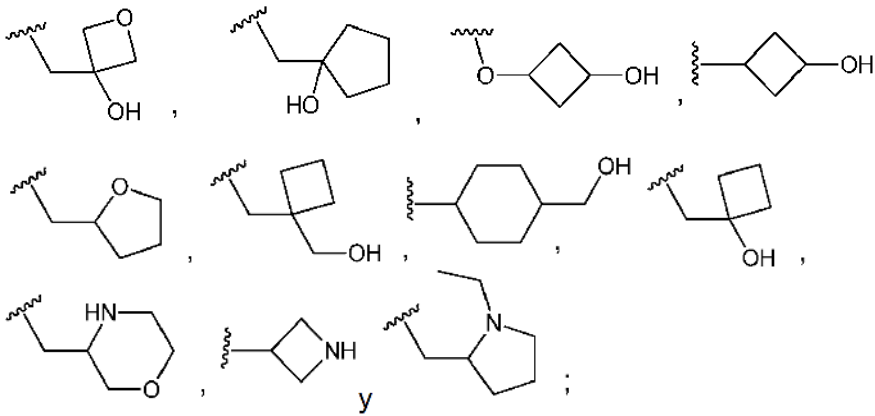


o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

5 En una realización 17 de la invención, se proporciona un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 9, donde

R³ se selecciona entre



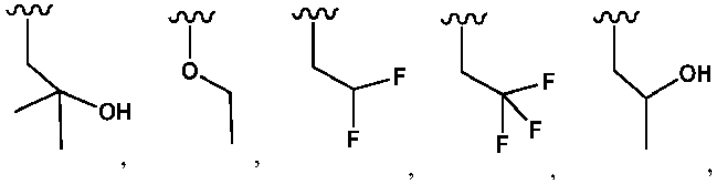


o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

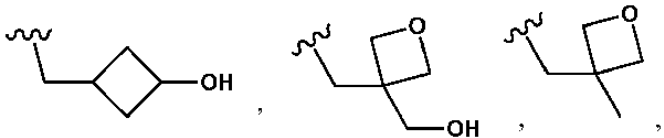
5

En una realización 18 de la invención, se proporciona un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 9, donde

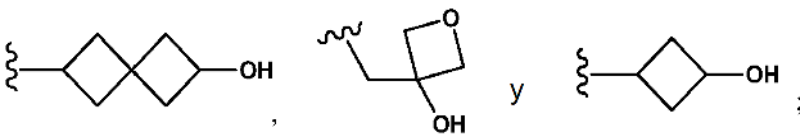
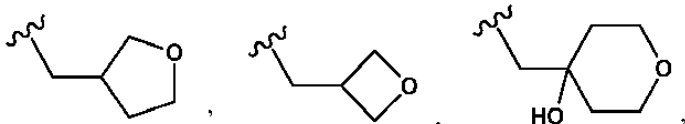
R³ se selecciona entre



10



15

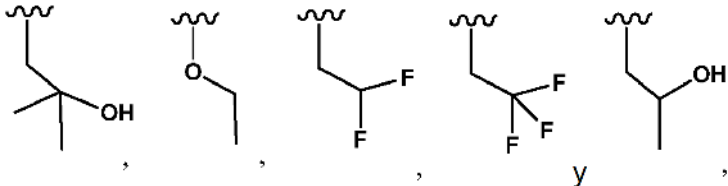


o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

20

En una realización 19 de la invención, se proporciona un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 9, donde

R³ se selecciona entre

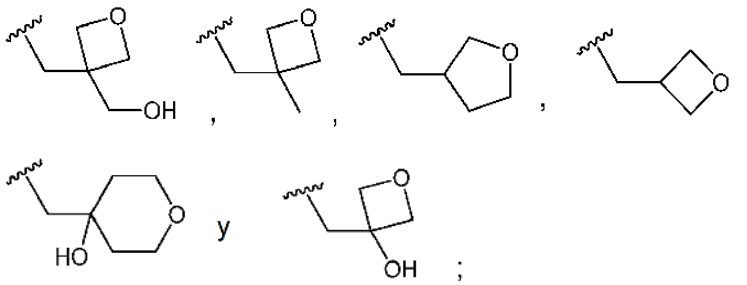


25

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En una realización 20 de la invención, se proporciona un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 9, donde

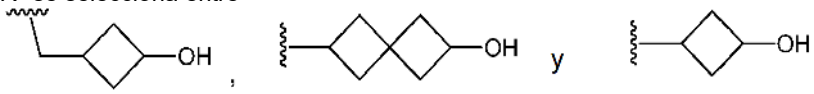
R³ se selecciona entre



5 o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En una realización 21 de la invención, se proporciona un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 7, donde

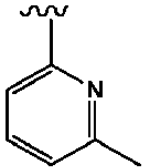
10 R³ se selecciona entre



o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

15 En una realización 22 de la invención, se proporciona un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 9, donde

R³ se selecciona entre



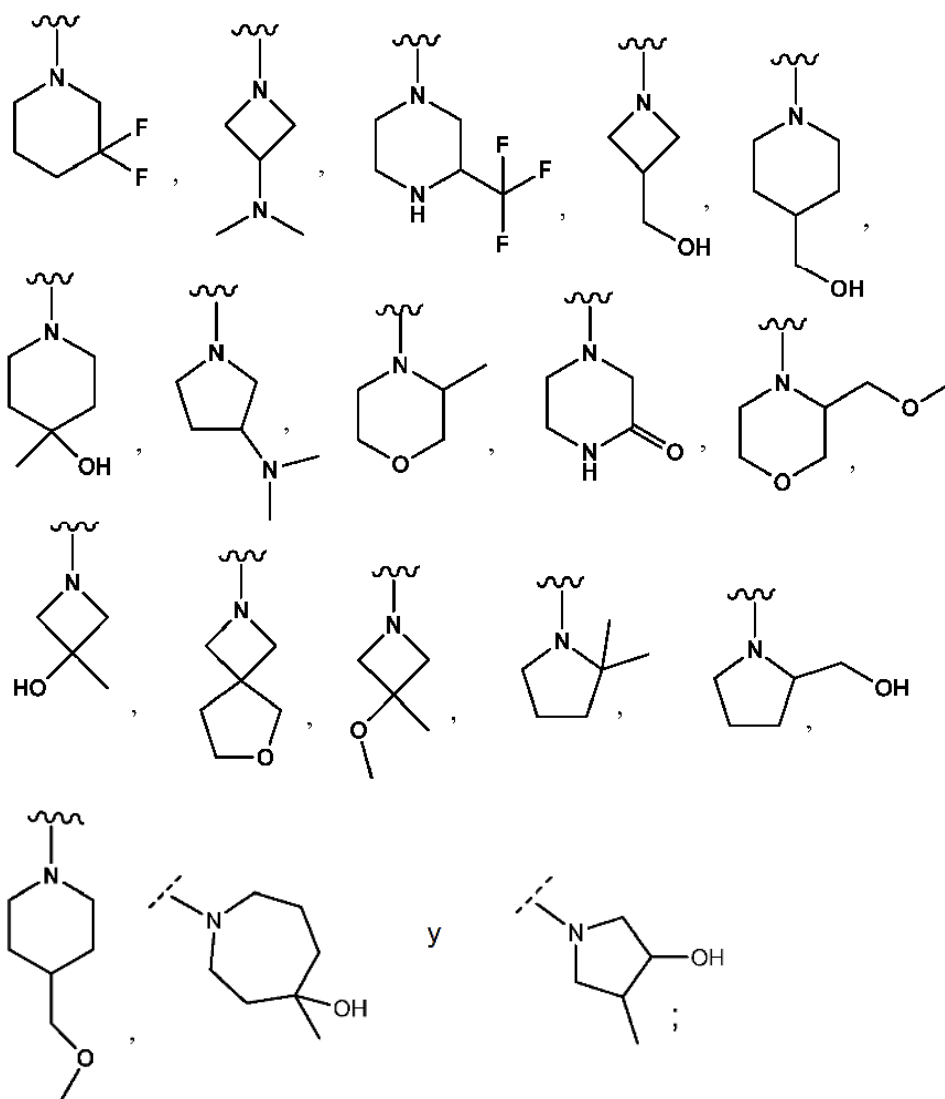
o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

20 En una realización 22.1 de la invención, se proporciona un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 9, donde

R³ es H, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

25 En una realización 23 de la invención, se proporciona un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 9, donde

30 R³ y R⁴ junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo seleccionado entre



o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

5

En una realización 23.1 de la invención, se proporciona un compuesto o sal de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 9, donde R^3 se selecciona entre

10

(i) alquilo C_{1-4} sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo, alquilo C_{1-4} , halógeno, oxo y $-NR^{3a}R^{3b}$;

15

(ii) alcoxi C_{1-4} sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo, halógeno y alquilo C_{1-4} ;

20

(iii) $-(alquilo C_{0-3})-(cicloalquilo C_{3-6})$ donde el cicloalquilo C_{3-6} está sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo, hidroxialquilo C_{1-4} y halógeno;

(iv) un $-(alquilo C_{0-3})-(cicloalquilo C_{3-6})$ fusionado de forma espiránica con un segundo cicloalquilo C_{3-6} a través de un único átomo de carbono, donde el segundo cicloalquilo C_{3-6} está sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo y halógeno; y

25

(v) un $-(alquilo C_{0-3})-(heterociclilo C_{3-6})$ donde el heterociclilo C_{3-6} contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O y N, y donde dicho heterociclilo C_{3-6} no está sustituido o está sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo, alquilo C_{1-4} e hidroxialquilo C_{1-4} ;

(vi) un $-(alquilo C_{0-3})-(heterociclilo C_{3-6})$, donde el heterociclilo C_{3-6} contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O y N, y donde dicho heterociclilo C_{3-6} está fusionado de forma espiránica con un segundo heterociclilo C_{3-6} o un cicloalquilo C_{3-6} a través de un único átomo de carbono, y donde dicho segundo heterociclilo C_{3-6} o cicloalquilo C_{3-6} no

está sustituido o está sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₄, hidroxil y hidroxialquilo C₁₋₄;

R^{3a} y R^{3b} se seleccionan independientemente entre H y alquilo C₁₋₄;

R⁴ se selecciona entre H y alquilo C₁₋₄; o

R³ y R⁴ junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un heterociclilo C₃₋₆, donde el heterociclilo C₃₋₆ no está sustituido o está sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxil, hidroxialquilo C₁₋₄ y alquilo C₁₋₄.

En una realización 23.2 de la invención, se proporciona un compuesto o sal de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 9, donde R³ es alquilo C₁₋₄ que no está sustituido o está sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxil, alquilo C₁₋₄, halógeno, oxo y -NR^{3a}R^{3b}.

En una realización 23.3 de la invención, se proporciona un compuesto o sal de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 9, donde R³ se selecciona entre propilo, butilo y pentilo sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxil, alquilo C₁₋₄, halógeno, -NR^{3a}R^{3b} y oxo.

En una realización 23.4 de la invención, se proporciona un compuesto o sal de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 9, donde R³ se selecciona entre

3-hidroxipropil-;

3-hidroxi-2,2-dimetilpropil-;

3-hidroxi-3-metilbutil-;

2-hidroxi-2-metilpropil-;

4,4,4-trifluoro-3-hidroxibutil-;

2,2-difluoroetil-;

3,3-dimetil-2-oxobutil- y

3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metilpropil-.

En una realización 23.5 de la invención, se proporciona un compuesto o sal de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 9, donde R³ se selecciona entre

3-hidroxipropil-;

3-hidroxi-2,2-dimetilpropil-;

2-hidroxi-2-metilpropil- y

3-hidroxi-3-metilbutil-.

En una realización 23.6 de la invención, se proporciona un compuesto o sal de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 9, donde R³ es alcoxi C₁₋₄ que no está sustituido o está sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxil, hidroxialquilo C₁₋₄, halógeno, haloalquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, oxo, -NR^{3a}R^{3b} y cicloalquilo C₃₋₆ y donde el cicloalquilo C₃₋₆ no está sustituido o está sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxil, hidroxialquilo C₁₋₄, halógeno, alcoxi C₁₋₄ y haloalquilo C₁₋₄.

En una realización 23.7 de la invención, se proporciona un compuesto o sal de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 9, donde R³ se selecciona entre propoxil, butoxil y pentoxil sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre hidroxil, alquilo C₁₋₄ y halógeno.

En una realización 23.8 de la invención, se proporciona un compuesto o sal de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 9, donde R³ es 2-hidroxi-2-metilpropoxil-.

En una realización 23.9 de la invención, se proporciona un compuesto o sal de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 9, donde R³ es -(alquil C₀₋₃)-(cicloalquilo C₃₋₆) o -(alquil C₀₋₃)-O-(cicloalquilo C₃₋₆) donde el cicloalquilo C₃₋₆ no está sustituido o está sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxil, hidroxialquilo C₁₋₄, halógeno, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄ y -(alquil C₀₋₃)-NR^{3a}R^{3b}.

En una realización 23.10 de la invención, se proporciona un compuesto o sal de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 9, donde R³ se selecciona entre -(alquil C₀₋₃)ciclohexilo, -(alquil C₀₋₃)ciclobutilo y -(alquil C₀₋₃)ciclopropilo, y donde el ciclohexilo, ciclobutilo y ciclopentilo están sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxil, hidroxialquilo C₁₋₄ y halógeno.

En una realización 23.11 de la invención, se proporciona un compuesto o sal de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 9, donde R³ se selecciona entre

3-hidroxiciclobutil-;

4-hidroxiciclohexil-;

3-hidroxiciclobutilmetil-;

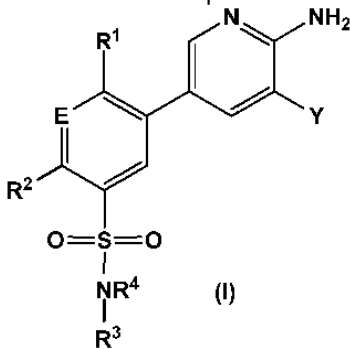
1-hidroxiciclobutilmetil-;
 1-(hidroximetil)ciclopropil- y
 1-hidroxiciclopropilmetil-.

- 5 En una realización 23.12 de la invención, se proporciona un compuesto o sal de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 9, donde R³ se selecciona entre
 3-hidroxiciclobutil- y
 4-hidroxiciclohexil-.
- 10 En una realización 23.13 de la invención, se proporciona un compuesto o sal de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 9, donde R³ es -(alquil C₀₋₃)-(cicloalquilo C₃₋₆) u -(O-alquil C₀₋₃)-(cicloalquilo C₃₋₆) fusionado de forma espiránica con un segundo cicloalquilo C₃₋₆ o heterociclilo C₃₋₆ a través de un único átomo de carbono, donde el cicloalquilo C₃₋₆ o heterociclilo C₃₋₆ no está sustituido o está sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxil, hidroxialquilo C₁₋₄, halógeno, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄ y -(alquil C₀₋₃)-NR^{3a}R^{3b}.
- 15 En una realización 23.14 de la invención, se proporciona un compuesto o sal de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 9, donde R³ se selecciona entre espiro[3.3]heptan-2-ilo, espiro[3.4]octan-6-ilo, espiro[4.4]nonan-2-ilo y espiro[3.4]undecan-3-ilo, el cual está sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre hidroxil y halógeno.
- 20 En una realización 23.15 de la invención, se proporciona un compuesto o sal de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 9, donde R³ es 6-hidroxiespiro[3.3]heptan-2-ilo.
- En una realización 23.16 de la invención, se proporciona un compuesto o sal de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 9, donde R³ es -(alquil C₀₋₃)-(heterociclilo C₃₋₆) donde el heterociclilo C₃₋₆ contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O y N, y donde dicho heterociclilo C₃₋₆ no está sustituido o está sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxil, alquilo C₁₋₄ e hidroxialquilo C₁₋₄;
 o -(alquil C₀₋₃)-(heterociclilo C₃₋₆) u -(O-alquil C₀₋₃)-(heterociclilo C₃₋₆), donde el heterociclilo C₃₋₆ contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O y N, y donde dicho heterociclilo C₃₋₆ está fusionado de forma espiránica con un segundo heterociclilo C₃₋₆ o un cicloalquilo C₃₋₆ a través de un único átomo de carbono, y donde el heterociclilo C₃₋₆ o cicloalquilo C₃₋₆ no está sustituido o está sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, hidroxil, hidroxialquilo C₁₋₄, halógeno, haloalquilo C₁₋₄ y -(alquil C₀₋₃)-NR^{3a}R^{3b}.
- 25 En una realización 23.17 de la invención, se proporciona un compuesto o sal de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 9, donde R³ se selecciona entre -(alquil C₀₋₃)tetrahidrofuranilo, -(alquil C₀₋₃)oxetanilo, -(alquil C₀₋₃)pirrolidinilo y -(alquil C₀₋₃)tetrahidropiranilo, cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₄ e hidroxialquilo C₁₋₄.
- 30 En una realización 23.18 de la invención, se proporciona un compuesto o sal de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 9, donde R³ se selecciona entre
 - (1-etilpirrolidin-2-il)metilo,
 - (tetrahydro-2H-piran-4-ilo),
 - (3-hidroxioxetan-3-il)metilo,
 - (3-metiloxetan-3-il)metilo,
 - (4-hidroxitetrahidropiran)metilo,
 - (3-hidroximetiloxetan-3-il)metilo y
 - (tetrahidrofuran-3-il)metilo.
- 35 En una realización 23.19 de la invención, se proporciona un compuesto o sal de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 9, donde R⁴ es H o metilo.
- 40 En una realización 23.20 de la invención, se proporciona un compuesto o sal de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 9, donde R³ y R⁴ junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un heterociclilo C₃₋₆, donde el heterociclilo no está sustituido o está sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₄, hidroxil, hidroxialquilo C₁₋₄, halógeno, alcoxi C₁₋₄ y haloalquilo C₁₋₄.
- 45 En una realización 23.21 de la invención, se proporciona un compuesto o sal de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 9, donde R³ y R⁴ junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un piperazinilo, piperidinilo o azetidino, los cuales no están sustituidos o están sustituidos con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxil, hidroxialquilo C₁₋₄ y alquilo C₁₋₄.
- 50 En una realización 23.22 de la invención, se proporciona un compuesto o sal de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 9, donde R³ y R⁴ junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un
 - 3-(trifluorometil)piperazin-1-ilo,
 - 3,3-difluoropiperidin-1-ilo o
 - 1-(hidroximetil)azetidino-3-ilo.
- 55
 60
 65

En una realización 23.23 de la invención, se proporciona un compuesto o sal de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 9, donde R³ es piridilo donde el piridilo no está sustituido o está sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₄, halógeno, haloalquilo C₁₋₄ y - (alquil C₀₋₃)-NR^{3a}R^{3b}.

En una realización 23.24 de la invención, se proporciona un compuesto o sal de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 9, donde R³ es piridilo donde el piridilo no está sustituido o está sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ e hidroxilo, en particular alquilo C₁₋₄.

En una realización particular 24 de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I)



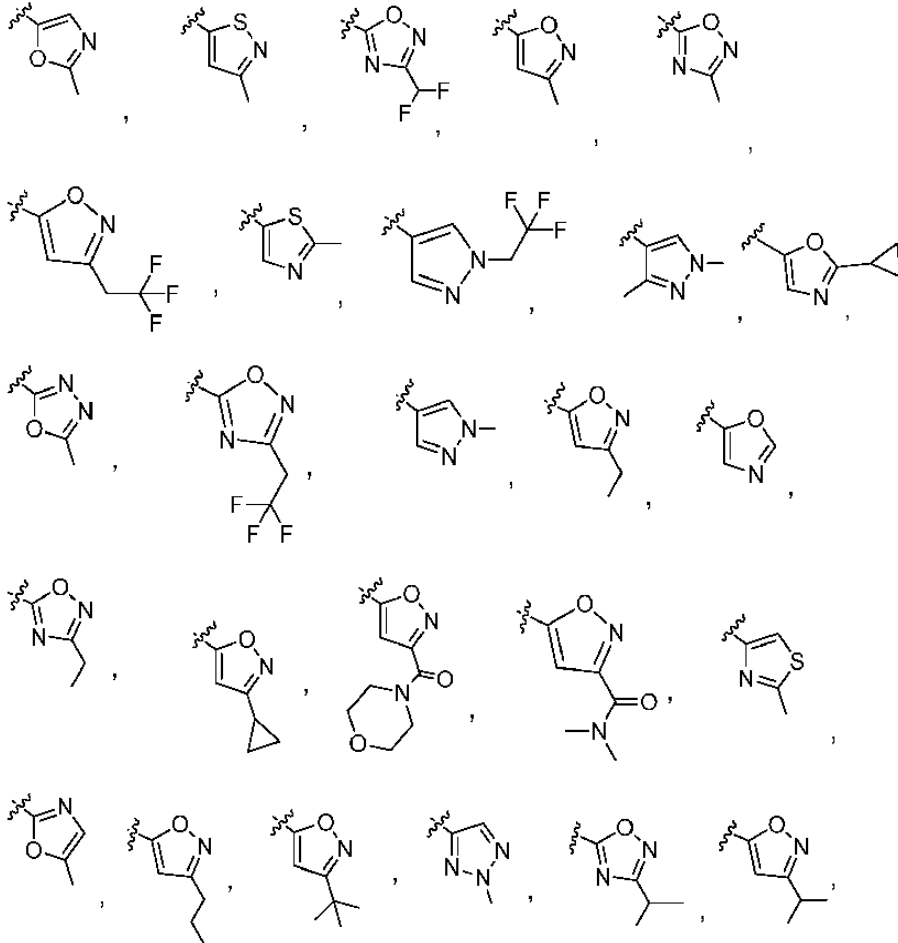
donde

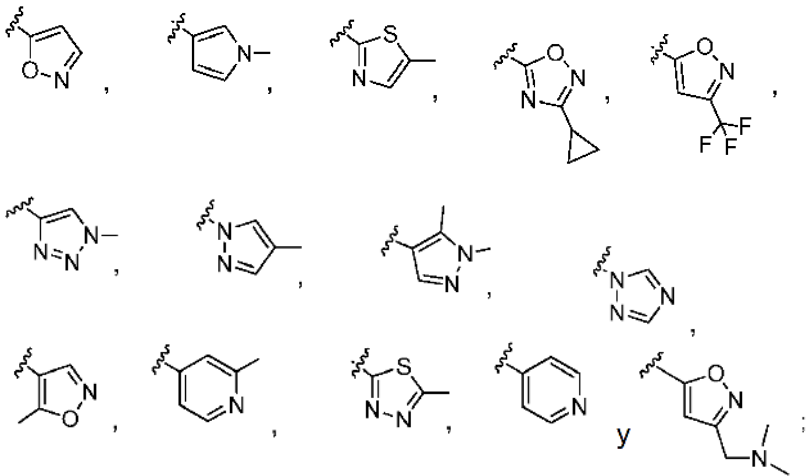
E se selecciona entre N y CR^E;

R¹ es halógeno o alquilo C₁₋₄;

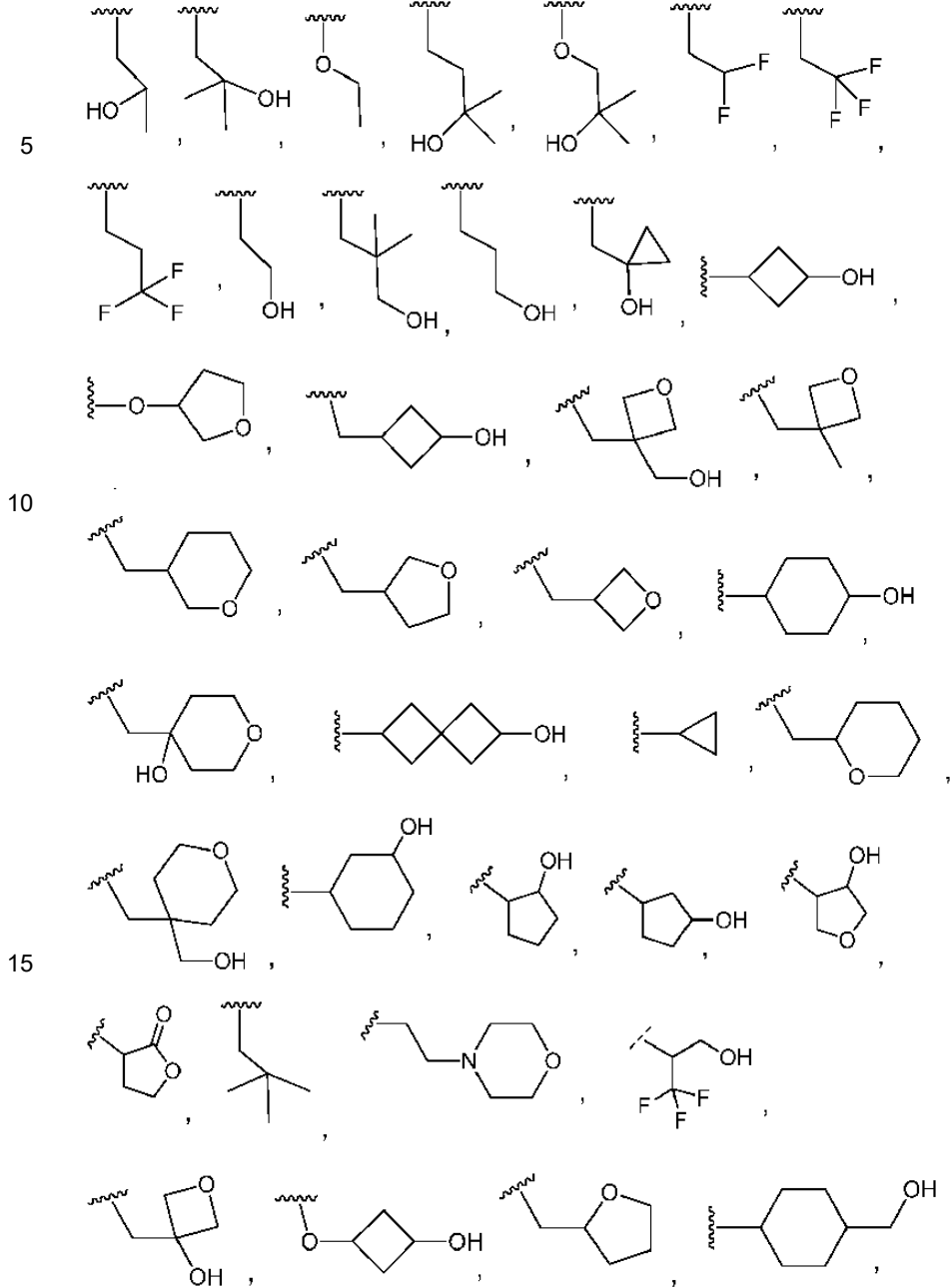
R² y R^E se seleccionan independientemente entre H, halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄ y cicloalquilo C₃₋₇;

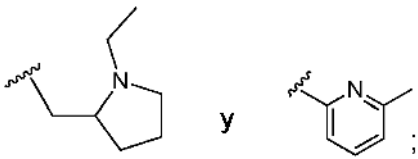
Y se selecciona del grupo constituido por



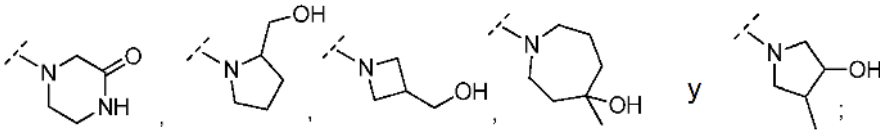


R⁴ es H y R³ se selecciona del grupo constituido por



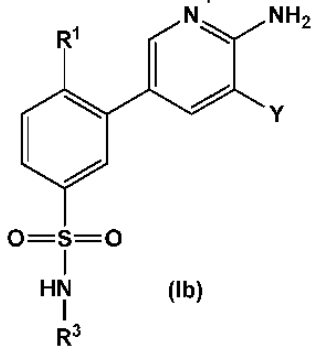


5 o R³ y R⁴ junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un heterociclilo C₃₋₇ seleccionado del grupo constituido por

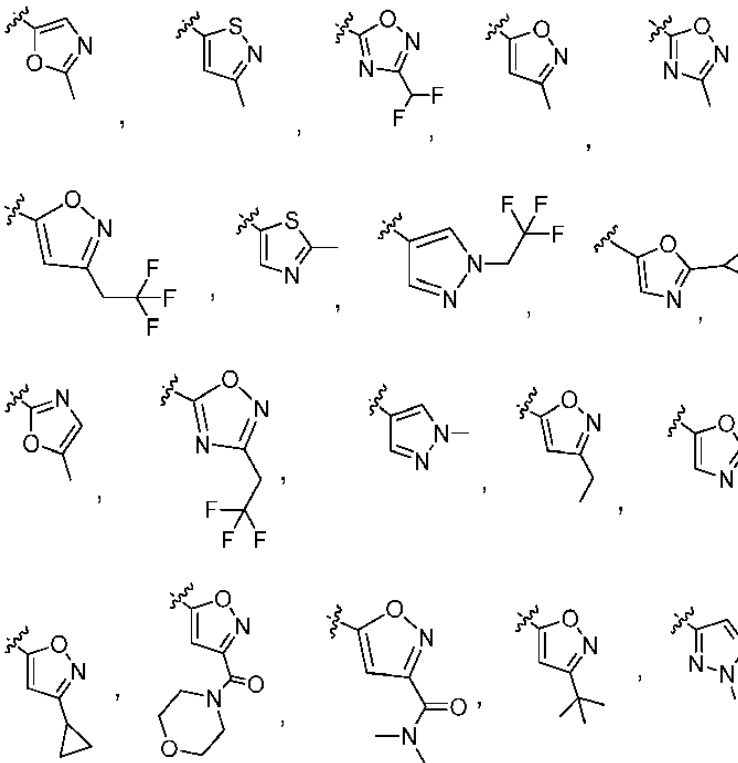


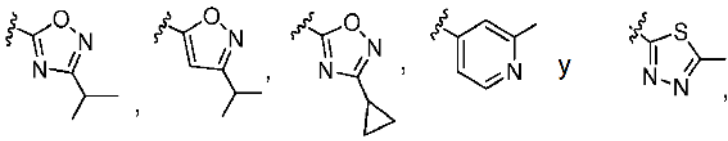
10 o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En una realización particular adicional 25 de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (Ib)



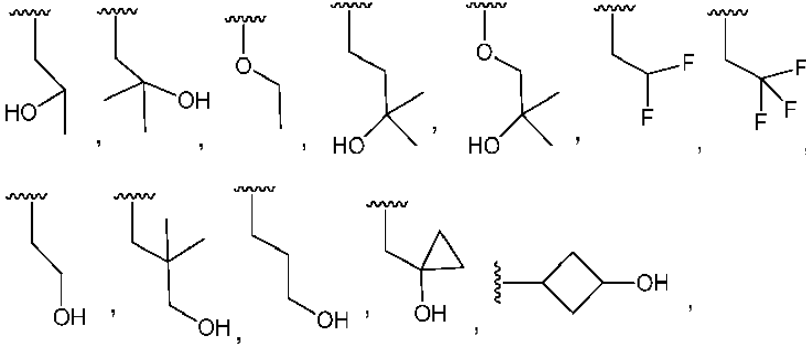
15 donde
R¹ es alquilo C₁₋₄, en particular alquilo C₁₋₄, más en particular metilo;
Y se selecciona del grupo constituido por



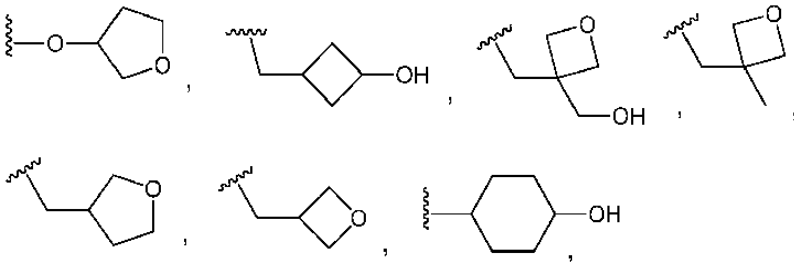


R³ se selecciona del grupo constituido por

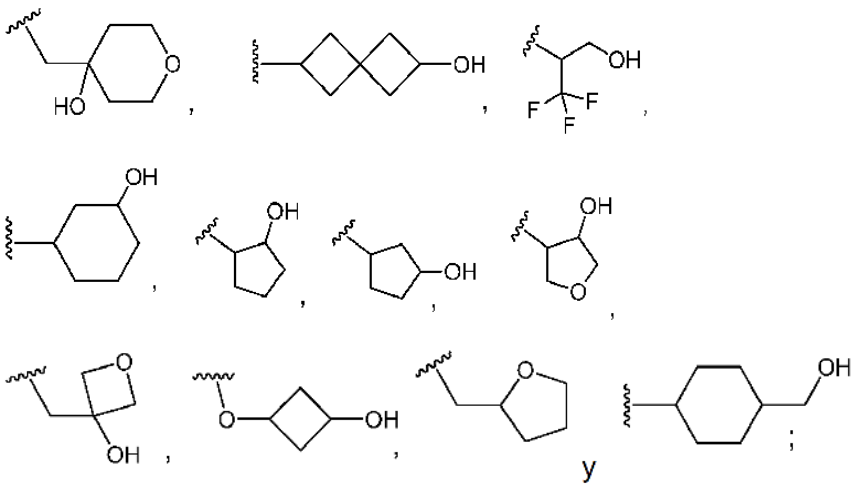
5



10

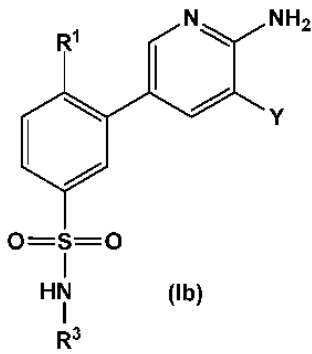


15



20 o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

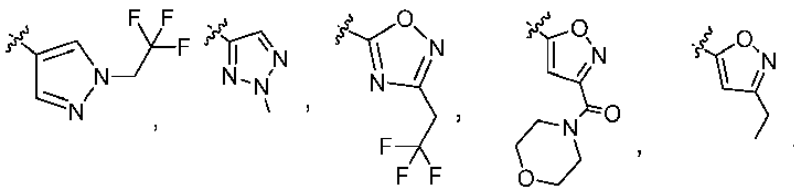
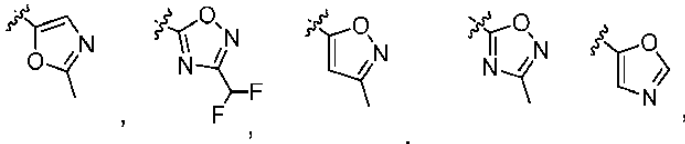
En una realización particular adicional 26 de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (Ib)



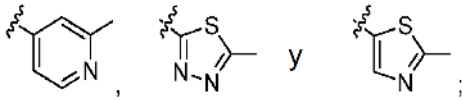
donde

R¹ es alquilo C₁₋₄, en particular metilo;

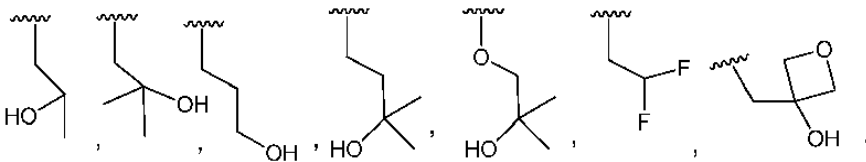
5 Y se selecciona del grupo constituido por



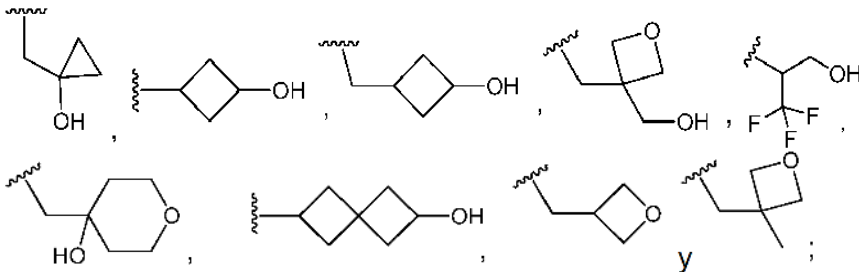
10



R³ se selecciona del grupo constituido por



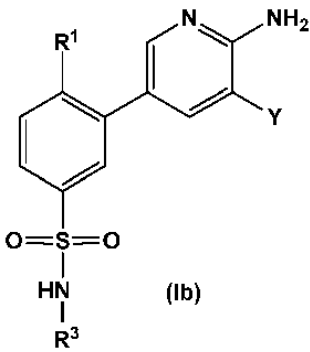
15



20

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

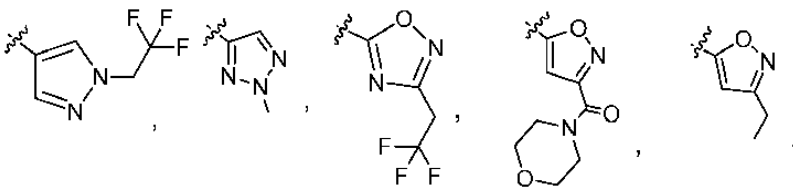
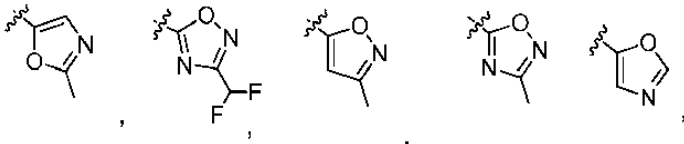
En otra realización particular 27 de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (Ib)



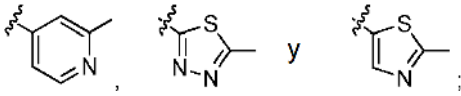
donde

R¹ es alquilo C₁₋₄, en particular metilo;

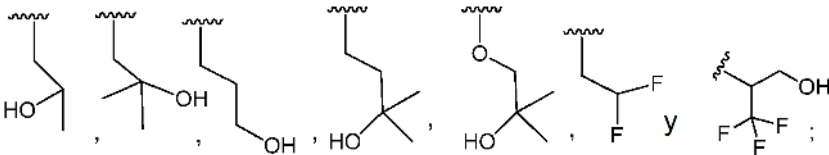
5 Y se selecciona del grupo constituido por



10



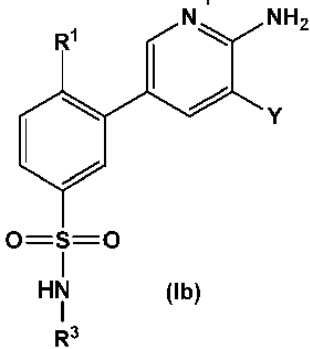
R³ se selecciona del grupo constituido por



15

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En otra realización particular 28 de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (Ib)

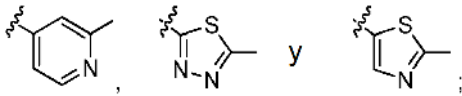
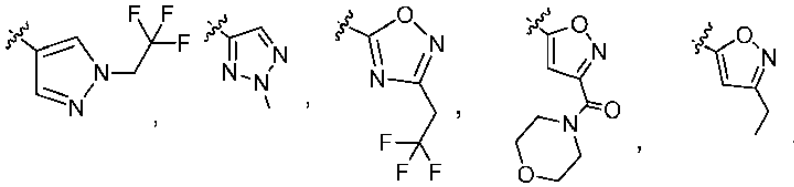
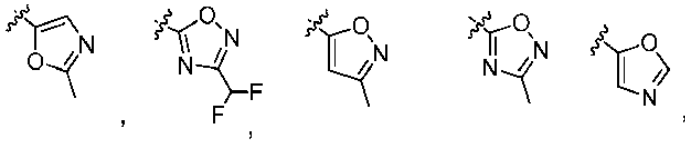


20

donde

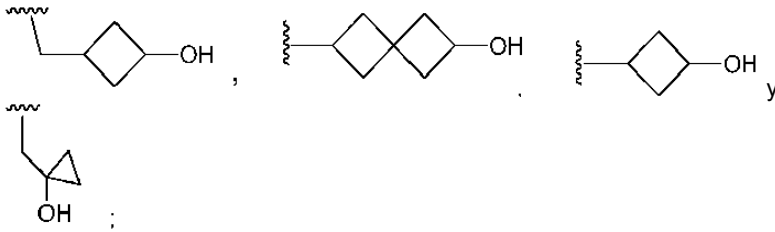
R¹ es alquilo C₁₋₄, en particular metilo;

Y se selecciona del grupo constituido por



5

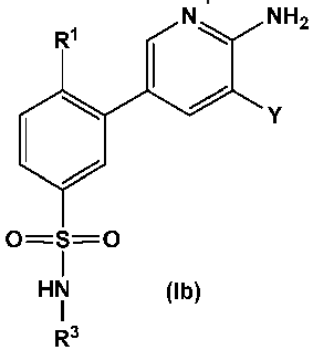
R³ se selecciona del grupo constituido por



10

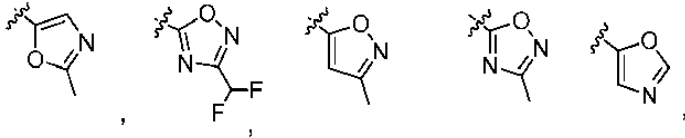
o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En otra realización particular 29 de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (Ib)

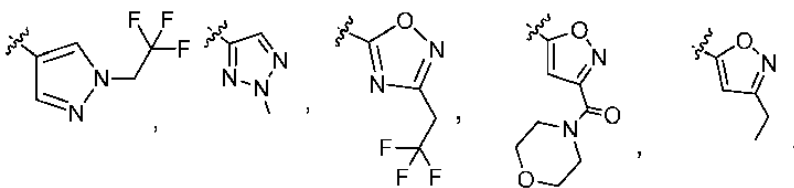


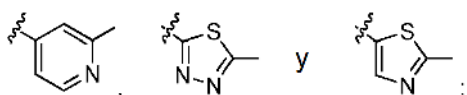
15

donde
 R¹ es alquilo C₁₋₄, en particular metilo;
 Y se selecciona del grupo constituido por

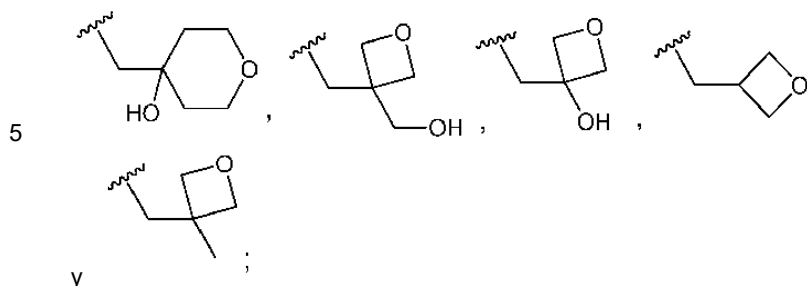


20





R³ se selecciona del grupo constituido por



o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

- 10 En una realización 30 de la invención, se proporciona un compuesto de acuerdo con la realización 1 seleccionado entre
- 3-(6-amino-5-(1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-pirazol-4-il)piridin-3-il)-4-metil-*N*-(6-metilpiridin-2-il)benzenosulfonamida;
 - 3-(6-amino-5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)piridin-3-il)-*N*-(3-hidroxi-3-metilbutil)-4-metilbenzenosulfonamida;
 - 3-(6-amino-5-(1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-pirazol-4-il)piridin-3-il)-*N*-(3-hidroxi-3-metilbutil)-4-metilbenzenosulfonamida;
 - 3-(6-amino-5-(2-metilthiazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(3-hidroxi-3-metilbutil)-4-metilbenzenosulfonamida;
 - 15 3-(6-amino-5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)piridin-3-il)-*N*-((1*r*,4*r*)-4-hidroxiciclohexil)-4-metilbenzenosulfonamida;
 - 3-(6-amino-5-(1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-pirazol-4-il)piridin-3-il)-*N*-((1*r*,4*r*)-4-hidroxiciclohexil)-4-metilbenzenosulfonamida;
 - 3-(2-amino-2'-metil-3,4'-bipiridin-5-il)-*N*-((1*r*,4*r*)-4-hidroxiciclohexil)-4-metilbenzenosulfonamida;
 - 3-(6-amino-5-(2-metil-2*H*-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbenzenosulfonamida;
 - 3-(6-amino-5-(2-metil-2*H*-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)-*N*-((1*r*,4*r*)-4-hidroxiciclohexil)-4-metilbenzenosulfonamida;
 - 20 3-(6-amino-5-(3-etilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbenzenosulfonamida;
 - (*R*)-3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-4-metil-*N*-((tetrahidrofuran-3-il)metil)benzenosulfonamida;
 - 3-(6-amino-5-(3-metilisotiazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbenzenosulfonamida;
 - 3-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-4-metil-*N*-((3-metiloxetan-3-il)metil)benzenosulfonamida;
 - 3-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(3-hidroxi-3-metilbutil)-4-metilbenzenosulfonamida;
 - 25 3-(6-amino-5-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbenzenosulfonamida;
 - 3-(6-amino-5-(5-metiloxazol-2-il)piridin-3-il)-*N*-((1*r*,4*r*)-4-hidroxiciclohexil)-4-metilbenzenosulfonamida;
 - 3-(6-amino-5-(3-etil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbenzenosulfonamida;
 - 3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((1*r*,4*r*)-4-hidroxiciclohexil)-4-metilbenzenosulfonamida;
 - 3-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(3-hidroxiciclobutil)-4-metilbenzenosulfonamida;
 - 30 3-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((1*s*,3*s*)-3-hidroxiciclobutil)-4-metilbenzenosulfonamida;
 - 3-(6-amino-5-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-3-il)-*N*-(3-hidroxi-3-metilbutil)-4-metilbenzenosulfonamida;
 - 3-(6-amino-5-(2-metiloxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbenzenosulfonamida;
 - 3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbenzenosulfonamida;
 - 3-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(6-hidroxiespiro[3.3]heptan-2-il)-4-metilbenzenosulfonamida;
 - 35 3-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(6-hidroxiespiro[3.3]heptan-2-il)-4-metilbenzenosulfonamida;
 - 3-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(6-hidroxiespiro[3.3]heptan-2-il)-4-metilbenzenosulfonamida;
 - 3-(6-amino-5-(2-metilthiazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(3-hidroxi-3-metilbutil)-4-metilbenzenosulfonamida;
 - 3-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbenzenosulfonamida;
 - 3-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-metilbenzenosulfonamida;
 - 40 3-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((1*r*,4*r*)-4-hidroxiciclohexil)-4-metilbenzenosulfonamida;
 - 3-(6-amino-5-(2-metiloxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(3-hidroxi-3-metilbutil)-4-metilbenzenosulfonamida;
 - 3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(3-hidroxi-3-metilbutil)-4-metilbenzenosulfonamida;
 - 3-(6-amino-5-(2-metilthiazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbenzenosulfonamida;
 - 3-(2-amino-2'-metil-3,4'-bipiridin-5-il)-*N*-(3-hidroxi-3-metilbutil)-4-metilbenzenosulfonamida;
 - 45 3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-4-metil-*N*-((3-metiloxetan-3-il)metil)benzenosulfonamida;
 - 3-(2-amino-3,4'-bipiridin-5-il)-*N*-(3-hidroxi-3-metilbutil)-4-metilbenzenosulfonamida;
 - 3-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((1*r*,4*r*)-4-(hidroximetil)ciclohexil)-4-metilbenzenosulfonamida;
 - 5-(5-(6-oxa-2-azaespiro[3.4]octan-2-il)fenil)-2-metilfenil-3-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-2-amina;
 - 3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-4-metil-*N*-(2-oxotetrahidrofuran-3-il)benzenosulfonamida;
 - 50 3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((1*r*,4*r*)-4-aminociclohexil)-4-metilbenzenosulfonamida;
 - 3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((3*R*,4*R*)-4-hidroxi-pirrolidin-3-il)-4-metilbenzenosulfonamida;
 - (*S*)-5-(2-metil-5-(3-metilmorfolinosulfonil)fenil)-3-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-2-amina;
 - (*R*)-5-(2-metil-5-(3-metilmorfolinosulfonil)fenil)-3-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-2-amina;
 - 3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-4-metil-*N*-neopentilbenzenosulfonamida;

- 3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N-tert*-butil-4-metilbencenosulfonamida;
5-(5-(2,2-dimetilpirrolidin-1-ilsulfonil)-2-metilfenil)-3-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-2-amina;
3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((1-hidroxiciclopropil)metil)-4-metilbencenosulfonamida;
3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(1-metoksi-3-metilbutan-2-il)-4-metilbencenosulfonamida;
5 3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-4-metil-*N*-(2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)etil)bencenosulfonamida;
(*S*)-3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(1-ciclopropiletil)-4-metilbencenosulfonamida;
(*S*)-(1-(3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-4-metilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metanol;
3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((1*S*,3*S*)-3-hidroxiciclohexil)-4-metilbencenosulfonamida;
4-(3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-4-metilfenilsulfonil)piperazin-2-ona;
10 5-(5-(4-(metoximetil)piperidin-1-ilsulfonil)-2-metilfenil)-3-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-2-amina;
5-(5-(3-(dimetilamino)azetidid-1-ilsulfonil)-2-metilfenil)-3-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-2-amina;
(*R*)-5-(5-(3-(metoximetil)morfolinosulfonil)-2-metilfenil)-3-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-2-amina;
3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-metilbencenosulfonamida;
3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-4-metil-*N*-(tetrahidrofuran-3-iloxi)bencenosulfonamida;
15 3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-4-metil-*N*-(tetrahidrofuran-3-iloxi)bencenosulfonamida;
3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-etoksi-4-metilbencenosulfonamida;
3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-4-metil-*N*-((tetrahidro-2*H*-piran-3-il)metil)bencenosulfonamida;
3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-4-metil-*N*-((tetrahidro-2*H*-piran-3-il)metil)bencenosulfonamida;
(*R*)-3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(2-hidroxi-3-il)metil)-4-metilbencenosulfonamida;
20 3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-4-metil-*N*-(oxetan-3-il)metil)bencenosulfonamida;
3-(6-amino-5-(1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)piridin-3-il)-*N*-(6-hidroxiespiro[3.3]heptan-2-il)-4-metilbencenosulfonamida;
3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(2,2-difluoroetil)-4-metilbencenosulfonamida;
3-(6-amino-5-(2-metiltiazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(6-hidroxiespiro[3.3]heptan-2-il)-4-metilbencenosulfonamida;
3-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-4-metil-*N*-((tetrahidrofuran-3-il)metil)bencenosulfonamida;
25 3-(6-amino-5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)piridin-3-il)-4-metil-*N*-(6-metilpiridin-2-il)bencenosulfonamida;
3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-ciclopropil-4-metilbencenosulfonamida;
3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-4-metilbencenosulfonamida;
3-(6-amino-5-(2-metiloxazol-5-il)piridin-3-il)-4-metilbencenosulfonamida;
3-(6-amino-5-(1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-pirazol-4-il)piridin-3-il)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-metilbencenosulfonamida;
30 3-(6-amino-5-(3-(2,2,2-trifluoroetil)isoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida;
3-(6-amino-5-(3-propilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida;
3-(6-amino-5-(3-*tert*-butilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((1*r*,4*r*)-4-hidroxiciclohexil)-4-metilbencenosulfonamida;
3-(6-amino-5-(3-ciclopropilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida;
3-(6-amino-5-(3-isopropilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(3-hidroxi-3-metilbutil)-4-metilbencenosulfonamida;
35 3-(6-amino-5-(3-*tert*-butilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida;
3-(6-amino-5-(3-isopropilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida;
3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((1*s*,3*s*)-3-hidroxiciclobutil)-4-metilbencenosulfonamida;
3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((1*r*,3*r*)-3-hidroxiciclobutil)-4-metilbencenosulfonamida;
(*S*)-3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(2-hidroxi-3-il)metil)-4-metilbencenosulfonamida;
40 3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((4-(hidroximetil)tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)-4-
metilbencenosulfonamida;
5-(5-(3-metoksi-3-metilazetidid-1-ilsulfonil)-2-metilfenil)-3-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-2-amina;
3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((1-(hidroximetil)ciclohexil)metil)-4-metilbencenosulfonamida;
(*R*)-3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-4-metil-*N*-(2-oxopiperidin-4-il)bencenosulfonamida;
45 (*R*)-3-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-4-metil-*N*-((tetrahidrofuran-2-il)metil)bencenosulfonamida;
3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((1-(hidroximetil)ciclobutil)metil)-4-metilbencenosulfonamida;
3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-4-metilbencenosulfonamida;
3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-4-metil-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)bencenosulfonamida;
3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((1-hidroxiciclohexil)metil)-4-metilbencenosulfonamida;
50 3-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((4-(hidroximetil)tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)-4-
metilbencenosulfonamida;
3-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(2-(1-hidroxiciclopentil)etil)-4-metilbencenosulfonamida;
(1-(3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-4-metilfenilsulfonil)azetidid-3-il)metanol;
3-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((1-(hidroximetil)ciclopentil)metil)-4-metilbencenosulfonamida;
55 3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-4-metil-*N*-(3,3,3-trifluoropropil)bencenosulfonamida;
3-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((1-hidroxiciclobutil)metil)-4-metilbencenosulfonamida;
3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(2-(1-hidroxiciclopentil)etil)-4-metilbencenosulfonamida;
3-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((3,3-difluorociclobutil)-4-metilbencenosulfonamida;
3-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-4-metilbencenosulfonamida;
60 3-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((1-hidroxiciclopropil)metil)-4-metilbencenosulfonamida;
5-(5-(3-metoksi-3-metilazetidid-1-ilsulfonil)-2-metilfenil)-3-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-2-amina;
3-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(2-hidroxi-1-(tetrahidrofuran-3-il)etil)-4-metilbencenosulfonamida;
3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-metoksi-*N*,4-dimetilbencenosulfonamida;
3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((1-(hidroximetil)ciclopentil)metil)-4-metilbencenosulfonamida;
65 (*R*)-1-(3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-4-metilfenilsulfonil)pirrolidin-3-ol;

- (*R*)-3-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-4-metil-*N*-(2-oxopiperidin-4-il)benzenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((1-(hidroximetil)ciclobutil)metil)-4-metilbenzenosulfonamida;
 (*R*)-3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((1-etilpirrolidin-2-il)metil)-4-metilbenzenosulfonamida;
 1-(3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-4-metilfenilsulfonil)-3-metilazetidin-3-ol;
 5 3-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(2-aminoetil)-4-metilbenzenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(2-(1-hidroxiciclohexil)etil)-4-metilbenzenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(2-(1-hidroxiciclohexil)etil)-4-metilbenzenosulfonamida;
 (*S*)-1-(3-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-4-metilfenilsulfonil)pirrolidin-3-ol;
 (*S*)-3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((1-etilpirrolidin-2-il)metil)-4-metilbenzenosulfonamida;
 10 3-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(1-isopropilpiperidin-4-il)-4-metilbenzenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((1-hidroxiciclobutil)metil)-4-metilbenzenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-4-metil-*N*-((tetrahidro-2*H*-piran-2-il)metil)benzenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-4-metil-*N*-((tetrahidro-2*H*-piran-2-il)metil)benzenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(2,2-difluoropropil)-4-metilbenzenosulfonamida;
 15 (1-(3-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-4-metilfenilsulfonil)azetidin-3-il)metanol;
 (*S*)-3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-4-metil-*N*-((tetrahidrofuran-3-il)metil)benzenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-4-metil-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)benzenosulfonamida;
 (*S*)-3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-4-metil-*N*-((tetrahidrofuran-2-il)metil)benzenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-(hidroximetil)isoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbenzenosulfonamida;
 20 3-(6-amino-5-(3-(morfolino-4-carbonil)isoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbenzenosulfonamida;
 5-(2-amino-5-(5-(*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)sulfamoil)-2-metilfenil)piridin-3-il)-*N,N*-dimetilisoxazol-3-carboxamida;
 3-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-4-metil-*N*-propoxibenzenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-isopropoxi-4-metilbenzenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-metoxi-4-metilbenzenosulfonamida;
 25 3-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-*N-tert*-butoxi-4-metilbenzenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-4-metil-*N*-(3,3,3-trifluoropropil)benzenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-4-metil-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)benzenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((3-(hidroximetil)oxetan-3-il)metil)-4-metilbenzenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((4-hidroxitetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)-4-
 30 metilbenzenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((3-(hidroximetil)oxetan-3-il)metil)-4-metilbenzenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((1-hidroxiciclopentil)metil)-4-metilbenzenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((4-hidroxitetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)-4-metilbenzenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((1*r*,3*r*)-3-hidroxiciclobutoxi)-4-metilbenzenosulfonamida;
 35 3-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((3-hidroxi-oxetan-3-il)metil)-4-metilbenzenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-4-metil-*N*-((tetrahidrofuran-2-il)metil)benzenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(1-metil-1*H*-pirrol-3-il)piridin-3-il)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbenzenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(2-metiliazol-4-il)piridin-3-il)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbenzenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(4-metil-1*H*-pirazol-1-il)piridin-3-il)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbenzenosulfonamida;
 40 3-(6-amino-5-(1,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)piridin-3-il)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbenzenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(5-metilisoxazol-4-il)piridin-3-il)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbenzenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(1-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbenzenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(isoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbenzenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-(trifluorometil)isoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbenzenosulfonamida;
 45 3-(6-amino-5-(3-((dimetilamino)metil)isoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbenzenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(2-metiloxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((3-(hidroximetil)oxetan-3-il)metil)-4-metilbenzenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(2-metiliazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((3-(hidroximetil)oxetan-3-il)metil)-4-metilbenzenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(2-metiloxazol-5-il)piridin-3-il)-4-metil-*N*-((3-metiloxetan-3-il)metil)benzenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-(difluorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((1*r*,4*r*)-4-hidroxiciclohexil)-4-metilbenzenosulfonamida;
 50 3-(6-amino-5-(3-(difluorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbenzenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-4-metil-*N*-(6-metilpiridin-2-il)benzenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbenzenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(2-metiliazol-5-il)piridin-3-il)-4-metilbenzenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-4-metilbenzenosulfonamida;
 55 3-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((1*s*,3*s*)-3-(hidroximetil)ciclobutil)-4-metilbenzenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((1*r*,3*r*)-3-(hidroximetil)ciclobutil)-4-metilbenzenosulfonamida;
 3-(2-amino-2'-metil-3,4'-bipiridin-5-il)-*N*-((1*r*,4*r*)-4-(hidroximetil)ciclohexil)-4-metilbenzenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((1*r*,4*r*)-4-hidroxiciclohexil)-4-
 metilbenzenosulfonamida;
 60 3-(6-amino-5-(3-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(3-hidroxi-3-metilbutil)-4-metilbenzenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbenzenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)piridin-3-il)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbenzenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(2-metiloxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((1*r*,3*r*)-3-hidroxiciclobutil)-4-metilbenzenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(2-metiloxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((1*s*,3*s*)-3-hidroxiciclobutil)-4-metilbenzenosulfonamida;
 65 3-(6-amino-5-(2-metiliazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((3-hidroxiciclobutil)metil)-4-metilbenzenosulfonamida;

- (1-(3-(6-amino-5-(2-metiltiazol-5-il)piridin-3-il)-4-metilfenilsulfonil)azetidín-3-il)metanol;
 3-(6-amino-5-(2-metiltiazol-5-il)piridin-3-il)-4-metil-*N*-(oxetan-3-ilmetil)bencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(2-metiltiazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((3-hidroxioxetan-3-il)metil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(2-metiltiazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-4-metilbencenosulfonamida;
 5 3-(6-amino-5-(2-metiltiazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(2-hidroxietil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(((1*s*,3*s*)-3-hidroxiciclobutil)metil)-4-metilbencenosulfonamida;
 5-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-2-fluoro-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida;
 (*R*)-3-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-4-metil-*N*-((tetrahidrofuran-3-il)metil)bencenosulfonamida;
 (*S*)-3-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-4-metil-*N*-((tetrahidrofuran-3-il)metil)bencenosulfonamida;
 10 5-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-2-cloro-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida;
 5-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-2-cloro-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(5-metiltiazol-2-il)piridin-3-il)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(5-metiltiazol-2-il)piridin-3-il)-*N*-(3-hidroxi-3-metilbutil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(2-metiltiazol-4-il)piridin-3-il)-*N*-((1*r*,4*r*)-4-hidroxiciclohexil)-4-metilbencenosulfonamida;
 15 3-(6-amino-5-(2-metiltiazol-4-il)piridin-3-il)-*N*-(3-hidroxi-3-metilbutil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(oxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(2-metiloxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((1-hidroxiciclopropil)metil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(2-metiloxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(2-metiloxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-4-metilbencenosulfonamida;
 20 3-(6-amino-5-(2-metiloxazol-5-il)piridin-3-il)-4-metil-*N*-((tetrahidrofuran-3-il)metil)bencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(2-metiloxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-ciclopropil-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((1*r*,3*r*)-3-hidroxiciclobutoxi)-4-metilbencenosulfonamida;
trans-3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(3-hidroxiciclopentil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(2-metiltiazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((1*r*,4*r*)-4-hidroxiciclohexil)-4-metilbencenosulfonamida;
 25 clorhidrato de 3-(6-amino-5-(2-metiloxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((1*r*,4*r*)-4-hidroxiciclohexil)-4-metilbencenosulfonamida;
 5-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-2-fluoro-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-metilbencenosulfonamida;
 5-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-2,4-dimetilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(*trans*-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)-4-metilbencenosulfonamida:ácido
 trifluoroacético;
 30 3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((*trans*)-2-hidroxiciclopentil)-4-metilbencenosulfonamida;
trans-1-((3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-4-metilfenil)sulfonil)-4-metilpirrolidin-3-ol;
 3-(6-amino-5-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)piridin-3-il)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida;
 (*R*)-3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-4-metil-*N*-(1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-il)bencenosulfonamida;
 (*S*)-3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-4-metil-*N*-(1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-il)bencenosulfonamida;
 35 3-(6-amino-5-(2-metiloxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-4-metilbencenosulfonamida;
 (+/-)-*trans*-3-(6-amino-5-(2-metiloxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(3-hidroxiciclopentil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(2-metiloxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(2-hidroxietil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(2-metiloxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(3-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(2-metiloxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((3-hidroxioxetan-3-il)metil)-4-metilbencenosulfonamida;
 40 3-(6-amino-5-(2-metiloxazol-5-il)piridin-3-il)-4-metil-*N*-((tetrahidro-2*H*-piran-3-il)metil)bencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(2-metiloxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((1*r*,4*r*)-4-(hidroximetil)ciclohexil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(2-metiloxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(ciclopropilmetil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(2-metiloxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((4-(hidroximetil)tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(2-metiloxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-ciclopropil-4-metilbencenosulfonamida;
 45 *rac*-3-(6-amino-5-(2-metiloxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida;
 (+/-)-*cis*-3-(6-amino-5-(2-metiloxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(3-hidroxiciclopentil)-4-metilbencenosulfonamida;
 o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

- En una realización 31 de la invención, se proporciona un compuesto de acuerdo con la realización 1 seleccionado entre
 50 3-(6-amino-5-(1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-pirazol-4-il)piridin-3-il)-4-metil-*N*-(6-metilpiridin-2-il)bencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)piridin-3-il)-*N*-(3-hidroxi-3-metilbutil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-pirazol-4-il)piridin-3-il)-*N*-(3-hidroxi-3-metilbutil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(2-metiltiazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(3-hidroxi-3-metilbutil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)piridin-3-il)-*N*-((1*r*,4*r*)-4-hidroxiciclohexil)-4-metilbencenosulfonamida;
 55 3-(6-amino-5-(1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-pirazol-4-il)piridin-3-il)-*N*-((1*r*,4*r*)-4-hidroxiciclohexil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(2-amino-2'-metil-3,4'-bipiridin-5-il)-*N*-((1*r*,4*r*)-4-hidroxiciclohexil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(2-metil-2*H*-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(2-metil-2*H*-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)-*N*-((1*r*,4*r*)-4-hidroxiciclohexil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-etilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida;
 60 (*R*)-3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-4-metil-*N*-((tetrahidrofuran-3-il)metil)bencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-metilisotiazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-4-metil-*N*-((3-metiloxetan-3-il)metil)bencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(3-hidroxi-3-metilbutil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida;
 65 3-(6-amino-5-(5-metiloxazol-2-il)piridin-3-il)-*N*-((1*r*,4*r*)-4-hidroxiciclohexil)-4-metilbencenosulfonamida;

- 3-(6-amino-5-(3-etil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida;
3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((1*r*,4*r*)-4-hidroxiciclohexil)-4-metilbencenosulfonamida;
3-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(3-hidroxiciclobutil)-4-metilbencenosulfonamida;
3-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((1*s*,3*s*)-3-hidroxiciclobutil)-4-metilbencenosulfonamida;
5 3-(6-amino-5-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-3-il)-*N*-(3-hidroxi-3-metilbutil)-4-metilbencenosulfonamida;
3-(6-amino-5-(2-metiloxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida;
3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida;
3-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(6-hidroxiespiro[3.3]heptan-2-il)-4-metilbencenosulfonamida;
3-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(6-hidroxiespiro[3.3]heptan-2-il)-4-metilbencenosulfonamida;
10 3-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(6-hidroxiespiro[3.3]heptan-2-il)-4-metilbencenosulfonamida;
3-(6-amino-5-(2-metiliazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(3-hidroxi-3-metilbutil)-4-metilbencenosulfonamida;
3-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida;
3-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-metilbencenosulfonamida;
3-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((1*r*,4*r*)-4-hidroxiciclohexil)-4-metilbencenosulfonamida;
15 3-(6-amino-5-(2-metiloxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(3-hidroxi-3-metilbutil)-4-metilbencenosulfonamida;
3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(3-hidroxi-3-metilbutil)-4-metilbencenosulfonamida;
3-(6-amino-5-(2-metiliazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida;
3-(2-amino-2'-metil-3,4'-bipiridin-5-il)-*N*-(3-hidroxi-3-metilbutil)-4-metilbencenosulfonamida;
3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-4-metil-*N*-((3-metiloxetan-3-il)metil)bencenosulfonamida;
20 3-(2-amino-3,4'-bipiridin-5-il)-*N*-(3-hidroxi-3-metilbutil)-4-metilbencenosulfonamida;
3-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((1*r*,4*r*)-4-(hidroximetil)ciclohexil)-4-metilbencenosulfonamida;
5-(5-(6-oxa-2-azaespiro[3.4]octan-2-ilsulfonil)-2-metilfenil)-3-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-2-amina;
3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-4-metil-*N*-(2-oxotetrahidrofuran-3-il)bencenosulfonamida;
3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((1*r*,4*r*)-4-aminociclohexil)-4-metilbencenosulfonamida;
25 3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((3*R*,4*R*)-4-hidroxi-3-metilbutil)-4-metilbencenosulfonamida;
(*S*)-5-(2-metil-5-(3-metilmorfolinosulfonil)fenil)-3-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-2-amina;
(*R*)-5-(2-metil-5-(3-metilmorfolinosulfonil)fenil)-3-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-2-amina;
3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-4-metil-*N*-neopentilbencenosulfonamida;
3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-*tert*-butil-4-metilbencenosulfonamida;
30 5-(5-(2,2-dimetilpirrolidin-1-ilsulfonil)-2-metilfenil)-3-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-2-amina;
3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((1-hidroxiciclopropil)metil)-4-metilbencenosulfonamida;
3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(1-metoksi-3-metilbutan-2-il)-4-metilbencenosulfonamida;
3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-4-metil-*N*-(2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)etil)bencenosulfonamida;
(*S*)-3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(1-ciclopropiletil)-4-metilbencenosulfonamida;
35 (*S*)-(1-(3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-4-metilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metanol;
3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-4-metil-*N*-((1*S*,3*S*)-3-hidroxiciclohexil)-4-metilbencenosulfonamida;
4-(3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-4-metilfenilsulfonil)piperazin-2-ona;
5-(5-(4-(metoximetil)piperidin-1-ilsulfonil)-2-metilfenil)-3-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-2-amina;
5-(5-(3-(dimetilamino)azetid-1-ilsulfonil)-2-metilfenil)-3-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-2-amina;
40 (*R*)-5-(5-(3-(metoximetil)morfolinosulfonil)-2-metilfenil)-3-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-2-amina;
3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-metilbencenosulfonamida;
3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-4-metil-*N*-(tetrahidrofuran-3-iloxi)bencenosulfonamida;
3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-4-metil-*N*-(tetrahidrofuran-3-iloxi)bencenosulfonamida;
3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-etoksi-4-metilbencenosulfonamida;
45 3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-4-metil-*N*-((tetrahidro-2*H*-piran-3-il)metil)bencenosulfonamida;
3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-4-metil-*N*-((tetrahidro-2*H*-piran-3-il)metil)bencenosulfonamida;
(*R*)-3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(2-hidroxi-3-metilbutil)-4-metilbencenosulfonamida;
3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-4-metil-*N*-(oxetan-3-ilmetil)bencenosulfonamida;
3-(6-amino-5-(1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)piridin-3-il)-*N*-(6-hidroxiespiro[3.3]heptan-2-il)-4-metilbencenosulfonamida;
50 3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(2,2-difluoroetil)-4-metilbencenosulfonamida;
3-(6-amino-5-(2-metiliazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(6-hidroxiespiro[3.3]heptan-2-il)-4-metilbencenosulfonamida;
3-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-4-metil-*N*-((tetrahidrofuran-3-il)metil)bencenosulfonamida;
3-(6-amino-5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)piridin-3-il)-4-metil-*N*-(6-metilpiridin-2-il)bencenosulfonamida;
3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-ciclopropil-4-metilbencenosulfonamida;
55 3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-4-metilbencenosulfonamida;
3-(6-amino-5-(2-metiloxazol-5-il)piridin-3-il)-4-metilbencenosulfonamida;
3-(6-amino-5-(1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-pirazol-4-il)piridin-3-il)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-metilbencenosulfonamida;
3-(6-amino-5-(3-(2,2,2-trifluoroetil)isoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida;
3-(6-amino-5-(3-propilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida;
60 3-(6-amino-5-(3-*tert*-butilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((1*r*,4*r*)-4-hidroxiciclohexil)-4-metilbencenosulfonamida;
3-(6-amino-5-(3-ciclopropilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida;
3-(6-amino-5-(3-isopropilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(3-hidroxi-3-metilbutil)-4-metilbencenosulfonamida;
3-(6-amino-5-(3-*tert*-butilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida;
3-(6-amino-5-(3-isopropilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida;
65 3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((1*s*,3*s*)-3-hidroxiciclobutil)-4-metilbencenosulfonamida;

- 3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((1*r*,3*r*)-3-hidroxiciclobutil)-4-metilbencenosulfonamida;
 (S)-3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(2-hidroxi-2-propil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((4-(hidroximetil)tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)-4-
 metilbencenosulfonamida;
- 5 5-(5-(3-metoksi-3-metilazetid-1-il-sulfonil)-2-metilfenil)-3-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-2-amina;
 3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((1-(hidroximetil)ciclohexil)metil)-4-metilbencenosulfonamida;
 (R)-3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-4-metil-*N*-(2-oxopiperidin-4-il)bencenosulfonamida;
 (R)-3-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-4-metil-*N*-((tetrahidrofuran-2-il)metil)bencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((1-(hidroximetil)ciclobutil)metil)-4-metilbencenosulfonamida;
- 10 3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-4-metil-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)bencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((1-hidroxiciclohexil)metil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((4-(hidroximetil)tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)-4-
 metilbencenosulfonamida;
- 15 3-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(2-(1-hidroxiciclopentil)etil)-4-metilbencenosulfonamida;
 (1-(3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-4-metilfenilsulfonil)azetid-3-il)metanol;
 3-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((1-(hidroximetil)ciclopentil)metil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-4-metil-*N*-(3,3,3-trifluoropropil)bencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((1-hidroxiciclobutil)metil)-4-metilbencenosulfonamida;
- 20 3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(2-(1-hidroxiciclopentil)etil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(3,3-difluorociclobutil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((1-hidroxiciclopropil)metil)-4-metilbencenosulfonamida;
 5-(5-(3-metoksi-3-metilazetid-1-il-sulfonil)-2-metilfenil)-3-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-2-amina;
- 25 3-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(2-hidroxi-1-(tetrahidrofuran-3-il)etil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-metoksi-*N*,4-dimetilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((1-(hidroximetil)ciclopentil)metil)-4-metilbencenosulfonamida;
 (R)-1-(3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-4-metilfenilsulfonil)pirrolidin-3-ol;
 (R)-3-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-4-metil-*N*-(2-oxopiperidin-4-il)bencenosulfonamida;
- 30 3-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((1-(hidroximetil)ciclobutil)metil)-4-metilbencenosulfonamida;
 (R)-3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((1-etilpirrolidin-2-il)metil)-4-metilbencenosulfonamida;
 1-(3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-4-metilfenilsulfonil)-3-metilazetid-3-ol;
 3-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(2-aminoetil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(2-(1-hidroxiciclohexil)etil)-4-metilbencenosulfonamida;
- 35 3-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(2-(1-hidroxiciclohexil)etil)-4-metilbencenosulfonamida;
 (S)-1-(3-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-4-metilfenilsulfonil)pirrolidin-3-ol;
 (S)-3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((1-etilpirrolidin-2-il)metil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(1-isopropilpiperidin-4-il)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((1-hidroxiciclobutil)metil)-4-metilbencenosulfonamida;
- 40 3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-4-metil-*N*-((tetrahidro-2*H*-piran-2-il)metil)bencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-4-metil-*N*-((tetrahidro-2*H*-piran-2-il)metil)bencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(2,2-difluoropropil)-4-metilbencenosulfonamida;
 (1-(3-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-4-metilfenilsulfonil)azetid-3-il)metanol;
 (S)-3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-4-metil-*N*-((tetrahidrofuran-3-il)metil)bencenosulfonamida;
- 45 3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-4-metil-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)bencenosulfonamida;
 (S)-3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-4-metil-*N*-((tetrahidrofuran-2-il)metil)bencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-(hidroximetil)isoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-(morfolino-4-carbonil)isoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida;
- 50 5-(2-amino-5-(5-(*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)sulfamoil)-2-metilfenil)piridin-3-il)-*N*,*N*-dimetilisoxazol-3-carboxamida;
 3-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-4-metil-*N*-propoxibencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-isopropoxi-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-metoksi-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-*tert*-butoxi-4-metilbencenosulfonamida;
- 55 3-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-4-metil-*N*-(3,3,3-trifluoropropil)bencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-4-metil-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)bencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((3-(hidroximetil)oxetan-3-il)metil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((4-hidroxitetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)-4-
 metilbencenosulfonamida;
- 60 3-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((3-(hidroximetil)oxetan-3-il)metil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((1-hidroxiciclopentil)metil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((4-hidroxitetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((1*r*,3*r*)-3-hidroxiciclobutoxi)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((3-hidroxi-oxetan-3-il)metil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-4-metil-*N*-((tetrahidrofuran-2-il)metil)bencenosulfonamida;
- 65 3-(6-amino-5-(1-metil-1*H*-pirrol-3-il)piridin-3-il)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida;

- 3-(6-amino-5-(2-metiliazol-4-il)piridin-3-il)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(4-metil-1*H*-pirazol-1-il)piridin-3-il)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(1,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)piridin-3-il)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(5-metilisoxazol-4-il)piridin-3-il)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida;
 5 3-(6-amino-5-(1-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(isoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-(trifluorometil)isoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-(dimetilamino)metil)isoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(2-metiloxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((3-(hidroximetil)oxetan-3-il)metil)-4-metilbencenosulfonamida;
 10 3-(6-amino-5-(2-metiliazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((3-(hidroximetil)oxetan-3-il)metil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(2-metiloxazol-5-il)piridin-3-il)-4-metil-*N*-((3-metiloxetan-3-il)metil)bencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-(difluorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((1*r*,4*r*)-4-hidroxiciclohexil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-(difluorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-4-metil-*N*-(6-metilpiridin-2-il)bencenosulfonamida;
 15 3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(2-metiliazol-5-il)piridin-3-il)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((1*s*,3*s*)-3-(hidroximetil)ciclobutil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((1*r*,3*r*)-3-(hidroximetil)ciclobutil)-4-metilbencenosulfonamida;
 20 3-(2-amino-2'-metil-3,4'-bipiridin-5-il)-*N*-((1*r*,4*r*)-4-(hidroximetil)ciclohexil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((1*r*,4*r*)-4-hidroxiciclohexil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(3-hidroxi-3-metilbutil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida;
 25 3-(6-amino-5-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)piridin-3-il)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(2-metiloxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((1*r*,3*r*)-3-hidroxiciclobutil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(2-metiloxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((1*s*,3*s*)-3-hidroxiciclobutil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(2-metiliazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((3-hidroxiciclobutil)metil)-4-metilbencenosulfonamida;
 (1-(3-(6-amino-5-(2-metiliazol-5-il)piridin-3-il)-4-metilfenilsulfonil)azetidín-3-il)metanol;
 30 3-(6-amino-5-(2-metiliazol-5-il)piridin-3-il)-4-metil-*N*-(oxetan-3-ilmetil)bencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(2-metiliazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((3-hidroxi-3-il)metil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(2-metiliazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(2-metiliazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((1*s*,3*s*)-3-hidroxiciclobutil)metil)-4-metilbencenosulfonamida;
 35 5-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-2-fluoro-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida;
 (*R*)-3-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-4-metil-*N*-((tetrahidrofuran-3-il)metil)bencenosulfonamida;
 (*S*)-3-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-4-metil-*N*-((tetrahidrofuran-3-il)metil)bencenosulfonamida;
 5-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-2-cloro-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida;
 5-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-2-cloro-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida;
 40 3-(6-amino-5-(5-metiliazol-2-il)piridin-3-il)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(5-metiliazol-2-il)piridin-3-il)-*N*-(3-hidroxi-3-metilbutil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(2-metiliazol-4-il)piridin-3-il)-*N*-((1*r*,4*r*)-4-hidroxiciclohexil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(2-metiliazol-4-il)piridin-3-il)-*N*-(3-hidroxi-3-metilbutil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(oxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida;
 45 3-(6-amino-5-(2-metiloxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((1-hidroxiciclopropil)metil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(2-metiloxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(2-metiloxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(2-metiloxazol-5-il)piridin-3-il)-4-metil-*N*-((tetrahidrofuran-3-il)metil)bencenosulfonamida;
 y
 50 3-(6-amino-5-(2-metiloxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-ciclopropil-4-metilbencenosulfonamida;
 o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

- En una realización 32 de la invención, se proporciona un compuesto de acuerdo con la realización 1 seleccionado entre
 3-(6-amino-5-(1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-pirazol-4-il)piridin-3-il)-4-metil-*N*-(6-metilpiridin-2-il)bencenosulfonamida;
 55 3-(6-amino-5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)piridin-3-il)-*N*-(3-hidroxi-3-metilbutil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-pirazol-4-il)piridin-3-il)-*N*-(3-hidroxi-3-metilbutil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(2-metiliazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(3-hidroxi-3-metilbutil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)piridin-3-il)-*N*-((1*r*,4*r*)-4-hidroxiciclohexil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-pirazol-4-il)piridin-3-il)-*N*-((1*r*,4*r*)-4-hidroxiciclohexil)-4-metilbencenosulfonamida;
 60 3-(2-amino-2'-metil-3,4'-bipiridin-5-il)-*N*-((1*r*,4*r*)-4-hidroxiciclohexil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(2-metil-2*H*-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(2-metil-2*H*-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)-*N*-((1*r*,4*r*)-4-hidroxiciclohexil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-etilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida;
 (*R*)-3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-4-metil-*N*-((tetrahidrofuran-3-il)metil)bencenosulfonamida;
 65 3-(6-amino-5-(3-metilisotiazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida;

- 3-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-4-metil-*N*-((3-metiloxetan-3-il)metil)bencenosulfonamida;
3-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(3-hidroxi-3-metilbutil)-4-metilbencenosulfonamida;
3-(6-amino-5-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida;
3-(6-amino-5-(5-metiloxazol-2-il)piridin-3-il)-*N*-((1*r*,4*r*)-4-hidroxiciclohexil)-4-metilbencenosulfonamida;
5 3-(6-amino-5-(3-etil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida;
3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((1*r*,4*r*)-4-hidroxiciclohexil)-4-metilbencenosulfonamida;
3-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(3-hidroxiciclobutil)-4-metilbencenosulfonamida;
3-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((1*s*,3*s*)-3-hidroxiciclobutil)-4-metilbencenosulfonamida;
3-(6-amino-5-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-3-il)-*N*-(3-hidroxi-3-metilbutil)-4-metilbencenosulfonamida;
10 3-(6-amino-5-(2-metiloxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida;
3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida;
3-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(6-hidroxiespiro[3.3]heptan-2-il)-4-metilbencenosulfonamida;
3-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(6-hidroxiespiro[3.3]heptan-2-il)-4-metilbencenosulfonamida;
3-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(6-hidroxiespiro[3.3]heptan-2-il)-4-metilbencenosulfonamida;
15 3-(6-amino-5-(2-miltiazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(3-hidroxi-3-metilbutil)-4-metilbencenosulfonamida;
3-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida;
3-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-metilbencenosulfonamida;
3-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((1*r*,4*r*)-4-hidroxiciclohexil)-4-metilbencenosulfonamida;
3-(6-amino-5-(2-metiloxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(3-hidroxi-3-metilbutil)-4-metilbencenosulfonamida;
20 3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(3-hidroxi-3-metilbutil)-4-metilbencenosulfonamida;
3-(6-amino-5-(2-miltiazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida;
3-(2-amino-2'-metil-3,4'-bipiridin-5-il)-*N*-(3-hidroxi-3-metilbutil)-4-metilbencenosulfonamida;
3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-4-metil-*N*-((3-metiloxetan-3-il)metil)bencenosulfonamida;
3-(2-amino-3,4'-bipiridin-5-il)-*N*-(3-hidroxi-3-metilbutil)-4-metilbencenosulfonamida;
25 3-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((1*r*,4*r*)-4-(hidroximetil)ciclohexil)-4-metilbencenosulfonamida;
5-(5-(6-oxa-2-azaespiro[3.4]octan-2-ilsulfonil)-2-metilfenil)-3-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-2-amina;
3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-4-metil-*N*-(2-oxotetrahidrofuran-3-il)bencenosulfonamida;
3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((1*r*,4*r*)-4-aminociclohexil)-4-metilbencenosulfonamida;
3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((3*R*,4*R*)-4-hidroxi-3-metilbutil)-4-metilbencenosulfonamida;
30 (S)-5-(2-metil-5-(3-metilmorfolinosulfonil)fenil)-3-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-2-amina;
(R)-5-(2-metil-5-(3-metilmorfolinosulfonil)fenil)-3-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-2-amina;
3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-4-metil-*N*-neopentilbencenosulfonamida;
3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-*tert*-butil-4-metilbencenosulfonamida;
5-(5-(2,2-dimetilpirrolidin-1-ilsulfonil)-2-metilfenil)-3-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-2-amina;
35 3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((1-hidroxiciclopropil)metil)-4-metilbencenosulfonamida;
3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(1-metoxi-3-metilbutan-2-il)-4-metilbencenosulfonamida;
3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-4-metil-*N*-(2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)etil)bencenosulfonamida;
(S)-3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(1-ciclopropiletil)-4-metilbencenosulfonamida;
(S)-(1-(3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-4-metilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metanol;
40 3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((1*S*,3*S*)-3-hidroxiciclohexil)-4-metilbencenosulfonamida;
4-(3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-4-metilfenilsulfonil)piperazin-2-ona;
5-(5-(4-(metoximetil)piperidin-1-ilsulfonil)-2-metilfenil)-3-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-2-amina;
5-(5-(3-(dimetilamino)azetid-1-ilsulfonil)-2-metilfenil)-3-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-2-amina;
(R)-5-(5-(3-(metoximetil)morfolinosulfonil)-2-metilfenil)-3-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-2-amina;
45 3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-metilbencenosulfonamida;
3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-4-metil-*N*-(tetrahidrofuran-3-iloxi)bencenosulfonamida;
3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-4-metil-*N*-(tetrahidrofuran-3-iloxi)bencenosulfonamida;
3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-etoxi-4-metilbencenosulfonamida;
3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-4-metil-*N*-((tetrahidro-2*H*-piran-3-il)metil)bencenosulfonamida;
50 3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-4-metil-*N*-((tetrahidro-2*H*-piran-3-il)metil)bencenosulfonamida;
(R)-3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(2-hidroxi-3-metilbutil)-4-metilbencenosulfonamida;
3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-4-metil-*N*-(oxetan-3-ilmetil)bencenosulfonamida;
3-(6-amino-5-(1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)piridin-3-il)-*N*-(6-hidroxiespiro[3.3]heptan-2-il)-4-metilbencenosulfonamida;
3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(2,2-difluoroetil)-4-metilbencenosulfonamida;
55 3-(6-amino-5-(2-miltiazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(6-hidroxiespiro[3.3]heptan-2-il)-4-metilbencenosulfonamida;
3-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-4-metil-*N*-((tetrahidrofuran-3-il)metil)bencenosulfonamida;
3-(6-amino-5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)piridin-3-il)-4-metil-*N*-(6-metilpiridin-2-il)bencenosulfonamida;
3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-ciclopropil-4-metilbencenosulfonamida;
3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-4-metilbencenosulfonamida;
60 3-(6-amino-5-(2-metiloxazol-5-il)piridin-3-il)-4-metilbencenosulfonamida;
3-(6-amino-5-(1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-pirazol-4-il)piridin-3-il)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-metilbencenosulfonamida;
3-(6-amino-5-(3-(2,2,2-trifluoroetil)isoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida;
3-(6-amino-5-(3-propilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida;
3-(6-amino-5-(3-*tert*-butilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((1*r*,4*r*)-4-hidroxiciclohexil)-4-metilbencenosulfonamida;
65 3-(6-amino-5-(3-ciclopropilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida;

- 3-(6-amino-5-(3-isopropilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(3-hidroxi-3-metilbutil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-*tert*-butilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-isopropilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((1*s*,3*s*)-3-hidroxiciclobutil)-4-metilbencenosulfonamida;
 5 3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((1*r*,3*r*)-3-hidroxiciclobutil)-4-metilbencenosulfonamida;
 (S)-3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((4-(hidroximetil)tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)-4-metilbencenosulfonamida;
 5-(5-(3-metoksi-3-metilazetidín-1-ilsulfonil)-2-metilfenil)-3-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-2-amina;
 10 3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((1-(hidroximetil)ciclohexil)metil)-4-metilbencenosulfonamida;
 (R)-3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-4-metil-*N*-(2-oxopiperidin-4-il)bencenosulfonamida;
 (R)-3-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-4-metil-*N*-((tetrahidrofuran-2-il)metil)bencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((1-(hidroximetil)ciclobutil)metil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-4-metilbencenosulfonamida;
 15 3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-4-metil-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)bencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((1-hidroxiciclohexil)metil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((4-(hidroximetil)tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(2-(1-hidroxiciclopentil)etil)-4-metilbencenosulfonamida;
 20 (1-(3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-4-metilfenilsulfonil)azetidín-3-il)metanol;
 3-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((1-(hidroximetil)ciclopentil)metil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-4-metil-*N*-(3,3,3-trifluoropropil)bencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((1-hidroxiciclobutil)metil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(2-(1-hidroxiciclopentil)etil)-4-metilbencenosulfonamida;
 25 3-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(3,3-difluorociclobutil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((1-hidroxiciclopropil)metil)-4-metilbencenosulfonamida;
 5-(5-(3-metoksi-3-metilazetidín-1-ilsulfonil)-2-metilfenil)-3-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-2-amina;
 3-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(2-hidroxi-1-(tetrahidrofuran-3-il)etil)-4-metilbencenosulfonamida;
 30 3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-metoksi-*N*,4-dimetilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((1-(hidroximetil)ciclopentil)metil)-4-metilbencenosulfonamida;
 (R)-1-(3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-4-metilfenilsulfonil)pirrolidin-3-ol;
 (R)-3-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-4-metil-*N*-(2-oxopiperidin-4-il)bencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((1-(hidroximetil)ciclobutil)metil)-4-metilbencenosulfonamida;
 35 (R)-3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((1-etilpirrolidin-2-il)metil)-4-metilbencenosulfonamida;
 1-(3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-4-metilfenilsulfonil)-3-metilazetidín-3-ol;
 3-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(2-aminoetil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(2-(1-hidroxiciclohexil)etil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(2-(1-hidroxiciclohexil)etil)-4-metilbencenosulfonamida;
 40 (S)-1-(3-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-4-metilfenilsulfonil)pirrolidin-3-ol;
 (S)-3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((1-etilpirrolidin-2-il)metil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(1-isopropilpiperidin-4-il)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((1-hidroxiciclobutil)metil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-4-metil-*N*-((tetrahidro-2*H*-piran-2-il)metil)bencenosulfonamida;
 45 3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-4-metil-*N*-((tetrahidro-2*H*-piran-2-il)metil)bencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(2,2-difluoropropil)-4-metilbencenosulfonamida;
 (1-(3-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-4-metilfenilsulfonil)azetidín-3-il)metanol;
 (S)-3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-4-metil-*N*-((tetrahidrofuran-3-il)metil)bencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-4-metil-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)bencenosulfonamida;
 50 (S)-3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-4-metil-*N*-((tetrahidrofuran-2-il)metil)bencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-(hidroximetil)isoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-(morfolino-4-carbonil)isoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida;
 5-(2-amino-5-(5-(*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)sulfamoil)-2-metilfenil)piridin-3-il)-*N*,*N*-dimetilisoxazol-3-carboxamida;
 3-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-4-metil-*N*-propoxibencenosulfonamida;
 55 3-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-isopropoxi-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-metoksi-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-*tert*-butoxi-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-4-metil-*N*-(3,3,3-trifluoropropil)bencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-4-metil-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)bencenosulfonamida;
 60 3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((3-(hidroximetil)oxetan-3-il)metil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((4-hidroxitetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((3-(hidroximetil)oxetan-3-il)metil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((1-hidroxiciclopentil)metil)-4-metilbencenosulfonamida;
 65 3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((4-hidroxitetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)-4-metilbencenosulfonamida;

- 3-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((1*r*,3*r*)-3-hidroxiciclobutoxi)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((3-hidroxiometil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-4-metil-*N*-((tetrahidrofuran-2-il)metil)bencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)piridin-3-il)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida;
 5 3-(6-amino-5-(2-metiliazol-4-il)piridin-3-il)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(4-metil-1*H*-pirazol-1-il)piridin-3-il)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(1,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)piridin-3-il)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(5-metilisoxazol-4-il)piridin-3-il)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(1-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida;
 10 3-(6-amino-5-(isoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-(trifluorometil)isoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-(dimetilamino)metil)isoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(2-metiloxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((3-(hidroximetil)oxetan-3-il)metil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(2-metiliazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((3-(hidroximetil)oxetan-3-il)metil)-4-metilbencenosulfonamida;
 15 3-(6-amino-5-(2-metiliazol-5-il)piridin-3-il)-4-metil-*N*-((3-metiloxetan-3-il)metil)bencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-(difluorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((1*r*,4*r*)-4-hidroxiciclohexil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-(difluorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-4-metil-*N*-(6-metilpiridin-2-il)bencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida;
 20 3-(6-amino-5-(2-metiliazol-5-il)piridin-3-il)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((1*s*,3*s*)-3-(hidroximetil)ciclobutil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((1*r*,3*r*)-3-(hidroximetil)ciclobutil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(2-amino-2'-metil-3,4'-bipiridin-5-il)-*N*-((1*r*,4*r*)-4-(hidroximetil)ciclohexil)-4-metilbencenosulfonamida;
 25 3-(6-amino-5-(3-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((1*r*,4*r*)-4-hidroxiciclohexil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(3-hidroxi-3-metilbutil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)piridin-3-il)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida;
 30 3-(6-amino-5-(2-metiloxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((1*r*,3*r*)-3-hidroxiciclobutil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(2-metiloxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((1*s*,3*s*)-3-hidroxiciclobutil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(2-metiliazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((3-hidroxiciclobutil)metil)-4-metilbencenosulfonamida;
 (1-(3-(6-amino-5-(2-metiliazol-5-il)piridin-3-il)-4-metilfenilsulfonil)azetidina-3-il)metanol;
 3-(6-amino-5-(2-metiliazol-5-il)piridin-3-il)-4-metil-*N*-(oxetan-3-ilmetil)bencenosulfonamida;
 35 3-(6-amino-5-(2-metiliazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((3-hidroxiometil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(2-metiliazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(2-metiliazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((1*s*,3*s*)-3-hidroxiciclobutil)metil)-4-metilbencenosulfonamida;
 5-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-2-fluoro-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida;
 40 (*R*)-3-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-4-metil-*N*-((tetrahidrofuran-3-il)metil)bencenosulfonamida;
 (*S*)-3-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-4-metil-*N*-((tetrahidrofuran-3-il)metil)bencenosulfonamida;
 5-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-2-cloro-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida;
 5-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-2-cloro-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(5-metiliazol-2-il)piridin-3-il)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida;
 45 3-(6-amino-5-(5-metiliazol-2-il)piridin-3-il)-*N*-(3-hidroxi-3-metilbutil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(2-metiliazol-4-il)piridin-3-il)-*N*-((1*r*,4*r*)-4-hidroxiciclohexil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(2-metiliazol-4-il)piridin-3-il)-*N*-(3-hidroxi-3-metilbutil)-4-metilbencenosulfonamida; y
 3-(6-amino-5-(oxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida;
 o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

- 50 En una realización 33 de la invención, se proporciona un compuesto de acuerdo con la realización 1 seleccionado entre
 3-[6-Amino-5-[1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-pirazol-4-il]-piridin-3-il]-4-metil-*N*-(6-metilpiridin-2-il)bencenosulfonamida;
 3-(6-Amino-5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)piridin-3-il)-*N*-(3-hidroxi-3-metilbutil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-Amino-5-(1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-pirazol-4-il)piridin-3-il)-*N*-(3-hidroxi-3-metilbutil)-4-metilbencenosulfonamida;
 55 3-(6-Amino-5-(2-metiliazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(3-hidroxi-3-metilbutil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-[6-Amino-5-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piridin-3-il]-*N*-(3-hidroxi-3-metilbutil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-Amino-5-(2-metiloxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-[6-Amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il]-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-[6-Amino-5-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piridin-3-il]-*N*-(6-hidroxi-3-metilbutil)-4-metilbencenosulfonamida;
 60 3-[6-Amino-5-(2-metiliazol-5-il)piridin-3-il]-*N*-(3-hidroxi-3-metilbutil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-[6-Amino-5-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piridin-3-il]-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida;
trans-3-[6-Amino-5-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)piridin-3-il]-*N*-(4-hidroxiciclohexil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-[6-Amino-5-(2-metiloxazol-5-il)piridin-3-il]-*N*-(3-hidroxi-3-metilbutil)-4-metilbencenosulfonamida;
 65 3-[6-Amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il]-*N*-(3-hidroxi-3-metilbutil)-4-metilbencenosulfonamida;

- 3-[6-Amino-5-(2-metilthiazol-5-il)piridin-3-il]-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(2-Amino-2'-metil-[3,4']bipiridinil-5-il)-N-(3-hidroxi-3-metilbutil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-[6-Amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il]-4-metil-N-(3-metiloxetan-3-ilmetil)bencenosulfonamida;
 3-(2-Amino-[3,4']bipiridinil-5-il)-N-(3-hidroxi-3-metilbutil)-4-metilbencenosulfonamida;
 5 *trans*-3-[6-Amino-5-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)piridin-3-il]-N-(4-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida;
trans-3-(6-Amino-5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)piridin-3-il)-N-(4-hidroxiciclohexil)-4-metilbencenosulfonamida;
trans-3-(6-Amino-5-(1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-pirazol-4-il)piridin-3-il)-N-(4-hidroxiciclohexil)-4-metilbencenosulfonamida;
trans-3-(2-Amino-2'-metil-[3,4']bipiridin-5-il)-N-(4-hidroxiciclohexil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-Amino-5-(2-metil-2*H*-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida;
 10 *trans*-3-(6-Amino-5-(2-metil-2*H*-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)-N-(4-hidroxiciclohexil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-Amino-5-(3-etilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida;
 (R)-3-(6-Amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-4-metil-N-((tetrahidrofuran-3-il)metil)bencenosulfonamida;
 3-(6-Amino-5-(3-metilisotiazol-5-il)piridin-3-il)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-Amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-4-metil-N-((3-metiloxetan-3-il)metil)bencenosulfonamida;
 15 3-(6-Amino-5-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida;
trans-3-(6-Amino-5-(5-metiloxazol-2-il)piridin-3-il)-N-(4-hidroxiciclohexil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-Amino-5-(3-etil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida;
trans-3-(6-Amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-N-(4-hidroxiciclohexil)-4-metilbencenosulfonamida;
 Diastereómeros de 3-(6-Amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-N-(3-hidroxiciclobutil)-4-
 20 metilbencenosulfonamida;
 3-(6-Amino-5-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-3-il)-N-(3-hidroxi-3-metilbutil)-4-metilbencenosulfonamida; y
 3-(6-Amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-N-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-metilbencenosulfonamida;
 o una sal farmacéuticamente aceptable de este.
- 25 En una realización 34 de la invención, se proporciona un compuesto de acuerdo con la realización 1 seleccionado entre
 3-(6-amino-5-(1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-pirazol-4-il)piridin-3-il)-4-metil-N-(6-metilpiridin-2-il)bencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-pirazol-4-il)piridin-3-il)-N-(3-hidroxi-3-metilbutil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(2-metilthiazol-5-il)piridin-3-il)-N-(3-hidroxi-3-metilbutil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(2-metil-2*H*-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida;
 30 3-(6-amino-5-(2-metil-2*H*-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)-N-((1*r*,4*r*)-4-hidroxiciclohexil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-etilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-N-((1*r*,4*r*)-4-hidroxiciclohexil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(2-metiloxazol-5-il)piridin-3-il)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida;
 35 3-(6-amino-5-(2-metilthiazol-5-il)piridin-3-il)-N-(3-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-N-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-N-((1*r*,4*r*)-4-hidroxiciclohexil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(2-metiloxazol-5-il)piridin-3-il)-N-(3-hidroxi-3-metilbutil)-4-metilbencenosulfonamida;
 40 3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-N-((1*S*,3*S*)-3-hidroxiciclohexil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-N-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-metilbencenosulfonamida;
 (R)-3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-4-metil-N-(oxetan-3-ilmetil)bencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-N-(2,2-difluoroetil)-4-metilbencenosulfonamida;
 45 3-(6-amino-5-(1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-pirazol-4-il)piridin-3-il)-N-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-(2,2,2-trifluoroetil)isoxazol-5-il)piridin-3-il)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-N-((1*s*,3*s*)-3-hidroxiciclobutil)-4-metilbencenosulfonamida;
 (S)-3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-4-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)bencenosulfonamida;
 50 3-(6-amino-5-(3-(morfolino-4-carbonil)isoxazol-5-il)piridin-3-il)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida;
 5-(2-amino-5-(5-(N-(2-hidroxi-2-metilpropil)sulfamoil)-2-metilfenil)piridin-3-il)-N,N-dimetilisoxazol-3-carboxamida;
 3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-N-((3-(hidroximetil)oxetan-3-il)metil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-N-((4-hidroxitetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)-4-
 metilbencenosulfonamida;
 55 3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-N-((4-hidroxitetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-N-((3-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(2-metiloxazol-5-il)piridin-3-il)-N-((3-(hidroximetil)oxetan-3-il)metil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(2-metilthiazol-5-il)piridin-3-il)-N-((3-(hidroximetil)oxetan-3-il)metil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(2-metiloxazol-5-il)piridin-3-il)-4-metil-N-((3-metiloxetan-3-il)metil)bencenosulfonamida;
 60 3-(2-amino-2'-metil-3,4'-bipiridin-5-il)-N-((1*r*,4*r*)-4-(hidroximetil)ciclohexil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-N-((1*r*,4*r*)-4-hidroxiciclohexil)-4-
 metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(2-metiloxazol-5-il)piridin-3-il)-N-((1*r*,3*r*)-3-hidroxiciclobutil)-4-metilbencenosulfonamida;
 5-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-2-fluoro-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida;
 65 3-(6-amino-5-(oxazol-5-il)piridin-3-il)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida;

- 3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((1*r*,3*r*)-3-hidroxiciclobutoxi)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(3-hidroxiciclopentil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(2-metiloxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((1*r*,4*r*)-4-hidroxiciclohexil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)piridin-3-il)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida;
 5 3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-4-metil-*N*-(1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-il)bencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-4-metil-*N*-(1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-il)bencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)piridin-3-il)-*N*-((1*r*,4*r*)-4-hidroxiciclohexil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(3-hidroxiciclobutil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(2-metiliazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((3-hidroxioxetan-3-il)metil)-4-metilbencenosulfonamida;
 10 3-(6-amino-5-(3-(hidroximetil)isoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((1-hidroxiciclopropil)metil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)piridin-3-il)-*N*-(3-hidroxi-3-metilbutil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-4-metilbencenosulfonamida; y
 3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((3*S*,4*R*)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)-4-metilbencenosulfonamida;
 15 o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

- En una realización 35 de la invención, se proporciona un compuesto de acuerdo con la realización 1 seleccionado entre
 3-(6-amino-5-(1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-pirazol-4-il)piridin-3-il)-4-metil-*N*-(6-metilpiridin-2-il)bencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-pirazol-4-il)piridin-3-il)-*N*-(3-hidroxi-3-metilbutil)-4-metilbencenosulfonamida;
 20 3-(6-amino-5-(2-metil-2*H*-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(2-metil-2*H*-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)-*N*-((1*r*,4*r*)-4-hidroxiciclohexil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((1*r*,4*r*)-4-hidroxiciclohexil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(2-metiloxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida;
 25 3-(6-amino-5-(2-metiliazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(3-hidroxiopropil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((1*r*,4*r*)-4-hidroxiciclohexil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((1*S*,3*S*)-3-hidroxiciclohexil)-4-metilbencenosulfonamida;
 30 3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-metilbencenosulfonamida;
 (*R*)-3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(2-hidroxiopropil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(2,2-difluoroetil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-pirazol-4-il)piridin-3-il)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((1*s*,3*s*)-3-hidroxiciclobutil)-4-metilbencenosulfonamida;
 35 (*S*)-3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(2-hidroxiopropil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-4-metil-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)bencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((4-hidroxitetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)-4-
 metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((3-hidroxioxetan-3-il)metil)-4-metilbencenosulfonamida;
 40 3-(6-amino-5-(2-metiloxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((3-(hidroximetil)oxetan-3-il)metil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(2-metiliazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((3-(hidroximetil)oxetan-3-il)metil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(2-metiloxazol-5-il)piridin-3-il)-4-metil-*N*-((3-metiloxetan-3-il)metil)bencenosulfonamida;
 3-(2-amino-2'-metil-3,4'-bipiridin-5-il)-*N*-((1*r*,4*r*)-4-(hidroximetil)ciclohexil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(2-metiloxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((1*r*,3*r*)-3-hidroxiciclobutil)-4-metilbencenosulfonamida;
 45 5-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-2-fluoro-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(oxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((1*r*,3*r*)-3-hidroxiciclobutoxi)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(3-hidroxiciclopentil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)piridin-3-il)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida;
 50 3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-4-metil-*N*-(1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-il)bencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-4-metil-*N*-(1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-il)bencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)piridin-3-il)-*N*-((1*r*,4*r*)-4-hidroxiciclohexil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(3-hidroxiciclobutil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(2-metiliazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((3-hidroxioxetan-3-il)metil)-4-metilbencenosulfonamida;
 55 3-(6-amino-5-(3-(hidroximetil)isoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((1-hidroxiciclopropil)metil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)piridin-3-il)-*N*-(3-hidroxi-3-metilbutil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-4-metilbencenosulfonamida; y
 3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((3*S*,4*R*)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)-4-metilbencenosulfonamida;
 60 o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

- En una realización 35.1 de la invención, se proporciona un compuesto de acuerdo con la realización 1 seleccionado entre
 3-(6-amino-5-(2-metil-2*H*-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((1*S*,2*S*)-2-hidroxiciclopentil)-4-metilbencenosulfonamida;
 65 3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida;

3-(6-amino-5-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)piridin-3-il)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida;
 5-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-2,4-dimetilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(2-metiloxazol-5-il)piridin-3-il)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida;
 5 3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-N-((1S,3S)-3-hidroxiciclohexil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(2-metilthiazol-5-il)piridin-3-il)-N-((3-hidroxiacetan-3-il)metil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(2-metilthiazol-5-il)piridin-3-il)-N-((3-hidroxiacetan-3-il)metil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-N-((1*r*,3*r*)-3-hidroxiciclobutil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-(morfolino-4-carbonil)isoxazol-5-il)piridin-3-il)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida;
 10 3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-N-((3-hidroxiacetan-3-il)metil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-N-((4-hidroxitetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-N-((1*s*,3*s*)-3-hidroxiciclobutil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-N-(3-hidroxiciclopentil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-N-((1-hidroxiciclopropil)metil)-4-metilbencenosulfonamida;
 15 (S)-3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-N-((1*r*,3*r*)-3-hidroxiciclobutoxi)-4-metilbencenosulfonamida;
 (R)-3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-N-((3-hidroxiacetan-3-il)metil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-4-metil-N-(1,1,1-trifluoro-3-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida;
 20 3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-4-metil-N-(1,1,1-trifluoro-3-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-pirazol-4-il)piridin-3-il)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-(hidroximetil)isoxazol-5-il)piridin-3-il)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida;
 5-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-2-fluoro-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida;
 25 3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-N-((3*S*,4*R*)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-N-(((1*s*,3*s*)-3-hidroxiciclobutil)metil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-4-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)benzenosulfonamida; y
 3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida;
 o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

30 En una realización 35.2 de la invención, se proporciona un compuesto de acuerdo con la realización 1 seleccionado entre
 3-(6-amino-5-(2-metil-2*H*-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-N-((1S,2S)-2-hidroxiciclopentil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida;
 35 3-(6-amino-5-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)piridin-3-il)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida;
 5-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-2,4-dimetilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(2-metiloxazol-5-il)piridin-3-il)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-N-((1S,3S)-3-hidroxiciclohexil)-4-metilbencenosulfonamida;
 40 3-(6-amino-5-(2-metilthiazol-5-il)piridin-3-il)-N-((3-hidroxiacetan-3-il)metil)-4-metilbencenosulfonamida; y
 3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-N-((1*r*,3*r*)-3-hidroxiciclobutoxi)-4-metilbencenosulfonamida;
 o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

45 En una realización 36 de la invención, se proporciona un compuesto o sal de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1-35, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para su uso en medicina.

En una realización 37 de la invención, se proporciona un compuesto o sal de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1-35 para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno mediado por la activación de la isoforma gamma de las PI 3-cinasas (p110-γ).

50 En una realización 38 de la invención, se proporciona un compuesto o sal de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1-35 para su uso en el tratamiento de afecciones inflamatorias, obstructivas o alérgicas.

55 En una realización 39 de la invención, se proporciona un compuesto o sal de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1-35 para su uso en el tratamiento de enfermedades respiratorias, alergias, artritis reumatoide, osteoartritis, trastornos reumáticos, psoriasis, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, choque séptico, trastornos proliferativos tales como cáncer, aterosclerosis, rechazo de aloinjerto tras un trasplante, diabetes, accidente cerebrovascular, obesidad y reestenosis.

60 En una realización 40 de la invención, se proporciona un compuesto o sal de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1-35 para su uso en el tratamiento de enfermedades respiratorias, en particular asma, COPD (siglas en inglés referentes a la enfermedad pulmonar obstructiva crónica), COAD (siglas en inglés referentes a la enfermedad obstructiva crónica de las vías respiratorias), COLD (siglas en inglés referentes a la enfermedad obstructiva crónica del pulmón), bronquitis crónica, disnea o enfisema, más en particular asma.

65 En una realización 50 de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende:

una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1-35, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables.

5 En una realización 51 de la invención, se proporciona una combinación farmacéutica, que comprende:
una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 35, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un segundo agente activo.

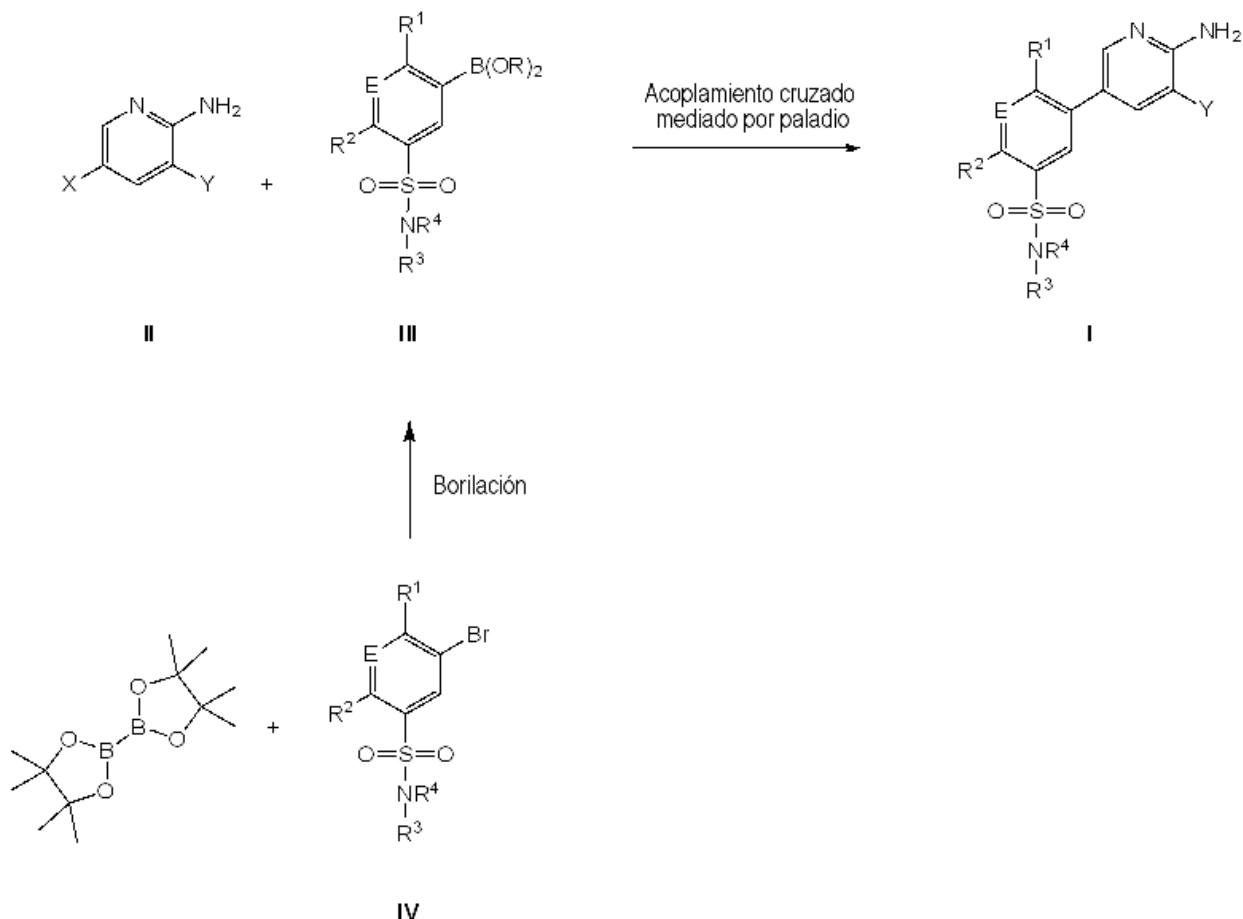
10 En una realización 52 de la invención, se proporciona una combinación farmacéutica de acuerdo con la realización 51, donde el segundo agente activo se selecciona entre una sustancia farmacológica antiinflamatoria, broncodilatadora o antihistamínica.

En otra realización, los compuestos individuales de acuerdo con la invención son los enumerados en la sección de los Ejemplos que se expone más adelante.

15 La expresión «compuestos de la presente invención» o «un compuesto de la presente invención» se refiere a un compuesto según se ha definido en cualquiera de las realizaciones 1-35.

20 Los compuestos según se han definido en las realizaciones 1-35 se pueden sintetizar mediante las siguientes rutas sintéticas generales, ejemplos específicos de las cuales se describen en la sección de los Ejemplos.

Esquema 1



25 donde Y, R¹, R², R³, R⁴ y E son como se han definido en la realización 1 y X es un halógeno tal como I, Br o Cl.

La reacción entre el compuesto II y el ácido borónico o éster borónico III para formar compuestos de fórmula I según se muestra en el Esquema 1 se puede llevar a cabo utilizando un catalizador de paladio adecuado tal como Pd(PPh₃)₂Cl₂, PdCl₂(dtbpf), Pd(dppf)Cl₂ o su aducto con diclorometano, en un disolvente adecuado o mezcla de disolventes tal como DME, acetonitrilo, 1,4-dioxano o tolueno/etanol. La reacción requiere habitualmente una base tal como carbonato de sodio

acuoso o fosfato de potasio acuoso y se puede llevar a cabo a temperaturas elevadas, utilizando calentamiento convencional o con microondas.

5 Los compuestos de fórmula II se pueden obtener a partir de proveedores comerciales o se pueden preparar como se describe en los Esquemas 2a, 2d, 3a, 6, 6a, 6b, 6c, 6d o 6e o mediante otros métodos conocidos en la técnica.

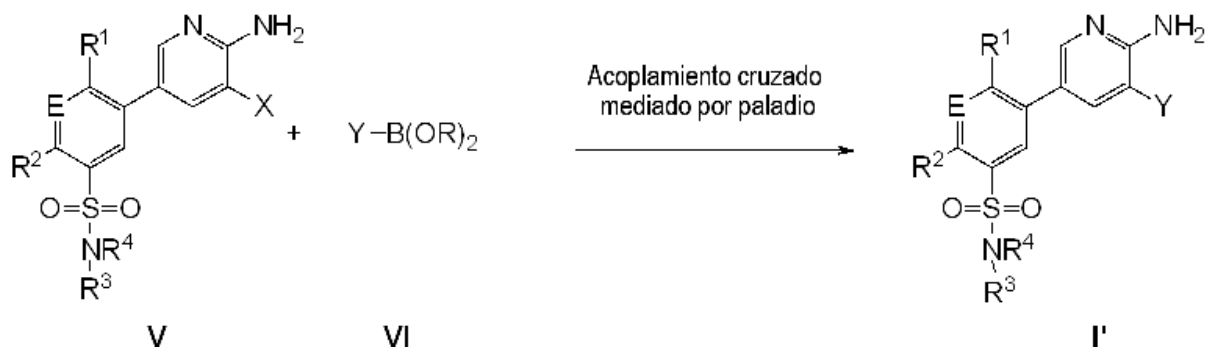
10 Los compuestos de fórmula III se pueden obtener a partir de proveedores comerciales o se pueden preparar mediante la borilación de un bromuro de arilo de fórmula IV con una fuente de boro tal como bis(pinacolato)diboro (Esquema 1) a una temperatura elevada utilizando calentamiento convencional o con microondas. Esta reacción se cataliza habitualmente con un catalizador de paladio tal como Pd(dppf)Cl₂.CH₂Cl₂ y emplea una base adecuada tal como acetato de potasio en un disolvente adecuado tal como DME o dioxano.

15 En una variación del Esquema 1, esta borilación de IV para formar III puede ir seguida, sin el aislamiento de III, del acoplamiento posterior con el compuesto II en un procedimiento «en un solo recipiente» (*one-pot*) para formar el compuesto I.

En una variación adicional del Esquema 1, el procedimiento «en un solo recipiente» se puede llevar a cabo mediante la borilación de II y posterior acoplamiento con IV.

20 Los compuestos de fórmula IV se pueden obtener a partir de proveedores comerciales o se pueden preparar como se describe en el Esquema 4 o mediante otros métodos conocidos en la técnica.

Esquema 2

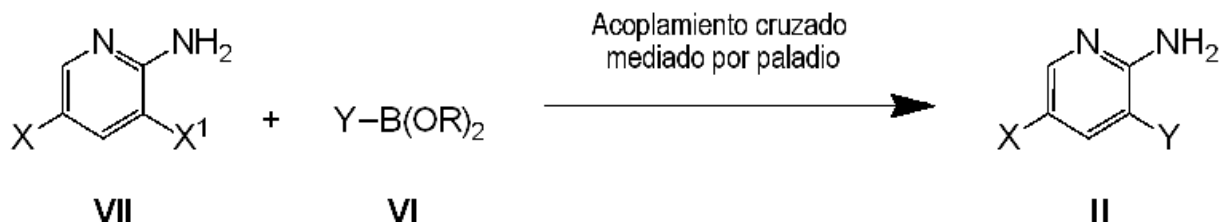


25 donde Y, R¹, R², R³, R⁴ y E son como se han definido en la realización 1 y X es un halógeno tal como I, Br o Cl.

30 Cuando Y está unido al anillo de piridina mediante un enlace carbono-carbono, los compuestos de fórmula I' se pueden preparar como se muestra en el Esquema 2 mediante una reacción entre los compuestos V y el ácido o éster borónico VI, que se lleva a cabo utilizando un catalizador de paladio adecuado tal como Pd(dppf)Cl₂.CH₂Cl₂ o Pd(PPh₃)₂Cl₂ en un disolvente adecuado tal como DME o MeCN. La reacción requiere habitualmente una base tal como carbonato de sodio acuoso y se puede llevar a cabo a temperaturas elevadas utilizando calentamiento convencional o con microondas.

Esquema 2a

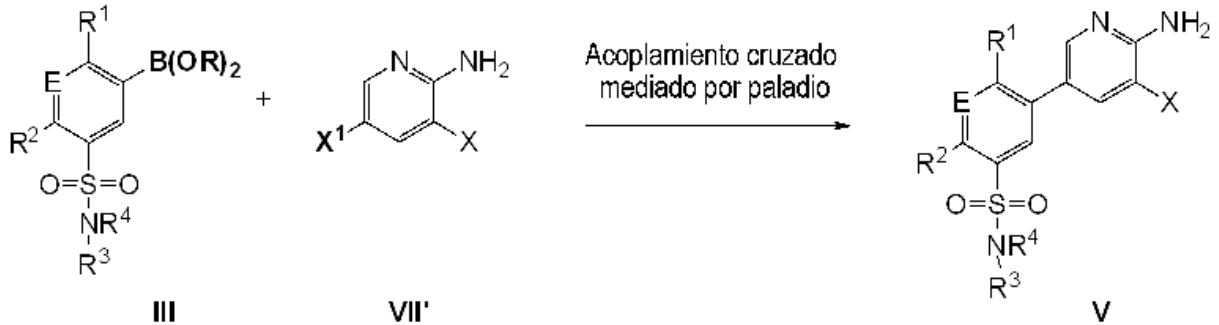
35



donde Y es como se ha definido en la realización 1 y X y X1 son halógenos tales como I, Br o Cl.

40 El mismo método general que en el Esquema 2 se puede utilizar para preparar los compuestos de fórmula II, donde Y está unido al anillo de piridina mediante un enlace carbono-carbono, mediante una reacción entre un compuesto de fórmula VII tal como 5-bromo-3-yodopiridin-2-amina y el éster o ácido borónico VI como se muestra en el Esquema 2a.

Esquema 2b

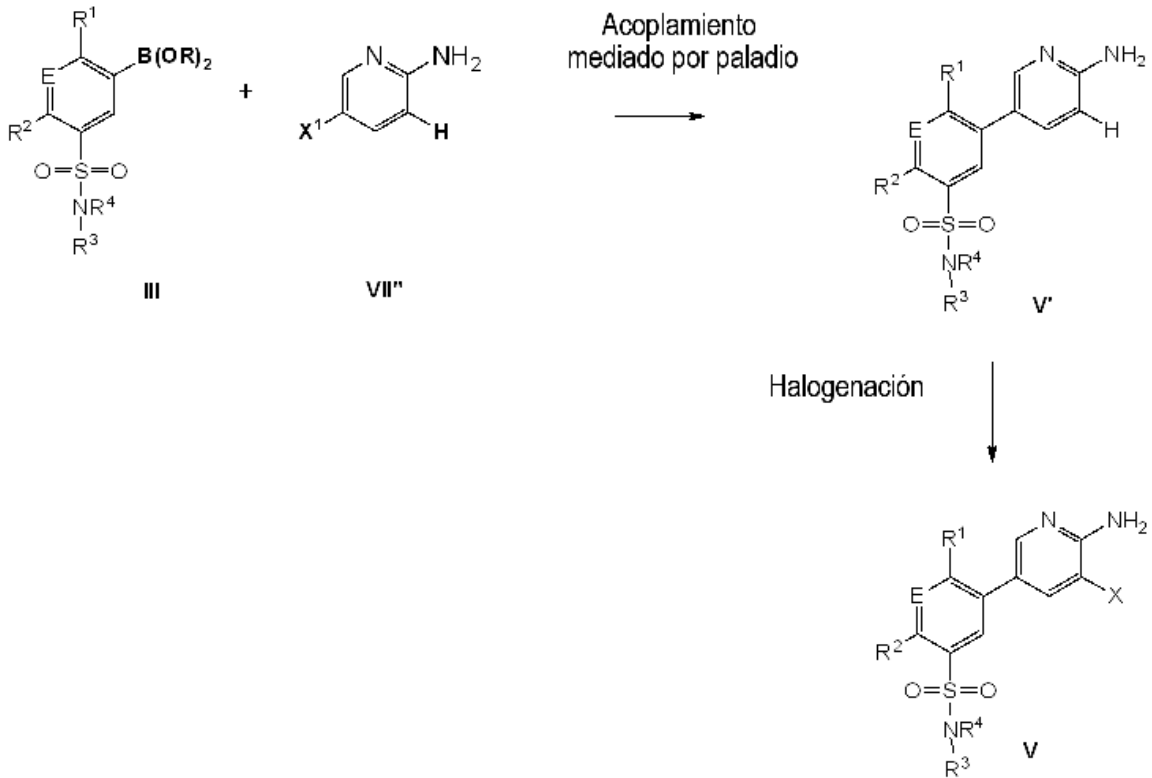


5 donde R¹, R², R³, R⁴ y E son como se han definido en la realización 1, y X y X¹ son halógenos tales como I, Br o Cl.

El mismo método general que en el Esquema 2 se puede utilizar para preparar los compuestos de fórmula V, mediante una reacción entre un compuesto de fórmula III y un compuesto de fórmula VII' donde X y X¹ son halógenos, tal como 3-bromo-5-yodopiridin-2-amina, como se muestra en el Esquema 2b.

10

Esquema 2c



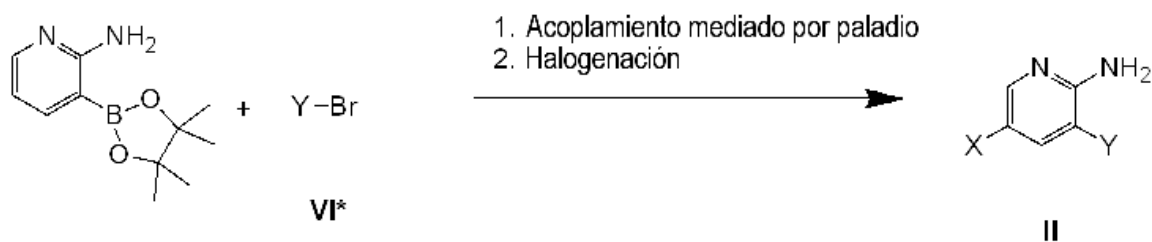
15

donde Y, R¹, R², R³, R⁴ y E son como se han definido en la realización 1, y X y X¹ son halógenos tales como I, Br o Cl.

El mismo método general que en el Esquema 2 se puede utilizar para preparar los compuestos de fórmula V' como se muestra en el Esquema 2c, los cuales se pueden convertir a continuación en un compuesto de fórmula V mediante una halogenación. Normalmente, la halogenación se podría llevar a cabo con un agente halogenante tal como N-bromosuccinimida en un disolvente adecuado tal como DCM.

20

Esquema 2d



donde Y se define como en la realización 1, y X es un halógeno tal como I, Br o Cl.

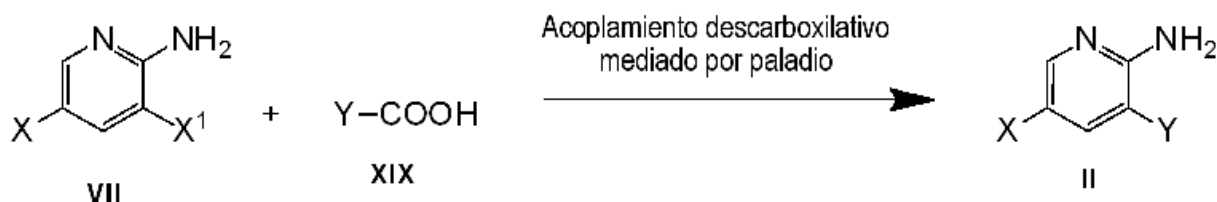
5

El mismo método general se puede utilizar para preparar los compuestos de fórmula II, donde Y está unido al anillo de piridina mediante un enlace carbono-carbono, como se muestra en el Esquema 2d, mediante la reacción de un bromuro de heteroarilo VI* con el éster pinacólico del ácido 2-aminopiridin-3-borónico (que se puede adquirir de proveedores comerciales o preparar mediante métodos conocidos) seguida de una halogenación.

10

Los compuestos de fórmula VI, VII, VII' y VII'' se pueden adquirir de proveedores comerciales o se pueden preparar de acuerdo con métodos conocidos.

Esquema 2e



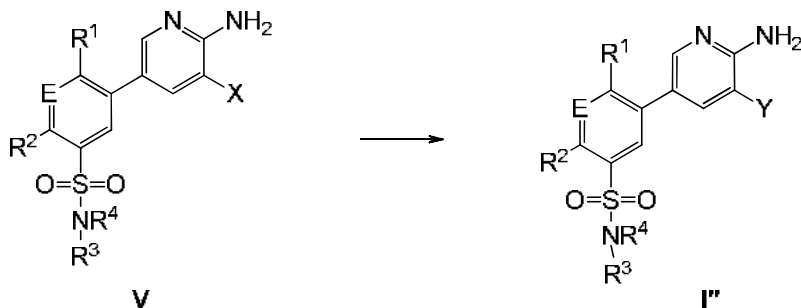
donde Y se define como en la realización 1 y X y X1 son halógenos tales como I, Br o Cl.

20

Los compuestos de fórmula II se pueden preparar mediante un acoplamiento cruzado descarboxilativo del ácido carboxílico XIX (obtenido a partir de proveedores comerciales o preparado mediante métodos conocidos) con el compuesto VII. Los reactivos para el acoplamiento son conocidos en la técnica e incluyen un catalizador de paladio adecuado tal como Pd(PPh₃)₂Cl₂ y una base (preferentemente una sal de plata tal como carbonato de plata) en un disolvente adecuado tal como NMP (*N*-metilpirrolidiona) a una temperatura elevada.

25

Esquema 3



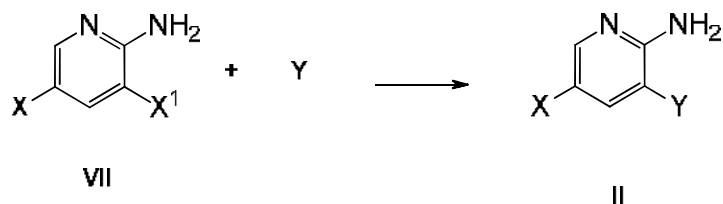
donde Y, R¹, R², R³, R⁴ y E son como se han definido en la realización 1 y donde Y se puede unir al anillo de piridina mediante un enlace nitrógeno-carbono y X es un halógeno tal como I, Br o Cl.

30

Los compuestos de fórmula I'' se pueden preparar mediante una reacción del compuesto V con un heteroarilo adecuado que contenga un grupo NH tal como 1,2,4-triazol o pirazol (opcionalmente sustituido).

Esta reacción se lleva a cabo habitualmente en presencia de una base adecuada tal como carbonato de cesio, en un disolvente adecuado tal como dimetilacetamida (DMA), opcionalmente en presencia de un sistema catalizador adecuado tal como CuI y N,N-dimetilglicina a una temperatura elevada tal como 150-180 °C utilizando, por ejemplo, calentamiento con microondas.

5

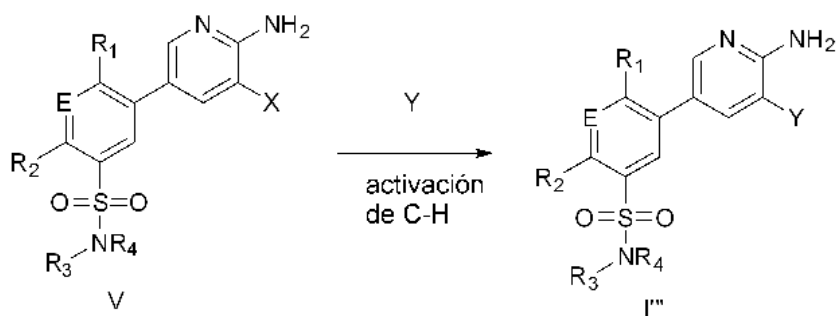
Esquema 3a

10

donde Y se define como en la realización 1 y donde Y se une al anillo de piridina mediante un enlace nitrógeno-carbono y X y X1 son átomos de halógeno tales como I, Br o Cl.

15

El mismo método que en el Esquema 3 se puede utilizar para preparar los compuestos de fórmula II como se muestra en el Esquema 3a, mediante la reacción entre un compuesto de fórmula VII tal como 5-bromo-3-yodopiridin-2-amina y un heteroarilo adecuado que contenga un grupo NH tal como 1,2,4-triazol o pirazol (opcionalmente sustituido).

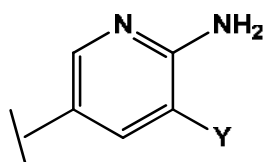
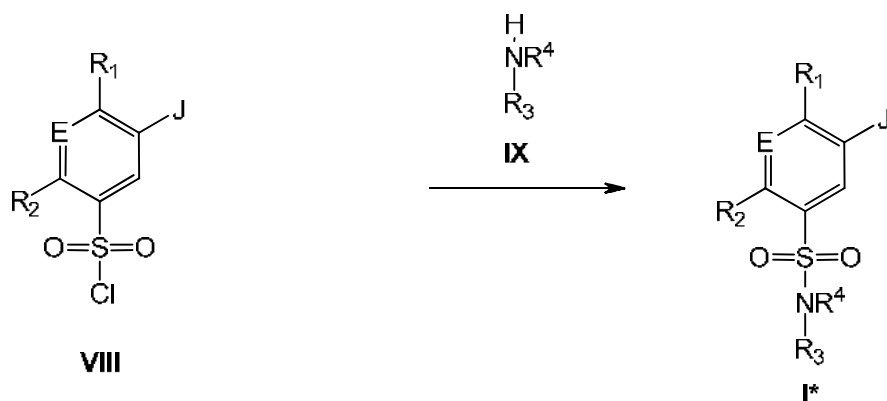
Esquema 3b

20

En ciertos casos, los compuestos (I''') también se pueden preparar directamente a partir de haluros de aminopiridina y heterociclos tales como oxazol (para obtener I''' donde Y es oxazol-5-ilo), utilizando un protocolo de activación de C-H catalizada con paladio como se muestra en el Esquema B. Las condiciones habituales utilizan acetato de paladio con un ligando añadido tal como di(adamant-1-il)-*n*-butilfosfina, con una base tal como carbonato de potasio y un aditivo tal como ácido píválico en un disolvente tal como dimetilacetamida, calentando a temperaturas tales como 110 °C.

25

Esquema 4

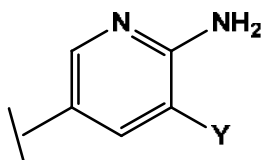


donde J es , e Y, R¹, R², R³, R⁴ y E se definen como en la realización 1.

5 El compuesto de fórmula (I*) se puede preparar haciendo reaccionar VIII con una amina IX en presencia de una base adecuada tal como piridina, trietilamina o diisopropilamina, en un disolvente adecuado tal como DCM, THF, piridina o dimetilacetamida.

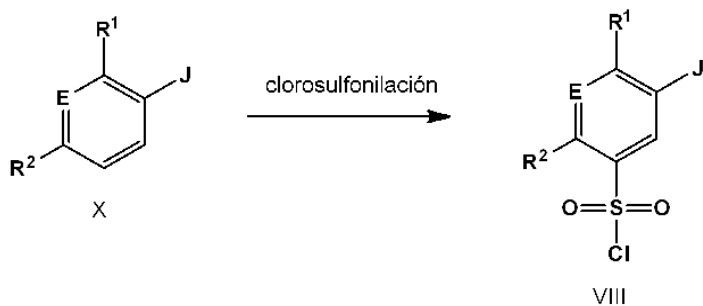
10 Cuando J es bromo, se puede utilizar el mismo método para preparar compuestos de fórmula IV. Los compuestos de fórmula IX se pueden adquirir de proveedores comerciales o se pueden preparar utilizando métodos conocidos.

Los compuestos de fórmula VIII se pueden adquirir de proveedores comerciales o se pueden preparar de acuerdo con el

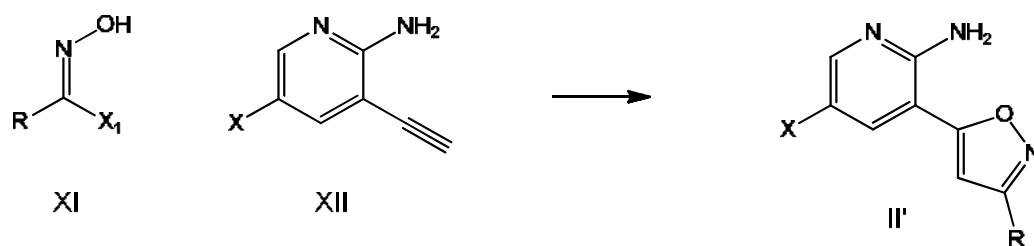


15 siguiente Esquema 5, donde J es bromo o , e Y, R¹, R² y E se definen como en la realización 1, mediante la clorosulfonación de un compuesto de fórmula X, habitualmente utilizando ácido clorosulfónico en un disolvente adecuado tal como cloroformo, a temperatura ambiente o con refrigeración tal como hasta 0 °C.

Esquema 5



20 Esquema 6



Donde R es uno de los sustituyentes tal como se enumeran en la definición de Y en la realización 1, y X y X₁ son independientemente halógenos tales como Br, Cl o I.

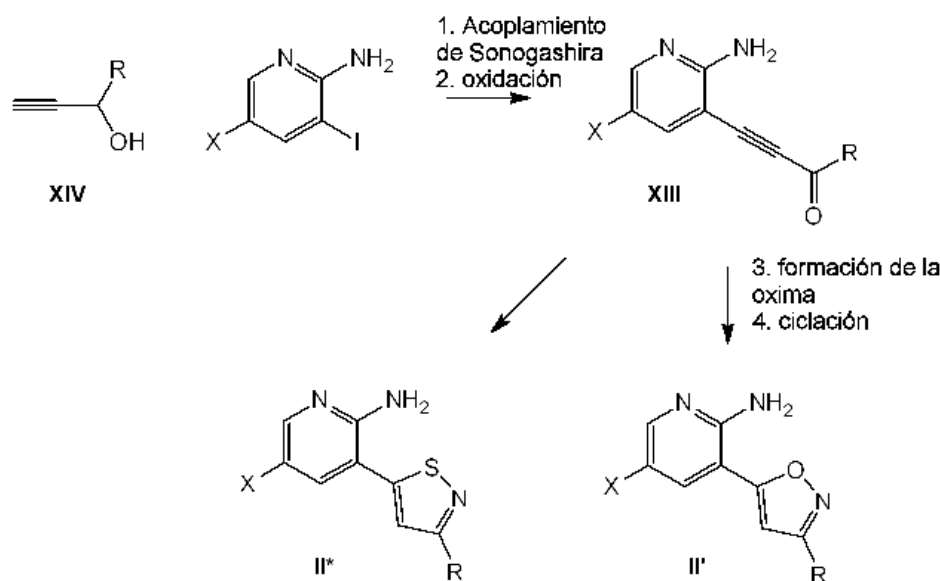
5 Los compuestos de fórmula II' (compuestos de fórmula II donde Y es isoxazol-5-ilo sustituido en la posición 3) se pueden preparar de acuerdo con la ruta que se muestra en el Esquema 6 mediante la reacción de un compuesto de fórmula XI con un alquino de fórmula XII. Las condiciones habituales para esta transformación utilizan sulfato de cobre (II), ascorbato de sodio y bicarbonato de sodio en mezclas de disolventes adecuadas tales como t-BuOH y agua, en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente.

10 Los compuestos de fórmulas X y XII se pueden adquirir de proveedores comerciales o se pueden preparar utilizando métodos conocidos. Los compuestos de fórmula XI se pueden adquirir de proveedores comerciales o se pueden preparar utilizando métodos conocidos o se pueden preparar *in situ*. Por ejemplo, los compuestos de fórmula XI se pueden preparar mediante la halogenación de oximas de aldehídos.

15 Los compuestos de fórmula II' también se pueden formar mediante la cicloisomerización de oximas acetilénicas como se muestra en el Esquema 6a.

Esquema 6a

20



donde R y X son como se definen en el Esquema 6.

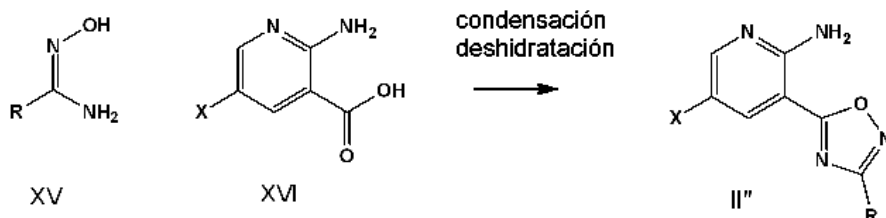
25 Tras la formación de la oxima utilizando hidroxilamina con métodos conocidos, la ciclación en el paso 4 se cataliza habitualmente con ácido (tal como HCl acuoso en AcOH) o mediante catálisis con oro según se describe en *Synlett*, 2010, N.º 5, págs. 0777-0781.

30 El compuesto II* también se puede formar a partir del compuesto XIII, por ejemplo, mediante el tratamiento con ácido hidroxilamino-O-sulfónico, bicarbonato de sodio e hidrogenosulfuro de sodio en una mezcla de disolventes adecuada tal como THF/agua.

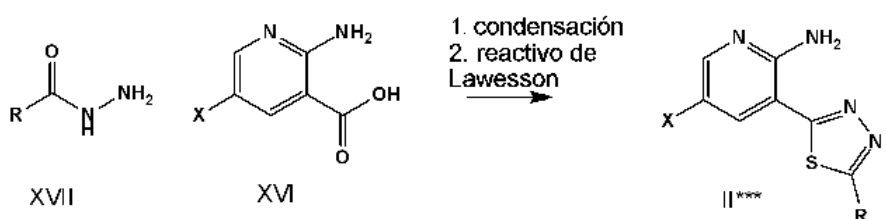
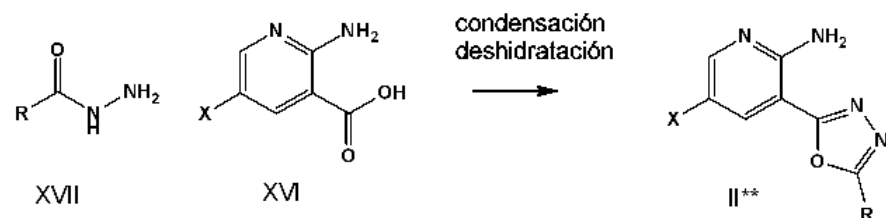
El compuesto XIII se puede formar a partir de una dihaloaminopiridina tal como 3-yodo-5-bromopiridin-2-amina utilizando métodos conocidos, por ejemplo, el acoplamiento de Sonagashira con alcohol propargílico XIV, seguido de una oxidación utilizando un agente oxidante tal como dióxido de manganeso.

- 5 Los compuestos de fórmula XIV se pueden adquirir de proveedores comerciales o se pueden preparar utilizando métodos conocidos.

Esquema 6b



10 Esquema 6c

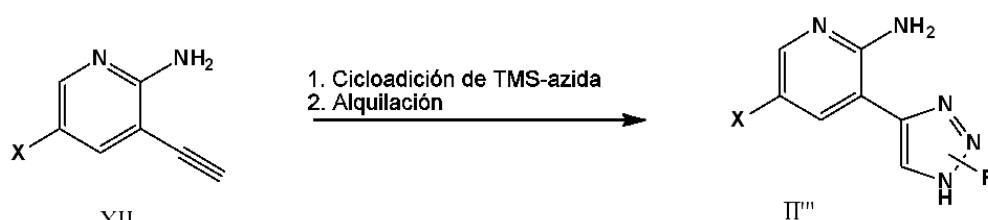


donde R y X son como se definen en el Esquema 6.

- 15 Los compuestos de fórmula II'' (compuestos de fórmula II donde Y es [1,2,4]oxadiazol-5-ilo sustituido en la posición 3) se pueden preparar mediante la condensación y deshidratación de la amidoxima XV y el ácido XVI como se muestra en el Esquema 6b. Los reactivos adecuados para la condensación y deshidratación son conocidos en la técnica e incluyen 1-cloro-*N,N*,2-trimetil-1-propenilamina (reactivo de Ghosez), T3P, HATU en un disolvente adecuado tal como DCM, THF o tolueno, en presencia de una base adecuada tal como DIPEA. En una reacción relacionada que se muestra en el Esquema 6c, los compuestos de fórmula II''* se preparan mediante la condensación y deshidratación de los compuestos XVI y XVII utilizando condiciones conocidas en la técnica, habitualmente utilizando oxicloruro de fósforo. De forma similar, la condensación de los compuestos XVI y XVII, habitualmente utilizando T3P, seguida del tratamiento de la *N*-acilhidrazida resultante con el reactivo de Lawesson, se puede utilizar para preparar los compuestos de fórmula II'''.
- 20

- 25 Los compuestos de fórmulas XV, XVI y XVII se pueden adquirir de proveedores comerciales o se pueden preparar utilizando métodos conocidos.

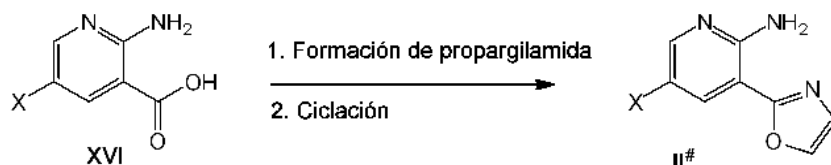
Esquema 6d



donde X y R son como se definen en el Esquema 6.

Los compuestos de fórmula II''' (compuestos de fórmula II donde Y es 1,2,3-triazol-4-ilo opcionalmente sustituido en la posición 1 o 2) se preparan mediante la reacción del alquino XII con trimetilsililazida como se muestra en el Esquema 6d. Las condiciones habituales para esta transformación utilizan sulfato de cobre (II), ascorbato de sodio y bicarbonato de sodio en mezclas de disolventes adecuadas tales como t-BuOH y agua, a una temperatura elevada tal como 90 °C. La alquilación mediante métodos conocidos (tales como yodometano, TBAF, THF a 0 °C) genera los compuestos de fórmula II''' como una mezcla separable de los productos alquilados en las posiciones N1 y N2.

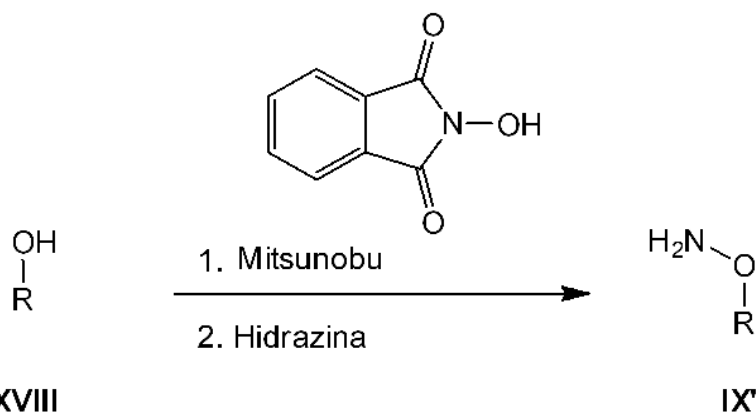
10 Esquema 6e



donde X es un halógeno tal como Br, Cl y I.

15 Los compuestos de fórmula II# se pueden preparar a partir del compuesto XVI mediante la formación de una amida propargílica utilizando condiciones conocidas, seguida de una ciclación, por ejemplo, utilizando cloruro de oro (III) en un disolvente tal como DCM.

Esquema 7



20

Los compuestos de fórmula IX' se pueden preparar a partir de los alcoholes XVIII mediante el tratamiento con N-hidroxifitalamida en condiciones de tipo Mitsunobu conocidas en la técnica (por ejemplo, utilizando PS-trifenilfosfina y azodicarboxilato de di-*tert*-butilo en un disolvente tal como THF), seguido de la desprotección del grupo ftalamida utilizando condiciones conocidas en la técnica, habitualmente mediante el tratamiento con hidrazina.

25

La invención incluye además cualquier variante de los procesos de la presente, en la que se utilice un producto intermedio que se pueda obtener en cualquier etapa de estos como material de partida y se lleven a cabo los pasos restantes, o en la que los materiales de partida se formen *in situ* en las condiciones de reacción, o en la que los componentes de reacción se utilicen en forma de sus sales o material ópticamente puro.

30

Los compuestos de la presente invención y los intermedios también se pueden convertir entre sí de acuerdo con métodos generalmente conocidos por los expertos en la técnica.

35 Dentro del alcance de este texto, únicamente un grupo que se pueda eliminar fácilmente que no sea constituyente del producto final particular deseado de los compuestos de la presente invención se denomina un "grupo protector", a menos que el contexto indique lo contrario. La protección de grupos funcionales con tales grupos protectores, los propios grupos protectores y sus reacciones de escisión se describen, por ejemplo, en trabajos de referencia estándar tales como J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, Londres y Nueva York 1973, en T. W. Greene y P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", tercera edición, Wiley, Nueva York 1999, en "The Peptides"; volumen 3 (editores: E. Gross y J. Meienhofer), Academic Press, Londres y Nueva York 1981, en "Methoden der organischen Chemie" (Métodos de química orgánica), Houben Weyl, 4.ª edición, volumen 15/I, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974, en H.-D. Jakubke y H. Jeschkeit, "Aminosäuren, Peptide, Proteine" (Aminoácidos, péptidos y proteínas),

40

Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach, y Basel 1982, y en Jochen Lehmann, "Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivate" (Química de carbohidratos: monosacáridos y derivados), Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974. Una característica de los grupos protectores es que se pueden eliminar fácilmente (es decir, sin que se produzcan reacciones secundarias indeseadas), por ejemplo, mediante solvolisis, reducción, fotólisis o como alternativa en condiciones fisiológicas (por ejemplo, mediante escisión enzimática).

Las sales de los compuestos de la presente invención que tienen al menos un grupo formador de sales, se pueden preparar de manera conocida por los expertos en la técnica. Por ejemplo, las sales de los compuestos de la presente invención que tienen grupos ácidos se pueden formar, por ejemplo, tratando los compuestos con compuestos metálicos tales como sales de metales alcalinos de ácidos orgánicos carboxílicos adecuados, por ejemplo, la sal sódica del ácido 2-etilhexanoico, con compuestos orgánicos de metales alcalinos o alcalinotérreos tales como los correspondientes hidróxidos, carbonatos o hidrogenocarbonatos tales como hidróxido, carbonato o hidrogenocarbonato de sodio o potasio, con los correspondientes compuestos de calcio o con amoníaco o una amina orgánica adecuada, utilizándose preferentemente cantidades estequiométricas o solo un pequeño exceso de agente formador de la sal. Las sales de adición de ácido de los compuestos de la presente invención se obtienen de la manera habitual, por ejemplo, tratando los compuestos con un ácido o un reactivo de intercambio aniónico adecuado. Las sales internas de los compuestos de la presente invención que contienen grupos formadores de sales ácidos y básicos, por ejemplo, un grupo carboxi libre y un grupo amino libre, se pueden formar, por ejemplo, mediante la neutralización de sales tales como sales de adición de ácido hasta el punto isoeléctrico, por ejemplo, con bases débiles o mediante el tratamiento con intercambiadores de iones.

Las sales se pueden convertir en los compuestos libres de acuerdo con métodos conocidos por los expertos en la técnica. Las sales de metales y de amonio se pueden convertir, por ejemplo, mediante el tratamiento con ácidos adecuados, y las sales de adición de ácido, por ejemplo, mediante el tratamiento con un agente básico adecuado.

Las mezclas de isómeros que se pueden obtener de acuerdo con la invención se pueden separar, de una manera conocida por los expertos en la técnica, en los isómeros individuales; los diastereoisómeros se pueden separar, por ejemplo, por reparto entre mezclas polifásicas de disolventes, recristalización y/o separación cromatográfica, por ejemplo, en gel de sílice o mediante, por ejemplo, cromatografía líquida de presión media en una columna de fase inversa, y los racematos se pueden separar, por ejemplo, mediante la formación de sales con reactivos formadores de sales ópticamente puros y la separación de la mezcla de diastereoisómeros obtenibles de este modo, por ejemplo, por medio de cristalización fraccionada o por cromatografía en materiales de columna ópticamente activos.

Los intermedios y productos finales se pueden tratar y/o purificar de acuerdo con métodos estándar, por ejemplo, empleando métodos cromatográficos, métodos de distribución, (re)cristalización y similares.

Lo siguiente se aplica en general a todos los procesos mencionados en la presente precedentemente y en lo sucesivo. Todos los pasos de los procesos mencionados anteriormente se pueden llevar a cabo en condiciones de reacción que son conocidas por los expertos en la técnica, que incluyen las mencionadas específicamente, en ausencia o, normalmente, en presencia de disolventes o diluyentes, incluidos, por ejemplo, los disolventes o diluyentes que son inertes frente a los reactivos utilizados y los disuelven, en ausencia o presencia de catalizadores, agentes de condensación o de neutralización, por ejemplo, intercambiadores de iones, tales como intercambiadores de cationes, por ejemplo, en la forma de H⁺, dependiendo de la naturaleza de la reacción y/o de los reactivos, a temperatura reducida, normal o elevada, por ejemplo, en un intervalo de temperaturas de aproximadamente -100 °C a aproximadamente 190 °C, que incluye, por ejemplo, de aproximadamente -80 °C a aproximadamente 150 °C, por ejemplo, de -80 a -60 °C, a temperatura ambiente, a una temperatura de -20 a 40 °C o a temperatura de reflujo, a presión atmosférica o en un recipiente cerrado, cuando corresponda bajo presión y/o en atmósfera inerte, por ejemplo, en atmósfera de argón o nitrógeno.

En todas las etapas de las reacciones, las mezclas de isómeros que se forman se pueden separar en los isómeros individuales, por ejemplo, diastereoisómeros o enantiómeros, o en cualesquiera mezclas deseadas de isómeros, por ejemplo, racematos o mezclas de diastereoisómeros, por ejemplo, análogamente a los métodos descritos en "Pasos adicionales del proceso".

Los disolventes entre los cuales se pueden elegir los disolventes que son adecuados para cualquier reacción particular incluyen los mencionados específicamente o, por ejemplo, agua, ésteres tales como alcanos inferiores de alquilos inferiores, por ejemplo, acetato de etilo, éteres tales como éteres alifáticos, por ejemplo, éter dietílico, o éteres cíclicos, por ejemplo, tetrahidrofurano o dioxano, hidrocarburos líquidos aromáticos tales como benceno o tolueno, alcoholes tales como metanol, etanol o 1- o 2-propanol, nitrilos tales como acetonitrilo, hidrocarburos halogenados tales como cloruro de metileno o cloroformo, amidas ácidas tales como dimetilformamida o dimetilacetamida, bases tales como bases heterocíclicas nitrogenadas, por ejemplo, piridina o *N*-metilpirrolidin-2-ona, anhídridos de ácidos carboxílicos tales como anhídridos de ácidos alcanos inferiores, por ejemplo, anhídrido acético, hidrocarburos cíclicos, lineales o ramificados tales como ciclohexano, hexano o isopentano, metilciclohexano o mezclas de estos disolventes, por ejemplo, soluciones acuosas, a menos que se indique lo contrario en la descripción de los procesos. Dichas mezclas de disolventes también se pueden utilizar en el procesamiento, por ejemplo, mediante cromatografía o partición. Los compuestos de la presente invención, incluidas sus sales, también se pueden obtener en forma de hidratos, o sus cristales pueden, por ejemplo, incluir el disolvente utilizado para la cristalización. Pueden estar presentes diferentes formas cristalinas.

La invención se refiere también a aquellas formas del proceso en las cuales se utiliza como material de partida un compuesto que se puede obtener como intermedio en cualquier etapa del proceso y se llevan a cabo los pasos restantes del proceso, o en las cuales un material de partida se forma en las condiciones de reacción o se utiliza en forma de derivado, por ejemplo, en una forma protegida o en forma de una sal, o un compuesto que se puede obtener mediante el proceso de acuerdo con la invención se produce en las condiciones del proceso y se procesa posteriormente *in situ*.

Todos los materiales de partida, bloques estructurales, reactivos, ácidos, bases, agentes deshidratantes, disolventes y catalizadores utilizados para sintetizar los compuestos de la presente invención se pueden adquirir de proveedores comerciales o se pueden producir mediante métodos de síntesis orgánica conocidos por el experto en la técnica (Houben-Weyl 4.^a Ed. 1952, *Methods of Organic Synthesis*, Thieme, Volumen 21).

La expresión «un isómero óptico» o «un estereoisómero» se refiere a cualquiera de las diversas configuraciones estereoisoméricas que pueden existir para un compuesto determinado de la presente invención e incluye los isómeros geométricos. Se sobreentiende que un sustituyente puede estar unido a un centro quiral de un átomo de carbono. El término «quiral» se refiere a moléculas que tienen la propiedad de no superponerse con su imagen especular, mientras que el término «aquiral» se refiere a moléculas que se pueden superponer con su imagen especular. Por lo tanto, la invención incluye enantiómeros, diastereómeros o racematos del compuesto. Los «enantiómeros» son un par de estereoisómeros cuyas imágenes especulares no se pueden superponer entre sí. Una mezcla 1:1 de un par de enantiómeros es una mezcla «racémica». El término se utiliza para designar una mezcla racémica cuando sea apropiado. Los «diastereoisómeros» son estereoisómeros que tienen al menos dos átomos asimétricos, pero que no son imágenes especulares entre sí. La estereoquímica absoluta se especifica de acuerdo con el sistema *R-S* de Cahn-Ingold-Prelog. Cuando un compuesto es un enantiómero puro, la estereoquímica en cada carbono quiral puede especificarse mediante *R* o *S*. Los compuestos resueltos, cuya configuración absoluta es desconocida, pueden designarse (+) o (-) dependiendo de la dirección (dextrógira o levógira) en la que hacen girar la luz polarizada del plano en la longitud de onda de la línea D del sodio. Ciertos compuestos descritos en la presente contienen uno o más centros o ejes asimétricos y, por tanto, pueden dar lugar a enantiómeros, diastereómeros y otras formas estereoisoméricas que pueden definirse, en términos de su estereoquímica absoluta, como (*R*)- o (*S*)-.

Dependiendo de la elección de los materiales de partida y los procedimientos, los compuestos se pueden encontrar presentes en forma de uno de los posibles isómeros o como mezclas de estos, por ejemplo, como isómeros ópticos puros, o como mezclas de isómeros tales como racematos y mezclas de diastereómeros, dependiendo del número de átomos de carbono asimétricos. Se pretende que la presente invención incluya todos estos posibles estereoisómeros, con inclusión de las mezclas racémicas, mezclas diastereoméricas y formas ópticamente puras. Los isómeros ópticamente activos (*R*)- y (*S*)- se pueden preparar utilizando sintonos quirales o reactivos quirales, o se pueden resolver utilizando técnicas convencionales. Si el compuesto contiene un doble enlace, el sustituyente puede tener la configuración *E* o *Z*. Si el compuesto contiene un cicloalquilo disustituido, el sustituyente del cicloalquilo puede tener una configuración *cis* o *trans*. También se pretende que todas las formas tautoméricas estén incluidas.

Cualesquiera mezclas resultantes de isómeros se pueden separar, basándose en las diferencias fisicoquímicas de los constituyentes, en los racematos, diastereómeros, isómeros geométricos u ópticos puros o sustancialmente puros, por ejemplo, mediante cromatografía y/o cristalización fraccionada.

Cualesquiera racematos resultantes de productos finales o intermedios se pueden resolver en los enantiómeros ópticos mediante métodos conocidos, por ejemplo, mediante la separación de las sales diastereoméricas de estos, obtenidas con una base o ácido ópticamente activo, y la liberación del compuesto ácido o básico ópticamente activo. En particular, se puede emplear de este modo un resto básico para resolver los compuestos de la presente invención en sus enantiómeros ópticos, por ejemplo, mediante la cristalización fraccionada de una sal formada con un ácido ópticamente activo, por ejemplo, ácido tartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido diacetiltartárico, ácido di-*O*,*O'*-*p*-toluoltartárico, ácido mandélico, ácido málico o ácido canfor-10-sulfónico. Los productos racémicos también se pueden resolver mediante cromatografía quiral, por ejemplo, cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) utilizando un adsorbente quiral.

Además, los compuestos de la presente invención, incluidas sus sales, también se pueden obtener en forma de sus hidratos o pueden incluir otros disolventes utilizados para su cristalización. Los compuestos de la presente invención pueden formar solvatos de forma inherente o intencional con disolventes farmacéuticamente aceptables (que incluyen agua); por lo tanto, se pretende que la invención englobe tanto formas solvatadas como no solvatadas. El término «solvato» se refiere a un complejo molecular de un compuesto de la presente invención (incluidas las sales farmacéuticamente aceptables de este) con una o más moléculas de disolvente. Tales moléculas de disolvente son aquellas utilizadas comúnmente en el campo farmacéutico, que se sabe que son inocuas para el receptor, por ejemplo, agua, etanol y similares. El término «hidrato» se refiere al complejo en el que la molécula de disolvente es agua.

Los compuestos de la presente invención, incluidas sus sales, hidratos y solvatos, pueden formar polimorfos de forma inherente o intencional.

Tal como se utilizan en la presente, los términos «sal» o «sales» se refieren a una sal de adición de ácido o de adición de base de un compuesto de la invención. Las «sales» incluyen, en particular, «sales farmacéuticamente aceptables». La expresión «sales farmacéuticamente aceptables» se refiere a sales que conservan la efectividad biológica y las propiedades de los compuestos de esta invención y que habitualmente no son indeseadas desde un punto de vista biológico o de otra forma. En muchos casos, los compuestos de la presente invención son capaces de formar sales de ácidos y/o bases en virtud de la presencia de grupos amino y/o carboxilo o grupos similares a estos.

Se pueden formar sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables con ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos, por ejemplo, sales de acetato, aspartato, benzoato, besilato, bromuro/bromhidrato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, canforsulfonato, cloruro/clorhidrato, clorotefilonato, citrato, etandisulfonato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hipurato, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, laurilsulfato, malato, maleato, malonato, mandelato, mesilato, metilsulfato, naftoato, napsilato, nicotinato, nitrato, octadecanoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/hidrogenofosfato/dihidrogenofosfato, poligalacturonato, propionato, estearato, succinato, sulfosalicilato, tartrato, tosilato y trifluoroacetato.

Los ácidos inorgánicos a partir de los cuales se pueden obtener sales incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares.

Los ácidos orgánicos a partir de los cuales se pueden obtener sales incluyen, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido sulfosalicílico y similares. Se pueden formar sales de adición de base farmacéuticamente aceptables con bases inorgánicas y orgánicas.

Las bases inorgánicas a partir de las cuales se pueden obtener sales incluyen, por ejemplo, sales de amonio y metales de las columnas I a XII de la tabla periódica. En determinadas realizaciones, las sales se obtienen a partir de sodio, potasio, amonio, calcio, magnesio, hierro, plata, zinc y cobre; algunas sales particularmente adecuadas incluyen sales de amonio, potasio, sodio, calcio y magnesio.

Las bases orgánicas a partir de las cuales se pueden obtener sales incluyen, por ejemplo, aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas que incluyen aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas, resinas de intercambio iónico básicas, y similares. Ciertas aminas orgánicas incluyen isopropilamina, benzatina, colinato, dietanolamina, dietilamina, lisina, meglumina, piperazina y trometamina.

Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención se pueden sintetizar a partir de un resto básico o ácido, mediante métodos químicos convencionales. Generalmente, este tipo de sales se pueden preparar haciendo reaccionar formas de ácido libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base apropiada (tal como hidróxido, carbonato, bicarbonato de Na, Ca, Mg o K o similares), o haciendo reaccionar formas de base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica del ácido apropiado. Las reacciones de este tipo normalmente se llevan a cabo en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de los dos. Generalmente, cuando sea posible, es deseable el uso de medios no acuosos tales como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. Se pueden encontrar listas de sales adecuadas adicionales, por ejemplo, en "Remington's Pharmaceutical Sciences", 20.^a ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985); y en "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" de Stahl y Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, 2002).

También se pretende que cualquier fórmula proporcionada en la presente represente formas no marcadas, así como formas marcadas isotópicamente de los compuestos de la presente invención. Los compuestos marcados isotópicamente tienen estructuras representadas por las fórmulas proporcionadas en la presente, salvo que uno o más átomos se reemplazan por un átomo que tiene una masa atómica o un número másico seleccionado. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como ²H, ³H, ¹¹C, ¹³C, ¹⁴C, ¹⁵N, ¹⁸F, ³¹P, ³²P, ³⁵S, ³⁶Cl, ¹²⁵I, respectivamente. La invención incluye varios compuestos marcados isotópicamente de la presente invención, por ejemplo, aquellos en los que están presentes isótopos radiactivos, tales como ³H y ¹⁴C, o aquellos en los que están presentes isótopos no radiactivos, tales como ²H y ¹³C. Tales compuestos marcados isotópicamente son útiles en estudios metabólicos (con ¹⁴C), estudios de la cinética de reacción (con, por ejemplo, ²H o ³H), técnicas de detección o de obtención de imágenes, tales como la tomografía por emisión de positrones (PET) o la tomografía computarizada de emisión monofotónica (SPECT), que incluyen ensayos de distribución tisular de fármacos o sustratos, o en el tratamiento radiactivo de pacientes. En particular, puede ser especialmente deseable un compuesto de la presente invención marcado con ¹⁸F para estudios de PET o SPECT. Generalmente se pueden preparar compuestos marcados isotópicamente de la presente invención mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o mediante procesos análogos a los descritos en los Ejemplos y Preparaciones adjuntos utilizando un reactivo marcado isotópicamente apropiado en lugar del reactivo no marcado empleado previamente.

Además, la sustitución con isótopos más pesados, en particular deuterio (es decir, ²H o D), puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas como resultado de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, una mayor semivida *in vivo* o requisitos de dosificación reducida o una mejora en el índice terapéutico. Se sobreentiende que el deuterio en este

contexto se considera como un sustituyente de un compuesto de la presente invención. La concentración de un isótopo más pesado de este tipo, específicamente deuterio, se puede definir con el factor de enriquecimiento isotópico. El término «factor de enriquecimiento isotópico», tal como se utiliza en la presente, se refiere a la relación entre la abundancia isotópica y la abundancia natural de un isótopo específico. Si un sustituyente en un compuesto de esta invención se denomina deuterio, dicho compuesto tendrá un factor de enriquecimiento isotópico para cada átomo de deuterio designado de al menos 3500 (52,5% de incorporación de deuterio en cada átomo de deuterio designado), al menos 4000 (60% de incorporación de deuterio), al menos 4500 (67,5% de incorporación de deuterio), al menos 5000 (75% de incorporación de deuterio), al menos 5500 (82,5% de incorporación de deuterio), al menos 6000 (90% de incorporación de deuterio), al menos 6333,3 (95% de incorporación de deuterio), al menos 6466,7 (97% de incorporación de deuterio), al menos 6600 (99% de incorporación de deuterio) o al menos 6633,3 (99,5% de incorporación de deuterio).

Los solvatos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la invención incluyen aquellos en los que el disolvente de cristalización puede estar sustituido con isótopos, p. ej., D₂O, d₆-acetona, d₆-DMSO.

Los compuestos de la presente invención que contienen grupos capaces de actuar como dadores y/o aceptores para puentes de hidrógeno pueden ser capaces de formar cocristales con formadores de cocristales adecuados. Esos cocristales se pueden preparar a partir de compuestos de la presente invención mediante procedimientos conocidos de formación de cocristales. Dichos procedimientos incluyen moler, calentar, cosublimar, cofundir o poner en contacto en solución, compuestos de la presente invención con el formador de cocristales en condiciones de cristalización y aislar los cocristales formados de esa manera. Los formadores de cocristales adecuados incluyen los descritos en el documento WO 2004/078163. Por consiguiente, la invención proporciona además cocristales que contienen un compuesto de la presente invención.

Los compuestos de la presente invención son inhibidores potentes de la isoforma gamma de las PI 3-quinasas. Esto se muestra en el ensayo E de la Tabla 4. Además y de forma importante, los compuestos de la presente invención son selectivos para la isoforma gamma de las PI 3-quinasas respecto a las otras isoformas alfa, beta y delta de las PI 3-quinasas de clase 1, lo cual se muestra en los ensayos A, B y F de la Tabla 4, y respecto a las cinasas de lípidos relacionadas Vps34 y la PI 4-quinasa beta, lo cual se muestra en los ensayos C y D de la Tabla 4, y también respecto a las cinasas de proteínas relacionadas con las PI 3-quinasas tales como mTOR (ensayo G de la Tabla 4). Se prefiere la selectividad por la isoforma gamma de las PI 3-quinasas con el fin de evitar posibles efectos secundarios no deseados cuando se trata a los pacientes. En particular, se prefiere la selectividad por la isoforma gamma de las PI 3-quinasas respecto a la isoforma alfa de las PI 3-quinasas ya que la isoforma alfa de las PI 3-quinasas se expresa ampliamente en el cuerpo y se ha demostrado que es importante en la señalización de los receptores de insulina.

La enzima diana de los compuestos de la presente invención, es decir, la isoforma gamma de las PI 3-quinasas, es una diana intracelular. Por lo tanto, se prefieren los compuestos de la presente invención que conservan su actividad en un entorno celular. Los compuestos de la presente invención han sido evaluados, por lo tanto, en ensayos celulares (remítase a los ensayos H1, H2, I1, I2, J1, J2, K1 y K2 de la Tabla 5). En los ensayos K1 y K2, los compuestos se evaluaron para determinar su capacidad a la hora de inhibir la producción de AKT (quinasa de proteínas B) fosforilada generada en un proceso dependiente de la isoforma gamma de las PI 3-quinasas en una línea celular humana U937. La actividad de un compuesto particular en un ensayo celular depende de diferentes factores tales como la potencia de ese compuesto en la diana (remítase a la Tabla 4), la solubilidad del compuesto, el LogP y la permeabilidad. Por lo tanto, una actividad celular satisfactoria de los compuestos de la presente invención es el resultado de la combinación de características estructurales que conducen a un equilibrio global satisfactorio de las propiedades moleculares. En general, los compuestos preferidos de la presente invención presentan una potencia elevada en la diana (remítase a la Tabla 4) y muestran una actividad satisfactoria en los ensayos celulares (Tabla 5).

Con el fin de inhibir de forma eficaz la diana, que es la isoforma gamma de las PI 3- cinasas (presente en los leucocitos), en un sistema *in vivo*, un compuesto farmacológico deberá presentar preferentemente una actividad suficiente en sangre entera. Por lo tanto, los compuestos de la presente invención han sido evaluados para determinar su capacidad a la hora de inhibir el cambio de forma de los neutrófilos como respuesta al factor quimiotáctico interleucina-8 (IL-8), que es un evento dependiente de la isoforma gamma de las PI 3-quinasas en sangre entera humana (ensayo L de la Tabla 5). La actividad en sangre entera es dependiente de factores adicionales tales como la unión de proteínas en plasma y la estabilidad en plasma de un compuesto particular. Por lo tanto, los compuestos de la presente invención tienen, además de potencia en la diana, que es la isoforma gamma de las PI 3-quinasas (Tabla 4), y suficiente potencia celular (Table 5), también suficiente actividad en sangre entera humana según se evaluó en el ensayo L. Más preferentemente, los compuestos de la presente invención tienen valores de CI₅₀ < 1 μM en este ensayo de sangre entera humana.

Además de la potencia en la diana (ensayo E de la Tabla 4), selectividad (ensayos A, B, C, D, F y G de la Tabla 4), actividad en ensayos celulares (ensayos H1, H2, I1, I2, J1, J2, K1 y K2 de la Tabla 5) y ensayo en sangre entera humana (ensayo L de la Tabla 5), se requiere el mantenimiento de suficiente concentración del fármaco *in vivo* después de la administración oral para inhibir la diana. Tales propiedades farmacocinéticas dependen de varios factores tales como LogP, permeabilidad, solubilidad acuosa y estabilidad frente al metabolismo oxidativo. Los compuestos de la presente invención han sido evaluados para determinar su estabilidad frente al metabolismo oxidativo utilizando un ensayo de estabilidad microsomal *in vitro* (ensayo M de la Tabla 5). Los compuestos preferidos de la presente invención muestran

suficiente estabilidad en este ensayo microsomal en el hígado. Además, los compuestos preferidos de la presente invención también muestran suficiente solubilidad acuosa.

5 Por lo tanto, los compuestos de la presente invención pueden ser útiles en el tratamiento de afecciones que están mediadas por la activación de la isoforma gamma de las PI 3-quinasas, en particular afecciones alérgicas o inflamatorias.

10 Los compuestos de la presente invención son útiles en el tratamiento de enfermedades inflamatorias u obstructivas de las vías respiratorias, y dan como resultado, por ejemplo, la reducción de los daños provocados en los tejidos, la inflamación de las vías respiratorias, la hiperreactividad bronquial, la remodelación o evolución de la enfermedad. Las enfermedades inflamatorias u obstructivas de las vías respiratorias para las cuales se puede aplicar la presente invención incluyen el asma de cualquier tipo o génesis, que incluye tanto el asma intrínseca (no alérgica) como el asma extrínseca (alérgica), asma leve, asma moderada, asma grave, asma bronquítica, asma inducida por el ejercicio, asma ocupacional y asma inducida tras una infección bacteriana. Se debe sobreentender que el tratamiento del asma también engloba el tratamiento de sujetos, por ejemplo, de edad inferior a 4 o 5 años, que exhiben síntomas de sibilancia y a los cuales se les ha diagnosticado o se les puede diagnosticar como «niños con sibilancia», una categoría de pacientes establecida de gran preocupación médica y que a menudo se identifica ahora como pacientes asmáticos incipientes o de fase inicial (a efectos prácticos, se hace referencia a esta afección asmática particular como «síndrome del niño con sibilancia»).

20 La eficacia profiláctica en el tratamiento del asma se pondrá de manifiesto por una menor frecuencia o gravedad del ataque sintomático, por ejemplo, del ataque broncoconstrictor o asmático agudo, una mejora en la función pulmonar o una mejora en la hiperreactividad de las vías respiratorias. Se puede poner de manifiesto además por un menor requerimiento de otra terapia sintomática, es decir, terapia para o dirigida a restringir o detener el ataque sintomático cuando se manifiesta, por ejemplo, antiinflamatoria (por ejemplo, corticosteroide) o broncodilatadora. El beneficio profiláctico en el asma puede ser evidente, en particular, en sujetos propensos a padecer «recaidas matutinas» («*morning dipping*»). Las «recaidas matutinas» son un síndrome asmático reconocido, habitual para un porcentaje sustancial de asmáticos y que se caracteriza por un ataque de asma, por ejemplo, entre las horas de aproximadamente 4 a 6 de la mañana, es decir, en un momento por lo general sustancialmente distante de cualquier terapia del asma sintomática administrada previamente.

30 Otras enfermedades inflamatorias u obstructivas de las vías respiratorias y afecciones para las cuales se puede aplicar la presente invención incluyen la lesión pulmonar aguda (ALI, por sus siglas en inglés), el síndrome de insuficiencia respiratoria aguda/de adultos (ARDS, por sus siglas en inglés), la enfermedad obstructiva crónica pulmonar, de las vías respiratorias o del pulmón (COPD, COAD o COLD, por sus siglas en inglés), que incluye bronquitis crónica o disnea asociada con esta, enfisema, así como también exacerbación de la hiperreactividad de las vías respiratorias como consecuencia de otra terapia farmacológica, en particular otra terapia farmacológica inhalada. La invención también se puede aplicar al tratamiento de la bronquitis de cualquier tipo o génesis, que incluye, por ejemplo, bronquitis aguda, araquídica, catarral, crúpica, crónica o fitinoide. Otras enfermedades inflamatorias u obstructivas de las vías respiratorias para las cuales se puede aplicar la presente invención incluyen neumoconiosis (una enfermedad inflamatoria, habitualmente ocupacional, de los pulmones, frecuentemente acompañada de obstrucción de las vías respiratorias, ya sea crónica o aguda, y ocasionada por la inhalación repetida de polvos) de cualquier tipo o génesis, que incluye, por ejemplo, aluminosis, antracosis, asbestosis, calicosis, ptilosis, siderosis, silicosis, tabacosis y bisinosis.

45 Respecto a su actividad antiinflamatoria, en particular en relación con la inhibición de la activación de eosinófilos, los compuestos de la presente invención también son útiles en el tratamiento de trastornos relacionados con los eosinófilos, por ejemplo, eosinofilia, en particular trastornos de las vías respiratorias relacionados con los eosinófilos (por ejemplo, que implican una infiltración eosinofílica mórbida de los tejidos pulmonares) que incluyen hipereosinofilia que afecta a las vías respiratorias y/o los pulmones así como también, por ejemplo, trastornos de las vías respiratorias relacionados con los eosinófilos como consecuencia de o concomitantes al síndrome de Löffler, neumonía eosinofílica, infestación parasítica (en particular metazoaria) (incluida la eosinofilia tropical), aspergilosis broncopulmonar, poliarteritis nodosa (incluido el síndrome de Churg-Strauss), granuloma eosinofílico y trastornos relacionados con los eosinófilos que afectan a las vías respiratorias ocasionados por una reacción al fármaco.

50 Los compuestos de la presente invención también son útiles en el tratamiento de afecciones inflamatorias o alérgicas de la piel, por ejemplo, psoriasis, dermatitis de contacto, dermatitis atópica, alopecia areata, eritema multiforme, dermatitis herpetiforme, escleroderma, vitíligo, angeítis por hipersensibilidad, urticaria, penfigoide ampolloso, lupus eritematoso, pénfigo, epidermólisis ampollosa adquirida y otras afecciones inflamatorias o alérgicas de la piel.

60 Los compuestos de la presente invención también se pueden utilizar para el tratamiento de otras enfermedades o afecciones, en particular enfermedades o afecciones que tienen un componente inflamatorio, por ejemplo, el tratamiento de enfermedades y afecciones oculares tales como conjuntivitis, queratoconjuntivitis seca y conjuntivitis vernal, enfermedades que afectan a la nariz, incluida la rinitis alérgica, y enfermedades inflamatorias en las que participan reacciones autoinmunitarias o que tienen un componente o etiología autoinmunitaria, incluidos los trastornos hematológicos autoinmunitarios (por ejemplo, anemia hemolítica, anemia aplásica, anemia pura de glóbulos rojos y trombocitopenia idiopática), lupus eritematoso sistémico, policondritis, escleroderma, granulomatosis de Wegener, dermatomitos, hepatitis activa crónica, miastenia grave, síndrome de Steven-Johnson, celiacía idiopática, enfermedad

5 intestinal inflamatoria autoinmunitaria (por ejemplo, colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn), oftalmopatía endocrina, enfermedad de Grave, sarcoidosis, alveolitis, alveolitis alérgica crónica, esclerosis múltiple, leishmaniasis, cirrosis biliar primaria, uveítis (anterior y posterior), queratoconjuntivitis seca y queratoconjuntivitis vernal, fibrosis pulmonar intersticial, artritis psoriásica y glomerulonefritis (con y sin síndrome nefrótico, por ejemplo, incluido el síndrome nefrótico idiopático o la nefropatía de cambios mínimos).

10 Otras enfermedades o afecciones que se pueden tratar con los compuestos de la presente invención incluyen trombosis, hipertensión, isquemia cardíaca y pancreatitis (artículo de revisión de *Nature*, noviembre de 2006, Vol. 5), el tratamiento de la anemia, incluida la anemia hemolítica, anemia aplásica y anemia pura de glóbulos rojos (WO 2006/040318), choque séptico, artritis reumatoide, osteoartritis, enfermedades proliferativas tales como cáncer, aterosclerosis, rechazo de aloinjerto tras un trasplante, accidente cerebrovascular, obesidad, reestenosis, diabetes, por ejemplo, diabetes mellitus de tipo I (diabetes juvenil) y diabetes mellitus de tipo II, enfermedades con diarrea, lesiones relacionadas con reperusión/isquemia, retinopatía tal como retinopatía diabética o retinopatía inducida por oxígeno hiperbárico y afecciones caracterizadas por una presión intraocular elevada o una secreción de humor acuoso ocular tales como glaucoma.

15 Los agentes de la presente invención pueden ser útiles en el tratamiento o la prevención de un fallo cardíaco tal como un fallo cardíaco congestivo (agudo y crónico), disfunción del ventrículo izquierdo que incluye contractilidad cardíaca deficiente, cardiomiopatía hipertrófica, miopatía cardíaca diabética y otros tipos de remodelación y disfunción cardíaca perjudicial.

20 Los compuestos de la presente invención también puede ser útiles en el tratamiento de trastornos viscerales, enfermedad intestinal inflamatoria, trastorno intestinal inflamatorio, cistitis, por ejemplo, cistitis intersticial e incontinencia urinaria que incluye hiperreflexia del detrusor de la vejiga e hipersensibilidad de la vejiga.

25 La eficacia de un agente de la invención a la hora de inhibir afecciones inflamatorias, por ejemplo, en enfermedades inflamatorias de las vías respiratorias, se puede demostrar en un modelo con animales, por ejemplo, un modelo en ratón o rata, de inflamación de las vías respiratorias u otras afecciones inflamatorias, por ejemplo, como se describe en Szarka *et al.*, *J. Immunol. Methods* (1997) 202:49-57; Renzi *et al.*, *Am. Rev. Respir. Dis.* (1993) 148:932-939; Tsuyuki *et al.*, *J. Clin. Invest.* (1995) 96:2924-2931; y Cernadas *et al.* (1999) *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 20:1-8.

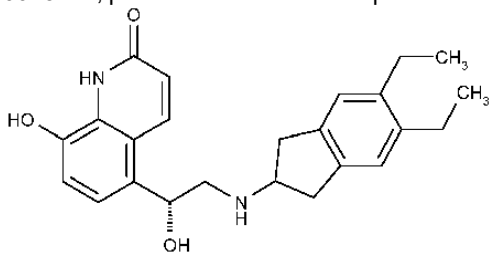
30 Los compuestos de la presente invención también son útiles como agentes coterapéuticos para su uso combinado con otras sustancias farmacológicas tales como sustancias farmacológicas antiinflamatorias, broncodilatadoras o antihistamínicas, en particular en el tratamiento de enfermedades obstructivas o inflamatorias de las vías respiratorias tales como las mencionadas anteriormente en la presente, por ejemplo, como potenciadores de la actividad terapéutica de tales fármacos o como medios para reducir la dosis requerida o los posibles efectos secundarios de tales fármacos. Un agente de la invención se puede mezclar con la otra sustancia farmacológica en una composición farmacéutica fija o se puede administrar por separado, antes, de forma simultánea con o después de la otra sustancia farmacológica. Por consiguiente, la invención incluye una combinación de un agente de la invención tal como se ha descrito anteriormente en la presente con una sustancia farmacológica antiinflamatoria, broncodilatadora o antihistamínica, estando dicho agente de la invención y dicha sustancia farmacológica en la misma composición farmacéutica o en una composición farmacéutica diferente.

45 Los compuestos de la presente invención también son útiles como agentes coterapéuticos para su uso combinado con inhibidores de PI 3-cinasas delta, por ejemplo, en asma alérgica o en enfermedades inflamatorias inmunomediadas tales como artritis reumatoide o esclerosis múltiple. Un efecto de este tipo se podría conseguir potencialmente a través de la coadministración de un inhibidor selectivo de la isoforma gamma de las PI 3-cinasas con un inhibidor selectivo de la isoforma delta de las PI 3-cinasas.

50 Las combinaciones útiles de inhibidores de PI 3-cinasas con fármacos antiinflamatorios son aquellas con antagonistas de receptores de quimiocinas, por ejemplo, CCR-1, CCR-2, CCR-3, CCR-4, CCR-5, CCR-6, CCR-7, CCR-8, CCR-9 y CCR10, CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4, CXCR5, en particular antagonistas de CCR-5 tales como los antagonistas de Schering-Plough SC-351125, SCH-55700 y SCH-D; antagonistas de Takeda tales como cloruro de *N*-[[4-[[[6,7-dihidro-2-(4-metilfenil)-5*H*-benzociclohepten-8-il]carbonil]amino]fenil]metil]tetrahydro-*N,N*-dimetil-2*H*-pyran-4-aminio (TAK-770); y los antagonistas de CCR-5 descritos en USP6 166 037 (en particular las reivindicaciones 18 y 19), WO 00/66558 (en particular la reivindicación 8), WO 00/66559 (en particular la reivindicación 9), WO 04/018425 y WO 04/026873.

60 Los fármacos antiinflamatorios adecuados incluyen esteroides, en particular glucocorticosteroides tales como budesonida, dipropionato de beclometasona, propionato de fluticasona, ciclesonida o furoato de mometasona, o los esteroides descritos en WO 02/88167, WO 02/12266, WO 02/100879, WO 02/00679 (especialmente los de los Ejemplos 3, 11, 14, 17, 19, 26, 34, 37, 39, 51, 60, 67, 72, 73, 90, 99 y 101), WO 03/35668, WO 03/48181, WO 03/62259, WO 03/64445, WO 03/72592, WO 04/39827 y WO 04/66920; agonistas de receptores de glucocorticoides no esteroideos tales como los descritos en DE 10261874, WO 00/00531, WO 02/10143, WO 03/82280, WO 03/82787, WO 03/86294, WO 03/104195, WO 03/101932, WO 04/05229, WO 04/18429, WO 04/19935 y WO 04/26248; antagonistas de LTD4 tales como montelukast y zafirlukast; inhibidores de PDE4 tales como cilomilast (Ariflo® GlaxoSmithKline), Roflumilast (Byk Gulden), V-11294A (Napp), BAY19-8004 (Bayer), SCH-351591 (Schering-Plough), Arofilina (Almirall Prodesfarma),

PD189659/PD168787 (Parke-Davis), AWD-12-281 (Asta Medica), CDC-801 (Celgene), SelCID(TM) CC-10004 (Celgene), VM554/UM565 (Vernalis), T-440 (Tanabe), KW-4490 (Kyowa Hakko Kogyo) y los descritos en WO 92/19594, WO 93/19749, WO 93/19750, WO 93/19751, WO 98/18796, WO 99/16766, WO 01/13953, WO 03/104204, WO 03/104205, WO 03/39544, WO 04/000814, WO 04/000839, WO 04/005258, WO 04/018450, WO 04/018451, WO 04/018457, WO 04/018465, WO 04/018431, WO 04/018449, WO 04/018450, WO 04/018451, WO 04/018457, WO 04/018465, WO 04/019944, WO 04/019945, WO 04/045607 y WO 04/037805; antagonistas de receptores A2B de adenosina tales como los descritos en WO 02/42298; y agonistas de receptores adrenérgicos beta-2 tales como albuterol (salbutamol), metaproterenol, terbutalina, salmeterol fenoterol, procaterol y especialmente formoterol, carmoterol y sales farmacéuticamente aceptables de estos, y los compuestos (en forma libre o de sal o solvato) de fórmula (I) de WO 0075114, preferentemente los compuestos de los Ejemplos de este documento, especialmente un compuesto de fórmula:



que se corresponde con el indacaterol y sales farmacéuticamente aceptables de este, así como los compuestos (en forma libre o de sal o solvato) de fórmula (I) de WO 04/16601, y también los compuestos de EP 1440966, JP 05025045, WO 93/18007, WO 99/64035, USP 2002/0055651, WO 01/42193, WO 01/83462, WO 02/66422, WO 02/70490, WO 02/76933, WO 03/24439, WO 03/42160, WO 03/42164, WO 03/72539, WO 03/91204, WO 03/99764, WO 04/16578, WO 04/22547, WO 04/32921, WO 04/33412, WO 04/37768, WO 04/37773, WO 04/37807, WO 04/39762, WO 04/39766, WO 04/45618, WO 04/46083, WO 04/80964, WO 04/108765 y WO 04/108676.

Los fármacos broncodilatadores adecuados incluyen agentes anticolinérgicos o antimuscarínicos, en particular, bromuro de ipratropio, bromuro de oxitropio, sales de tiotropio y CHF 4226 (Chiesi), y glicopirrolato, así como también los descritos en EP 424021, USP 3 714 357, USP 5 171 744, WO 01/04118, WO 02/00652, WO 02/51841, WO 02/53564, WO 03/00840, WO 03/33495, WO 03/53966, WO 03/87094, WO 04/018422 y WO 04/05285.

Los fármacos antiinflamatorios y broncodilatadores duales adecuados incluyen un agonista de receptores adrenérgicos beta-2/antagonistas muscarínicos duales tales como los descritos en USP 2004/0167167, WO 04/74246 y WO 04/74812.

Las sustancias farmacológicas antihistamínicas adecuadas incluyen clorhidrato de cetirizina, acetaminofeno, fumarato de clemastina, prometazina, loratadina, desloratadina, clorhidrato de fexofenadina y difenhidramina, activastina, astemizol, azelastina, ebastina, epinastina, mizolastina y tefenadina, así como también las descritas en JP 2004107299, WO 03/099807 y WO 04/026841.

Los inhibidores de PI 3-quinasas, por ejemplo, los compuestos de la invención, se pueden combinar con un bloqueador de receptores de angiotensina, por ejemplo, valsartán (un bloqueador de receptores de angiotensina) y conseguir un efecto terapéutico mayor que con la administración de valsartán por sí solo. El régimen combinado también reduce sorprendentemente la velocidad de la evolución de los daños en los órganos finales cardíacos, renales y cerebrales. La combinación genera efectos antihipertensivos mejorados (ya sea para casos malignos, esenciales, renovasculares, diabéticos, sistólicos aislados u otro tipo secundario de hipertensión) y reduce la presión del pulso. La combinación también es eficaz a la hora de tratar arritmias supraventriculares y ventriculares, fibrilación atrial, palpitación atrial o remodelación vascular perjudicial. Adicionalmente, se puede demostrar que la combinación es beneficiosa en el tratamiento y la prevención de infarto de miocardio y sus secuelas, y es útil en el tratamiento de la aterosclerosis, angina (ya sea estable o inestable), insuficiencia renal (diabética y no diabética), enfermedad vascular periférica, disfunción cognitiva y accidente cerebrovascular. Además, la mejora en la función endotelial con la terapia combinada proporciona beneficios en enfermedades en las que se altera la función endotelial normal tales como el paro cardíaco, la angina de pecho y la diabetes. Además, la combinación se puede utilizar para el tratamiento o la prevención de hipertensión pulmonar primaria y secundaria, afecciones de insuficiencia renal tales como nefropatía diabética, glomerulonefritis, escleroderma, esclerosis glomerular, proteinuria de la enfermedad renal primaria y también hipertensión vascular renal, retinopatía diabética, la gestión de otros trastornos vasculares tales como migraña, enfermedad vascular periférica, enfermedad de Raynaud, hiperplasia luminal, disfunción cognitiva (tal como la enfermedad de Alzheimer), glaucoma y accidente cerebrovascular.

Los compuestos de la presente invención también puede ser útiles en el tratamiento de enfermedades o trastornos mediados por interacciones de linfocitos, por ejemplo, en un trasplante tal como el rechazo agudo o crónico de alo- o xenoinjertos de células, tejidos u órganos o una función del injerto retardada, enfermedad de injerto frente a huésped, enfermedades autoinmunitarias, por ejemplo, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, tiroides de Hashimoto, esclerosis múltiple, miastenia grave, diabetes de tipo I o II y los trastornos asociados con estas, vasculitis, anemia perniciosa, síndrome de Sjogren, uveítis, oftalmopatía de Graves, alopecia areata y otras, enfermedades inflamatorias opcionalmente con reacciones aberrantes subyacentes, por ejemplo, enfermedad intestinal inflamatoria, enfermedad de

Crohn o colitis ulcerosa, asma intrínseca, enfermedad inflamatoria del pulmón, enfermedad inflamatoria del hígado, enfermedad inflamatoria glomerular, aterosclerosis, osteoartritis y otras dermatitis eccematosas, dermatitis seborreica, manifestaciones cutáneas de trastornos mediados inmunológicamente, enfermedad inflamatoria ocular, miocarditis o hepatitis, isquemia intestinal, choque traumático, cáncer, por ejemplo, cáncer de mama, linfomas de linfocitos T o leucemias de linfocitos T, enfermedades infecciosas, por ejemplo, choque tóxico (por ejemplo, inducido por un superantígeno), choque séptico, síndrome de deficiencia respiratoria en adultos o infecciones víricas, por ejemplo, sida, hepatitis vírica, infección bacteriana crónica o demencia senil. Los ejemplos de trasplantes de células, tejidos u órganos sólidos incluyen, por ejemplo, islotes pancreáticos, células madre, médula ósea, tejido corneal, tejido neuronal, corazón, pulmón, corazón-pulmón combinados, riñón, hígado, intestino, páncreas, tráquea o esófago.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar junto con, por ejemplo, como un adyuvante de, otros fármacos, por ejemplo, agentes inmunosupresores o inmunomoduladores u otros agentes antiinflamatorios, por ejemplo, para el tratamiento o la prevención del rechazo crónico o agudo de alo- o xenoinjerto o trastornos inflamatorios o autoinmunitarios. Por ejemplo, los compuestos de fórmula I se pueden utilizar combinados con un inhibidor de calcineurina, por ejemplo, ciclosporina A o FK 506; un inhibidor de mTOR, por ejemplo, rapamicina, 40-O-(2-hidroxi)etil)rapamicina, CCI779, ABT578, AP23573, biolimus-7 o biolimus-9; una ascomicina con propiedades inmunosupresoras, por ejemplo, ABT-281 o ASM981; corticosteroides; ciclofosfamida; azatiopreno; metotrexato; leflunomida; mizoribina; ácido micofenólico o una de sus sales; micofenolato de mofetilo; 15-desoxiespergualina o un homólogo, análogo o derivado inmunosupresor de esta; un inhibidor de PKC, por ejemplo, como se describe en WO 02/38561 o WO 03/82859, por ejemplo, el compuesto del Ejemplo 56 o 70; un inhibidor de una cinasa JAK3, por ejemplo, *N*-bencil-3,4-dihidroxibencilidenocianoacetamida □-ciano-(3,4-dihidroxi)-]*N*-bencilcinamamida (Tirfostina AG 490), prodigiosina 25-C (PNU156804), [4-(4'-hidroxifenil)-amino-6,7-dimetoxiquinazolina] (WHI-P131), [4-(3'-bromo-4'-hidroxifenil)-amino-6,7-dimetoxiquinazolina] (WHI-P154), [4-(3',5'-dibromo-4'-hidroxifenil)amino-6,7-dimetoxiquinazolina] WHI-P97, KRX-211, 3-((3*R*,4*R*)-4-metil-3-[metil-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)amino]piperidin-1-il)-3-oxopropionitrilo, en forma libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, monocitrato (que también se denomina CP-690,550), o un compuesto tal como se describe en WO 04/052359 o WO 05/066156; un modulador o agonista de receptores de S1P, por ejemplo, FTY720 opcionalmente fosforilado o un análogo de este, por ejemplo, 2-amino-2-[4-(3-benciloxifenil)-2-clorofenil]etil-1,3-propanodiol opcionalmente fosforilado o el ácido 1-{4-[1-(4-ciclohexil-3-trifluorometilbenciloxiimino)etil]-2-etilbencil}azetidino-3-carboxílico o sus sales farmacéuticamente aceptables; anticuerpos monoclonales inmunosupresores, por ejemplo, anticuerpos monoclonales para receptores de leucocitos, por ejemplo, MHC, CD2, CD3, CD4, CD7, CD8, CD25, CD28, CD40, CD45, CD52, CD58, CD80, CD86 o sus ligandos; otros compuestos inmunomoduladores, por ejemplo, una molécula de unión recombinante con al menos una porción del dominio extracelular de CTLA4 o un mutante de esta, por ejemplo, al menos una porción extracelular de CTLA4 o un mutante de esta unido a una secuencia proteica que no sea de CTLA4, por ejemplo, CTLA4Ig (por ejemplo, que se denomina ATCC 68629) o un mutante de este, por ejemplo, LEA29Y; inhibidores de moléculas de adhesión, por ejemplo, antagonistas de LFA-1, antagonistas de ICAM-1 o -3, antagonistas de VCAM-4 o antagonistas de VLA-4.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar mediante cualquier vía adecuada, por ejemplo, por vía oral, por ejemplo, en forma de un comprimido o cápsula; por vía parenteral, por ejemplo, por vía intravenosa; mediante inhalación, por ejemplo, en el tratamiento de una enfermedad inflamatoria u obstructiva de las vías respiratorias; por vía intranasal, por ejemplo, en el tratamiento de rinitis alérgica; por vía tópica en la piel, por ejemplo, en el tratamiento de dermatitis atópica; o por vía rectal, por ejemplo, en el tratamiento de una enfermedad intestinal inflamatoria.

Por lo tanto, en un aspecto adicional, se proporciona un compuesto de la presente invención para su uso en terapia. En una realización adicional, la terapia se selecciona entre una enfermedad o trastorno que está mediado por la activación de la isoforma gamma de las PI 3-quinasas. En una realización adicional, la terapia se selecciona entre una enfermedad que se puede tratar inhibiendo la isoforma gamma de las PI 3-quinasas. En una realización adicional, la terapia se selecciona entre una enfermedad que se puede tratar inhibiendo la isoforma gamma de las PI 3-quinasas selectivamente respecto a la isoforma delta de las PI 3-quinasas.

La expresión «una cantidad terapéuticamente eficaz» de un compuesto de la presente invención se refiere a una cantidad del compuesto de la presente invención que provocará la respuesta biológica o médica de un sujeto, por ejemplo, la reducción o inhibición de una actividad enzimática o proteica, o mejorar los síntomas, aliviar afecciones, retrasar o demorar la progresión de la enfermedad o prevenir una enfermedad, etc. En una realización no limitante, la expresión «una cantidad terapéuticamente eficaz» se refiere a la cantidad del compuesto de la presente invención que, cuando se administra a un sujeto, es eficaz para (1) aliviar, inhibir, prevenir y/o mejorar al menos parcialmente una afección, o un trastorno o una enfermedad (i) mediada por la activación de una PI 3-cinasa, en particular la isoforma gamma, o (ii) asociada con la actividad de la isoforma gamma de una PI 3-cinasa o (iii) caracterizada por la actividad (normal o anómala) de la isoforma gama de una PI 3-cinasa; o (2) reducir o inhibir la actividad de la isoforma gama de una PI 3-cinasa. En otra realización no limitante, la expresión «una cantidad terapéuticamente eficaz» se refiere a la cantidad del compuesto de la presente invención que, cuando se administra a una célula o un tejido, o un material biológico no celular, o un medio, es eficaz para reducir o inhibir al menos parcialmente la actividad de la isoforma gamma de una PI 3-cinasa.

El término «sujeto», tal como se utiliza en la presente, se refiere a un animal. Habitualmente el animal es un mamífero. Un sujeto también se refiere a, por ejemplo, primates (por ejemplo, seres humanos, de sexo masculino o femenino), vacas,

ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones, peces, pájaros y similares. En ciertas realizaciones, el sujeto es un primate. En otras realizaciones más, el sujeto es un ser humano.

5 Tal como se utiliza en la presente, el término "inhibir", "inhibición" o "que inhibe" se refiere a la reducción o supresión de una afección, síntoma, o trastorno o enfermedad dada, o una disminución significativa en la actividad basal de una actividad o proceso biológico.

10 Tal como se utiliza en la presente, el término «tratar», «que trata» o «tratamiento» de cualquier enfermedad o trastorno se refiere, en una realización, a mejorar la enfermedad o trastorno (es decir, ralentizar o detener o reducir el desarrollo de la enfermedad o al menos uno de los síntomas clínicos de esta). En otra realización, «tratar», «que trata» o «tratamiento» se refiere a mitigar o mejorar al menos un parámetro físico que incluye los que pueden no ser perceptibles por el paciente. En otra realización más, «tratar», «que trata» o «tratamiento» se refiere a la modulación de la enfermedad o trastorno, ya sea físicamente, (por ejemplo, estabilización de un síntoma discernible), fisiológicamente, (por ejemplo, estabilización de un parámetro físico) o ambas. En otra realización más, «tratar», «que trata» o «tratamiento» se refiere a prevenir o retrasar la aparición o el desarrollo o avance de la enfermedad o trastorno.

15 Tal como se utiliza en la presente, un sujeto «necesita» un tratamiento si dicho sujeto se beneficiaría biológica, médicamente o en su calidad de vida de dicho tratamiento.

20 Todos los métodos descritos en la presente se pueden llevar a cabo en cualquier orden adecuado, a menos que se indique lo contrario en la presente o se contradiga claramente por el contexto. El uso de todos y cada uno de los ejemplos o el lenguaje ilustrativo (por ejemplo, «tal/es como») proporcionado en la presente tiene por objeto únicamente ilustrar mejor la invención y no supone ninguna limitación del alcance de la invención que por lo demás se reivindica.

25 Los compuestos de la presente invención pueden ser útiles como productos farmacéuticos y, por lo tanto, se formulan habitualmente en forma de una composición farmacéutica.

30 Por consiguiente, en otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención y un portador farmacéuticamente aceptable.

35 Tal como se utiliza en la presente, la expresión «portador farmacéuticamente aceptable» incluye todos y cada uno de los disolventes, medios de dispersión, recubrimientos, surfactantes, antioxidantes, conservantes (por ejemplo, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos), agentes isotónicos, agentes retardantes de la absorción, sales, conservantes, estabilizantes farmacológicos, aglutinantes, excipientes, agentes disgregantes, lubricantes, agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, colorantes y similares y combinaciones de estos, tal como serían conocidos por los expertos en la técnica (remítase, por ejemplo, a *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18.^a ed. Mack Printing Company, 1990, págs. 1289-1329). Salvo en lo que concierne a cualquier portador convencional que sea incompatible con el principio activo, se contempla su uso en las composiciones terapéuticas o farmacéuticas.

40 La composición farmacéutica se puede formular para vías particulares de administración tales como administración oral, administración parenteral y administración rectal, etc. Además, las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden elaborar en forma sólida (que incluye, sin carácter limitante, cápsulas, comprimidos, píldoras, gránulos, polvos o supositorios) o en forma líquida (incluidas, sin carácter limitante, soluciones, suspensiones o emulsiones). Las composiciones farmacéuticas pueden someterse a operaciones farmacéuticas convencionales tales como esterilización y/o pueden contener diluyentes inertes, agentes lubricantes o agentes tamponadores convencionales así como adyudantes, tales como conservantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes y tampones, etc.

Habitualmente, las composiciones farmacéuticas son comprimidos o cápsulas de gelatina que comprenden el principio activo junto con

- 50 a) diluyentes, por ejemplo, lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa y/o glicina;
 b) lubricantes, por ejemplo, sílice, talco, ácido esteárico, su sal de magnesio o calcio y/o polietilenglicol; para comprimidos también
 c) aglutinantes, por ejemplo, silicato de magnesio y aluminio, pasta de almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y/o polivinilpirrolidona; si se desea
 55 d) desintegrantes, por ejemplo, almidones, agar, ácido algínico o su sal de sodio, o mezclas efervescentes; y/o
 e) absorbentes, colorantes, aromas y edulcorantes.

Los comprimidos pueden estar recubiertos con películas o recubiertos de forma entérica de acuerdo con métodos conocidos en la técnica.

60 Las composiciones adecuadas para administración oral incluyen una cantidad eficaz de un compuesto de la invención en forma de comprimidos, grageas, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires. Las composiciones destinadas a uso oral se preparan de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas, y las composiciones de este tipo pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo constituido por agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y agentes conservantes con el fin de proporcionar preparados farmacéuticamente

refinados y de gusto agradable. Los comprimidos pueden contener el principio activo mezclado con excipientes farmacéuticamente aceptables atóxicos que son adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes son, por ejemplo, diluyentes inertes tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes granulantes y desintegrantes, por ejemplo, almidón de maíz o ácido algínico; agentes aglutinantes, por ejemplo, almidón, gelatina o acacia; y agentes lubricantes, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos no se recubren o se recubren mediante técnicas conocidas para retrasar la desintegración y la absorción en el tracto gastrointestinal y, por lo tanto, proporcionar una acción sostenida durante un periodo más largo. Por ejemplo, se puede utilizar un material retardante tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. Las formulaciones para uso oral se pueden presentar como cápsulas de gelatina dura, en las que el principio activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda, donde el principio activo se mezcla con agua o un medio oleoso, por ejemplo, aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

Determinadas composiciones inyectables son soluciones o suspensiones isotónicas acuosas, y los supositorios se preparan convenientemente a partir de emulsiones o suspensiones grasas. Dichas composiciones pueden esterilizarse y/o contener adyuvantes tales como agentes conservantes, estabilizantes, humectantes o emulsionantes, promotores de disolución, sales para regular la presión osmótica y/o tampones. Además, también pueden contener otras sustancias valiosas desde el punto de vista terapéutico. Dichas composiciones se preparan de acuerdo con métodos convencionales de mezcla, granulación o recubrimiento, respectivamente, y contienen aproximadamente un 0,1-75%, o contienen aproximadamente un 1-50%, del principio activo.

Las composiciones adecuadas para la aplicación transdérmica incluyen una cantidad eficaz de un compuesto de la invención con un portador adecuado. Los portadores adecuados para la administración transdérmica incluyen disolventes absorbibles farmacológicamente aceptables para facilitar el paso a través de la piel del hospedador. Por ejemplo, los dispositivos transdérmicos adoptan la forma de un vendaje que comprende un elemento de soporte, un depósito que contiene el compuesto opcionalmente con portadores, opcionalmente una barrera que controla la tasa para administrar el compuesto de la piel del hospedador con una tasa controlada y predeterminada durante un periodo de tiempo prolongado, y un medio para fijar el dispositivo a la piel.

Las composiciones adecuadas para aplicación tópica, por ejemplo, a la piel y los ojos, incluyen soluciones acuosas, suspensiones, pomadas, cremas, geles o formulaciones pulverizables, por ejemplo, para el suministro por aerosol o similares. Dichos sistemas de suministro tópico serán particularmente apropiados para la aplicación dérmica, por ejemplo, para el tratamiento del cáncer de piel, por ejemplo, para el uso profiláctico en cremas de protección solar, lociones, aerosoles y similares. Por lo tanto, son particularmente adecuados para su uso en formulaciones tópicas, incluidas las cosméticas, muy conocidas en la técnica. Estas pueden contener solubilizantes, estabilizantes, agentes potenciadores de la tonicidad, tampones y conservantes.

Tal como se utiliza en la presente, una aplicación tópica también puede referirse a una inhalación o a una aplicación intranasal. Se pueden administrar convenientemente en forma de un polvo seco (ya sea solo, como una mezcla, por ejemplo, una mezcla seca con lactosa, o una partícula de componentes mixtos, por ejemplo, con fosfolípidos) desde una presentación de inhalador de polvo seco o un rociador de aerosol desde un recipiente presurizado, una bomba, un aerosol, un atomizador o un nebulizador, con o sin el uso de un propelente adecuado.

Cuando la forma inhalable del principio activo es una composición en aerosol, el dispositivo de inhalación puede ser un vial de aerosol provisto de una válvula adaptada para suministrar una dosis fija, tal como de 10 a 100 μL , por ejemplo, de 25 a 50 μL , de la composición, es decir, un dispositivo conocido como inhalador de dosis fija. Dichos viales de aerosol y procedimientos adecuados para contener bajo presión las composiciones en aerosol dentro de ellos, son muy conocidos por los expertos en la técnica de la terapia de inhalación. Por ejemplo, una composición en aerosol se puede administrar desde un recipiente metálico recubierto, por ejemplo, como se describe en el documento EP-A-0642992. Cuando la forma inhalable del principio activo es una dispersión acuosa, orgánica o acuosa/orgánica nebulizable, el dispositivo de inhalación puede ser un nebulizador conocido, por ejemplo, un nebulizador neumático convencional como un nebulizador de chorro de aire, o un nebulizador ultrasónico, que puede contener, por ejemplo, de 1 a 50 mL, generalmente de 1 a 10 mL, de la dispersión; o un nebulizador manual, a veces denominado inhalador de niebla suave o aerosol suave, por ejemplo, un dispositivo controlado electrónicamente tal como un AERx (Aradigm, EE. UU.) o Aerodose (Aerogen), o un dispositivo mecánico tal como un nebulizador RESPIMAT (Boehringer Ingelheim) que permite volúmenes nebulizados mucho menores, por ejemplo, de 10 a 100 μL , que los nebulizadores convencionales. Cuando la forma inhalable del principio activo es una forma particulada dividida finamente, el dispositivo de inhalación puede ser, por ejemplo, un dispositivo de inhalación de polvo seco adaptado para suministrar polvo seco desde una cápsula o ampolla que contiene un polvo seco que comprende una unidad de dosificación de (A) y/o (B) o un dispositivo de inhalación de polvo seco multidosis (IPSM) adaptado para suministrar, por ejemplo, 3-25 mg de polvo seco que comprende una unidad de dosificación de (A) y/o (B) por cada accionamiento. La composición en polvo seco contiene preferentemente un diluyente o portador, tal como lactosa, y un compuesto que ayuda a proteger contra el deterioro del comportamiento del producto debido a la humedad, por ejemplo, estearato de magnesio. Los dispositivos de inhalación de polvo seco de este tipo adecuados incluyen los dispositivos descritos en los documentos US US 3991761 (incluido el dispositivo AEROLIZER™),

WO 05/113042, WO 97/20589 (incluido el dispositivo CERTIHALER™), WO 97/30743 (incluido el dispositivo TWISTHALER™) y WO 05/37353 (incluido el dispositivo GYROHALER™).

- 5 Por lo tanto, la invención también incluye (A) un agente de la invención, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, en forma inhalable; (B) un medicamento inhalable que comprende un compuesto de la presente invención en forma inhalable junto con un portador farmacéuticamente aceptable en forma inhalable; (C) un producto farmacéutico que comprende un compuesto en forma inhalable de este tipo asociado con un dispositivo de inhalación; y (D) un dispositivo de inhalación que contiene un compuesto en forma inhalable de este tipo.
- 10 Las dosis de los compuestos de la presente invención empleadas en la práctica de la presente invención variarán, obviamente, dependiendo, por ejemplo, de la afección particular que se ha de tratar, el efecto deseado y el modo de administración. En general, las dosis diarias adecuadas para la administración por inhalación son del orden de 0,0001 a 30 mg/kg, habitualmente de 0,01 a 10 mg por paciente, mientras que para la administración oral, las dosis diarias adecuadas son del orden de 0,01 a 100 mg/kg.
- 15 La presente invención proporciona, además, composiciones farmacéuticas y formas farmacéuticas anhidras que comprenden los compuestos de la presente invención como principios activos, ya que el agua puede facilitar la degradación de ciertos compuestos.
- 20 Las composiciones farmacéuticas y las formas farmacéuticas anhidras de la invención se pueden preparar utilizando ingredientes anhidros o que contengan poca humedad, y condiciones de baja humectación o baja humedad. Una composición farmacéutica anhidra se puede preparar y almacenar de modo que se mantenga su naturaleza anhidra. Por consiguiente, las composiciones anhidras se envasan utilizando materiales conocidos para prevenir la exposición al agua de tal modo que se puedan incluir en kits de formulación adecuados. Los ejemplos de envases adecuados incluyen, sin carácter limitante, envases de láminas metálicas selladas herméticamente, plásticos, recipientes de dosis unitarias (por ejemplo, viales), envases tipo blister y envases de tiras.
- 25 La invención proporciona además composiciones farmacéuticas y formas farmacéuticas que comprenden uno o más agentes que reducen la velocidad a la que se descompondrá el compuesto de la presente invención como principio activo. Tales agentes, que se denominan en la presente «estabilizantes», incluyen, sin carácter limitante, antioxidantes tales como el ácido ascórbico, tampones de pH o tampones salinos, etc.
- 30 El compuesto de la presente invención se puede administrar simultáneamente con, o antes o después de, uno o más agentes terapéuticos diferentes. El compuesto de la presente invención se puede administrar por separado, por una vía de administración idéntica o diferente, o de forma conjunta en la misma composición farmacéutica que los otros agentes.
- 35 En un aspecto adicional, se proporciona una combinación farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención y al menos otro agente terapéutico, por ejemplo, para su uso simultáneo, separado o secuencial en terapia. En una realización, la terapia es el tratamiento de una enfermedad o trastorno mediado por la activación de PI 3-quinasas, particularmente la isoforma gamma. Los productos proporcionados como una combinación farmacéutica incluyen una composición que comprende el compuesto de la presente invención y el(los) otro(s) agente(s) terapéutico(s) juntos en la misma composición farmacéutica, o el compuesto de la presente invención y el(los) otro(s) agente(s) terapéutico(s) en forma separada, por ejemplo, en forma de un kit.
- 40 En una realización, la invención proporciona una combinación farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención y otro(s) agente(s) terapéutico(s). Opcionalmente, la composición farmacéutica puede comprender un excipiente farmacéuticamente aceptable, como se ha descrito anteriormente.
- 45 En una realización, se proporciona un kit que comprende dos o más composiciones farmacéuticas separadas, al menos una de las cuales contiene un compuesto de la presente invención. En una realización, el kit comprende un medio para mantener por separado dichas composiciones, tal como un recipiente, frasco dividido o envase de aluminio dividido. Un ejemplo de un kit de este tipo es un envase tipo blíster, tal como se utiliza habitualmente para el envasado de comprimidos, cápsulas y similares.
- 50 El kit se puede utilizar para administrar formas farmacéuticas diferentes, por ejemplo, orales y parenterales, para administrar las composiciones separadas en intervalos de dosificación diferentes, o para titular las composiciones separadas unas frente a otras. Para facilitar el cumplimiento, el kit de la invención normalmente comprende instrucciones para su administración.
- 55 La composición o combinación farmacéutica de la presente invención puede estar en una dosificación unitaria de aproximadamente 1-1000 mg de principio(s) activo(s) para un sujeto de aproximadamente 50-70 kg, o aproximadamente 1-500 mg o aproximadamente 1-250 mg o aproximadamente 1-150 mg o aproximadamente 0,5-100 mg, o aproximadamente 1-50 mg de principios activos. La dosificación terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, la composición farmacéutica o sus combinaciones depende de la especie del sujeto, el peso corporal, la edad y el estado del individuo, el trastorno o enfermedad que se esté tratando o su gravedad. Un facultativo, médico o veterinario
- 60
- 65

experto puede determinar fácilmente la cantidad eficaz de cada uno de los principios activos necesaria para prevenir, tratar o inhibir la evolución del trastorno o la enfermedad.

5 Las propiedades de dosificación citadas anteriormente se pueden demostrar en pruebas *in vitro* e *in vivo* que utilizan convenientemente mamíferos, por ejemplo, ratones, ratas, perros, monos u órganos aislados, tejidos y preparados de estos. Los compuestos de la presente invención se pueden aplicar *in vitro* en forma de soluciones, por ejemplo, soluciones acuosas, e *in vivo* por vía enteral, parenteral, intravenosa, por ejemplo, como una suspensión o en solución acuosa. La dosificación *in vitro* puede oscilar entre concentraciones de aproximadamente 10^{-3} molar y 10^{-9} molar. Una cantidad terapéuticamente eficaz *in vivo* puede variar en función de la vía de administración, entre aproximadamente 0,1-500 mg/kg, o entre aproximadamente 1-100 mg/kg.

15 Los antagonistas de PI 3-quinasas tales como los compuestos de la presente invención también son útiles como agentes coterapéuticos para su uso combinado con un segundo agente activo tal como, por ejemplo, un nitrato orgánico y dadores de NO tales como nitroprusiato de sodio, nitroglicerina, mononitrato de isosorbida, dinitrato de isosorbida, molsidomina o SIN-1, y NO por inhalación; compuestos que inhiben la degradación del monofosfato de guanosina cíclico (cGMP) y/o el monofosfato de adenosina cíclico (cAMP) tales como los inhibidores de las fosfodiesterasas (PDE) 1, 2, 3, 4 y/o 5, especialmente los inhibidores de la PDE 5 tales como el sildenafil, vardenafil y tadalafil; estimuladores de la guanilato-ciclasa independientes de NO, pero dependientes del hemo tales como en particular los compuestos descritos en los documentos WO 00/06568, WO 00/06569, WO 02/42301 y WO 03/095451; activadores de la guanilato-ciclasa independientes de NO y hemo tales como en particular los compuestos descritos en los documentos WO 01/19355, WO 01/19776, WO 01/19778, WO 01/19780, WO 02/070462 y WO 02/070510; compuestos que inhiben la elastasa neutrófila humana tales como sivelestat o DX-890 (Reltran); compuestos que inhiben la cascada de transducción de señales tales como inhibidores de tirosina-cinasa y/o serina/treonina-cinasa, en particular imatinib, gefitinib, erlotinib, sorafenib y sunitinib; compuestos que influyen en el metabolismo energético del corazón, por ejemplo y preferentemente, etomoxir, dicloroacetato, ranolazina o trimetazidina; agentes antitrombóticos, por ejemplo y preferentemente, del grupo que comprende inhibidores de la agregación plaquetaria, anticoagulantes o sustancias profibrinolíticas; sustancias activas para reducir la presión sanguínea, por ejemplo y preferentemente, del grupo que comprende antagonistas del calcio, antagonistas de la angiotensina II, inhibidores de ACE, antagonistas de la endotelina, inhibidores de la renina, inhibidores de la aldosterona-sintasa, bloqueadores de receptores alfa, bloqueadores de receptores beta, antagonistas de receptores de mineralocorticoides, inhibidores de Rho-cinasas y diuréticos; y/o sustancias activas que modifican el metabolismo de los lípidos, por ejemplo y preferentemente, del grupo que comprende agonistas de los receptores de tiroides, inhibidores de la síntesis de colesterol, por ejemplo y preferentemente, inhibidores de la HMG-CoA-reductasa o inhibidores de la síntesis de escualeno, inhibidores de ACAT, inhibidores de CETP, inhibidores de MTP, agonistas de PPAR-alfa, PPAR-gamma y/o PPAR-delta, inhibidores de la absorción de colesterol, inhibidores de lipasas, adsorbentes poliméricos de ácidos biliares, inhibidores de la reabsorción de ácidos biliares y antagonistas de lipoproteína (a), particularmente en el tratamiento de HAP o enfermedades y trastornos tales como los mencionados anteriormente en la presente, por ejemplo, como potenciadores de la actividad terapéutica de dichos fármacos o como un medio para reducir la dosificación requerida o los posibles efectos secundarios de dichos fármacos.

40 En una realización particular, se proporciona una combinación farmacéutica que comprende los compuestos de la presente invención y un segundo agente donde el segundo agente es un inhibidor de PDE 5 o un inhibidor de endopeptidasa neutra.

45 Los compuestos de la presente invención pueden mezclarse con un segundo agente en una composición farmacéutica fija o pueden administrarse por separado, antes, simultáneamente con o después de la otra sustancia farmacológica.

50 En particular, la invención incluye en un aspecto adicional una combinación de un inhibidor de PI 3-quinasas tal como un compuesto de la presente invención con agentes osmóticos (solución salina hipertónica, dextrano, manitol, xilitol), bloqueadores de ENaC, una sustancia farmacológica antiinflamatoria, broncodilatadora, antihistamínica, antitusiva, antibiótica y/o de tipo DNasa, donde el antagonista de TPH1 y la sustancia farmacológica adicional pueden estar en la misma composición farmacéutica o en una diferente.

Los antibióticos adecuados incluyen antibióticos macrólidos, por ejemplo, tobramicina (TOBI™).

55 Las sustancias farmacológicas de tipo DNasa adecuadas incluyen dornasa alfa (Pulmozyme™), una solución altamente purificada de desoxirribonucleasa humana recombinante I (rhDNasa), que escinde selectivamente el ADN. La dornasa alfa se utiliza para tratar la fibrosis quística.

60 Por consiguiente, la invención incluye como un aspecto adicional una combinación de inhibidores de PI 3-quinasas tales como los compuestos de la presente invención con segundos agentes que son agonistas de receptores de IP, particularmente los compuestos descritos en el documento WO2012 / 007539.

65 Por consiguiente, la invención incluye como un aspecto adicional una combinación de inhibidores de PI 3-quinasas tales como los compuestos de la presente invención con segundos agentes que son inhibidores de múltiples cinasas tales como misilato de imatinib, Gleevec. El imatinib funciona como un inhibidor específico de una serie de enzimas de tipo

tirosina-cinasas. Ocupa el sitio activo de *TK*, lo que lleva a una disminución de la actividad. Las enzimas *TK* en el cuerpo incluyen el receptor de insulina. El imatinib es específico para el dominio *TK* en el protooncogén Abelson, c-kit y PDGF-R (receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas).

5 En una realización particular, se proporciona una combinación farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención y un segundo agente activo seleccionado entre inhibidores de la fosfodiesterasa V, inhibidores de la endopeptidasa neutra 1, inhibidores de ALK-5, inhibidores de la rho-cinasa, inhibidores de TPH1, inhibidores de múltiples cinasas, antagonista de la endotelina, bloqueador de receptores de la aldosterona, diurético y bloqueador de receptores de la endotelina.

10 En otra realización, se proporciona una combinación farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención y un segundo agente activo seleccionado entre inhibidores de la fosfodiesterasa V, inhibidores de la endopeptidasa neutra 1, inhibidores de ALK-5, inhibidores de la rho-cinasa, inhibidores de TPH1 e inhibidores de múltiples cinasas.

15 Se ha descubierto que los compuestos de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1-35, donde tanto R³ como R⁴ son H, son metabolitos de los compuestos de la presente invención.

Parte experimental

20 La presente invención se ilustra mediante los siguientes compuestos ilustrativos.

Condiciones generales:

25 Los espectros de masas se ejecutaron en sistemas de LCMS usando ionización por electronebulización. Estos fueron o bien combinaciones de HPLC Agilent 1100/espectrómetro de masas Micromass Platform o UPLC Waters Acquity con espectrómetro de masas SQD. [M+H]⁺ se refiere a pesos moleculares monoisotópicos.

Los espectros de RMN se ejecutaron en espectrómetros de RMN Bruker AVANCE de 400 MHz o 500 MHz utilizando ICON-RMN. Los espectros se midieron a 298 K y se utilizó como referencia el pico del disolvente.

30 Como sobrentiende un experto en la técnica, cuando se ejecuta una ¹H RMN en DMSO deuterado para los compuestos de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1-35 con R¹ = metilo, la señal de dichos protones del metilo suele estar oculta debido al pico del disolvente DMSO en un δ de alrededor de 2.5 ppm.

35 Se pretende que los siguientes ejemplos ilustren la invención y no se deben interpretar como que sean limitaciones de esta. Las temperaturas se proporcionan en grados centígrados. Si no se menciona lo contrario, todas las evaporaciones se realizan a presión reducida, preferentemente entre aproximadamente 15 mm de Hg y 30 mm de Hg (= 20-133 mbar). La estructura de los productos finales, intermedios y materiales de partida se confirma mediante métodos analíticos estándar, por ejemplo, microanálisis y características espectroscópicas, por ejemplo, MS, IR, RMN. Las abreviaturas utilizadas son las convencionales en la técnica. Si no se definen, los términos tienen los significados generalmente aceptados.

Abreviaturas:

45	AcOH	ácido acético
	ac.	acuoso
	a	ancho
	BuOH	butanol
	Celite®	material para filtrar de tierra de diatomeas
	conc.	concentrado
50	d	doblete
	dd	doblete de dobletes
	DCM	diclorometano
	DCC	<i>N,N'</i> -diciclohexilcarbodiimida
	DCE	1,2-dicloroetano
55	DEAD	azodicarboxilato de dietilo
	DIPEA	diisopropiletilamina
	DMA	dimetilacetamida
	DME	1,2-dimetoxietano
	DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
60	DMSO	sulfóxido de dimetilo
	Et ₂ O	éter dietílico
	EtOAc	acetato de etilo
	EtOH	etanol
	h	hora(s)
65	HATU	hexafluorofosfato de <i>O</i> -(7-azabenzotriazol-1-il)- <i>N,N,N,N</i> -tetrametiluronio

	HOBt.H ₂ O	1-hidroxibenzotriazol hidratado
	HPLC	cromatografía líquida de alta resolución
	IPA	alcohol isopropílico
	KOAc	acetato de potasio
5	KOtBu	<i>tert</i> -butóxido de potasio
	LCMS	cromatografía líquida y espectrometría de masas
	MeOH	metanol
	MeCN	acetonitrilo
	MP	macroporoso
10	MS	espectrometría de masas
	m	múltiple
	min	minuto
	ml	mililitro(s)
	m/z	relación entre masa y carga
15	NBS	<i>N</i> -bromosuccinimida
	NMR	resonancia magnética nuclear
	NOESY	espectroscopía de efecto nuclear Overhauser
	Pd ₂ (dba) ₃	tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0)
20	Aducto de PdCl ₂ (dppf).CH ₂ Cl ₂	aducto de [1,1-bis(difenilfosfina)ferroceno]dicloropaladio (II) y diclorometano
	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II)
	Pd 118, PdCl ₂ (dtbpf)	dicloro[1,1'-bis(di- <i>tert</i> -butilfosfina)]ferrocenopaladio (II)
	ppm	partes por millón
	PS	soportado en polímero
	t _R	tiempo de retención
25	TA	temperatura ambiente
	s	singlete
	sat.	saturado
	SCX-2	intercambio catiónico fuerte (por ejemplo, columnas Isolute® SCX-2 de Biotage)
30	SFC	cromatografía de fluidos supercríticos
	Si-TMT	Isolute® Si-TMT es el equivalente de sílice unido de 2,4,6-trimercaptotriazina (0.3 mmol/g)
	t	triplete
35	TBAF	fluoruro de tetrabutilamonio
	TBME	éter <i>tert</i> -butil metílico
	TEA	triethylamina
	TFA	ácido trifluoroacético
	THF	tetrahidrofurano
40	TLC	cromatografía en capa fina
	T3P®	anhídrido propilfosfónico
	XPhos	2-diciclohexilfosfina-2',4',6'-triisopropilbifenilo

45 Con referencia a los ejemplos que siguen, los compuestos de las realizaciones preferidas se sintetizaron utilizando los métodos descritos en la presente, u otros métodos, que son conocidos en la técnica.

50 Los diferentes materiales de partida, intermedios y compuestos de las realizaciones preferidas se pueden aislar y purificar, cuando sea apropiado, utilizando técnicas convencionales tales como precipitación, filtración, cristalización, evaporación, destilación y cromatografía. A menos que se indique lo contrario, todos los materiales de partida se obtuvieron de proveedores comerciales y se utilizaron sin purificación adicional. Las sales se pueden preparar a partir de los compuestos mediante procedimientos de formación de sales conocidos.

55 Se debe sobreentender que los compuestos orgánicos de acuerdo con las realizaciones preferidas pueden presentar el fenómeno de tautomerismo. Como las estructuras químicas de esta memoria descriptiva solo pueden representar una de las posibles formas tautoméricas, se debe sobreentender que las realizaciones preferidas abarcan cualquier forma tautomérica de la estructura dibujada.

60 Cuando se empleó calentamiento con microondas, este se llevó a cabo utilizando un microondas Biotage Initiator Sixty en viales de reacción especializados a la temperatura mostrada y durante el tiempo indicado.

Si no se indica lo contrario, las condiciones analíticas de LCMS son las siguientes:

Método A

ES 2 761 569 T3

Columna: Cynergi 2,5 uM Max-RP100A (20 x 4,0) mm
Fase móvil: A: agua + 0,1% de ácido fórmico B: acetonitrilo
Gradiente: 0,0-0,5 min 20% de B, 2,5-4,5 min 95% de B, 5,0 min 20% de B

Método 2minLC_v003:

Columna: Waters BEH C18 50 x 2,1 mm, 1,7 μ W
Temperatura de la columna: 50 °C
Eluyentes: A: H₂O, B: acetonitrilo, ambos con 0,1% de TFA
Velocidad de flujo: 0,8 mL/min
Gradiente: 0,20 min 5% de B; de 5% a 95% de B en 1,30 min, 0,25 min 95% de B

5 Método 2minpHbajo

Columna: Waters Acquity CSH 1,7 μ m, 2,1 x 50 mm
Temperatura: 50 °C
Fase móvil: A: agua + 0,1% de ácido fórmico B: acetonitrilo + 0,1% de ácido fórmico
Velocidad de flujo: 1,0 mL/min
Gradiente: 0,0 min 5% de B, 0,2-1,3 min 5-98% de B, 1,3-1,55 min 98% de B, 1,55-1,6 min 98-5% de B

Método 2minpHbajov01

Columna: Waters Acquity CSH 1,7 μ m, 2,1 x 50 mm
Temperatura: 50 °C
Fase móvil: A: agua + 0,1% de ácido fórmico B: acetonitrilo + 0,1% de ácido fórmico
Velocidad de flujo: 1,0 mL/min
Gradiente: 0,0 min 5% de B, 0,2-1,55 min 5-98% de B, 1,55-1,75 min 98% de B, 1,75-1,8 min 98-5% de B

10

Método 2minpHbajov02

Columna: Acquity CSH C18 50 x 2,1 mm
Temperatura: 50 °C
Eluyentes: A: agua B: acetonitrilo ambos con + 0,1% de TFA
Tasa de flujo: 1,0 mL/min
Gradiente: 0,0 min 5% de B, 0,2-1,55 min 5-98% de B, 1,55-1,75 min 98% de B, 1,75-1,8 min 98-5% de B

15

Método 2minpHbajov03

Columna: Waters Acquity CSH 1,7 μ m, 2,1 x 50 mm
Temperatura: 50 °C
Fase móvil: A: agua + 0,1% de ácido fórmico B: acetonitrilo + 0,1% de ácido fórmico
Velocidad de flujo: 1,0 mL/min
Gradiente: 0,0 min 5% de B, 0,2-1,8 min 5-98% de B, 1,8-2,1 min 98% de B, 2,1-2,3 min 98% de B

Método 8minpHbajov01

Columna: Waters Acquity CSH 1,7 μ m, 2,1 x 100 mm
Temperatura: 50 °C

Fase móvil: A: agua + 0,1% de ácido fórmico B: acetonitrilo + 0,1% de ácido fórmico
 Velocidad de flujo: 0,7 mL/min
 Gradiente: 0,0 min 2% de B, 0,3-6,5 min 2-98% de B, 6,5-7,5 min 98% de B, 7,5-8,0 min 5-98% de B

Método 10minpHbajo

Columna: Waters Acquity CSH 1,7 μ m, 2,1 x 100 mm
 Temperatura: 50 °C
 Fase móvil: A: agua + 0,1% de ácido fórmico B: acetonitrilo + 0,1% de ácido fórmico
 Velocidad de flujo: 0,7 mL/min
 Gradiente: 0,0 min 2% de B, 0,5-8,0 min 2-98% de B, 8,0-9,0 min 98% de B, 9,0-9,1 min 98-2% de B

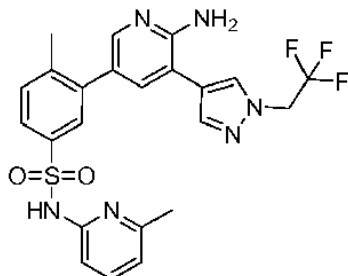
5 Método 10minpHelevado

Columna: Waters Acquity CSH 1,7 μ m, 2,1 x 100 mm
 Temperatura: 50 °C
 Fase móvil: A: agua + 0,1% de amoníaco B: acetonitrilo + 0,1% de amoníaco
 Velocidad de flujo: 0,7 mL/min
 Gradiente: 0,0 min 2% de B, 0,5-8,0 min 2-98% de B, 8,0-9,0 min 98% de B, 9,0-9,1 min 98-2% de B

A menos que se indique lo contrario, la HPLC preparativa se llevó a cabo utilizando una columna adecuada y una fase móvil de 0,1% de TFA en acetonitrilo y TFA acuoso al 0,1% con un gradiente adecuado. Cuando se especifica un método particular, las condiciones (columna, fase móvil y gradiente) son las que se enumeran a continuación:

Método gradiente10-35%pHbajo

Columna: Waters Sunfire C18, 150 x 30 mm, 5 mic
 Fase móvil: A = 0,1% de TFA en agua, B = 0,1% de TFA en MeCN
 Gradiente: 0,0-0,5 min 10% de B 30mL/min, 0,5-1,0 min 10% de B 30-50 mL/min, 1,0-7,25 min 10-35% de B, 7,25-7,3 min 35-98% de B, 7,3-8,3 min 98% de B, 8,3-8,5 min 98-100% de B 50 mL/min

Ejemplo 1**3-{6-Amino-5-[1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-4-il]piridin-3-il}-4-metil-N-(6-metilpiridin-2-il)benzenosulfonamida**

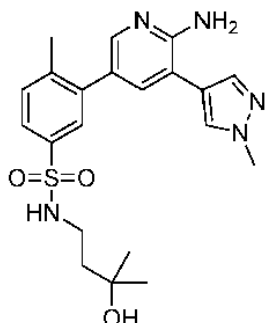
Se añadió carbonato de sodio (1,0 mL de una solución 2 M, 2 mmol) a una mezcla de 4-metil-N-(6-metilpiridin-2-il)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzenosulfonamida (Intermedio B6) (0,266 g, 0,865 mmol), 5-bromo-3-(1-(2,2,2-trifluoroetil)1H-pirazol-4-il)piridin-2-amina (Intermedio C1) (0,20 g, 0,623 mmol) y Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,022 g, 0,031 mmol) en DME (4 mL). La mezcla se desgasificó varias veces en atmósfera de nitrógeno y a continuación se calentó a 85 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc y se lavó con salmuera. El extracto orgánico se separó, se secó con MgSO₄ y se eliminó el disolvente para obtener un aceite. La cromatografía en sílice eluyendo con un 30% de EtOH en cloroformo proporcionó el producto, el cual se cristalizó en MeOH para obtener un sólido cristalino blanco;

LCMS: t_R 0,71 min; MS m/z 503,5 [M+H]⁺, Método 2minLC_v003

^1H RMN (400MHz, MeOD-d₄) δ 8,12 (1H, s), 7,91 (1H, d), 7,88 (1H, s), 7,81 (1H, d), 7,79 (1H, s), 7,60 (1H, t), 7,55 (1H, s), 7,45 (1H, d), 7,13 (1H, d), 6,68 (1H, d), 5,02 (2H, c), 2,35 (3H, s), 2,36 (3H, s).

Ejemplo 2

3-(6-Amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)-N-(3-hidroxi-3-metilbutil)-4-metilbencenosulfonamida



5

El compuesto del título se preparó a partir de 5-bromo-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-amina (Intermedio C2) y N-(3-hidroxi-3-metilbutil)-4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencenosulfonamida (Intermedio B3) en condiciones análogas a las del Ejemplo 1;

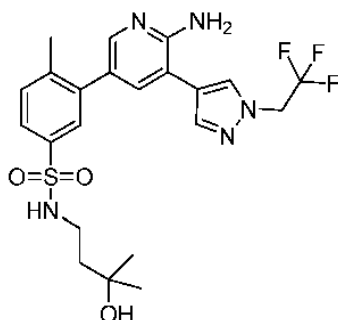
LCMS: t_R 0,62 min; MS m/z 430,3 [M+H]⁺; Método 2minpHbajo

10

^1H RMN (400MHz, MeOH-d₄) δ 7,96 (1H, s), 7,90 (1H, d), 7,78 (1H, s), 7,74 (1H, dd), 7,70 (1H, d), 7,56 (1H, d), 7,52 (1H, d), 3,98 (3H, s), 3,00 (2H, m), 2,41 (3H, s), 1,65 (2H, m), 1,15 (6H, s).

Ejemplo 3

3-(6-Amino-5-(1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)-N-(3-hidroxi-3-metilbutil)-4-metilbencenosulfonamida



15

El compuesto del título se preparó en condiciones análogas a las del Ejemplo 1 utilizando N-(3-hidroxi-3-metilbutil)-4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencenosulfonamida (Intermedio B3) y 5-bromo-3-(1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-4-il)piridin-2-amina (Intermedio C1);

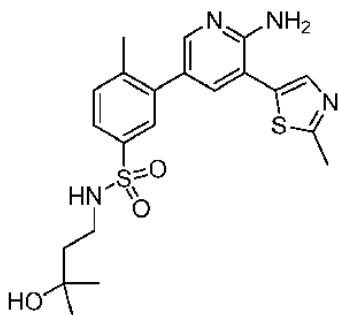
LCMS: t_R 0,73 min; MS m/z 498,5 [M+H]⁺; Método 2minLC_v003

20

^1H RMN (400MHz, DMSO-d₆) δ 8,28 (1H, s), 7,98 (1H, s), 7,93 (1H, d), 7,65 (1H, dd), 7,62 (1H, d), 7,58 (1H, d), 7,52 (1H, d), 7,39 (1H, t), 5,88 (2H, s a), 5,15 (2H, c), 4,25 (1H, s), 2,82 (2H, m), 2,37 (3H, s), 1,50 (2H, m), 1,00 (6H, s).

Ejemplo 4

3-(6-Amino-5-(2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)tiazol-2-il)piridin-3-il)-N-(3-hidroxi-3-metilbutil)-4-metilbencenosulfonamida



25

A una mezcla que comprendía 3-(6-amino-5-bromopiridin-3-il)-N-(3-hidroxi-3-metilbutil)-4-bencenosulfonamida (Intermedio E1) (85 mg, 0,198 mmol), 2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)tiazol (67 mg, 0,298 mmol) y el

aducto PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂ (16 mg, 0,02 mmol) en DME (2 mL) en un tubo para microondas de 2-5 mL dotado de una barra agitadora, se le añadió una solución de carbonato de sodio (63 mg, 0,595 mmol) en agua (0,4 mL). El tubo se tapó y la mezcla se calentó durante 1 hora a 120 °C en el microondas Biotage Initiator.

5 La mezcla se diluyó con agua (5 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 5 mL). Los extractos de EtOAc se combinaron, se lavaron con salmuera sat. (5 mL), se cercaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron para obtener un aceite naranja. El aceite naranja se introdujo en un cartucho de SCX Isolute. El eluato de MeOH se descartó y el amoniaco 2 M en MeOH se recolectó. Esto no dio como resultado el material puro, por lo tanto, las fracciones que contenían el producto se combinaron y se introdujeron en seco sobre gel de sílice y se purificaron mediante cromatografía en Isco utilizando una columna de gel de sílice preempaquetada de 24 g y 0-50% de metanol en TBME como eluyente. La purificación posterior mediante HPLC preparativa de fase inversa proporcionó el compuesto del título;

LCMS: t_R 0,71 min; MS m/z 447,6 [M+H]⁺; Método 2minpHbajo

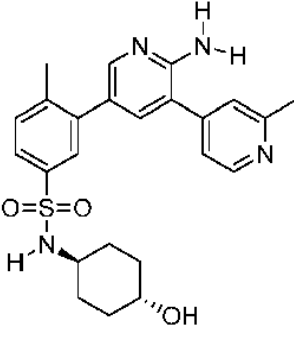
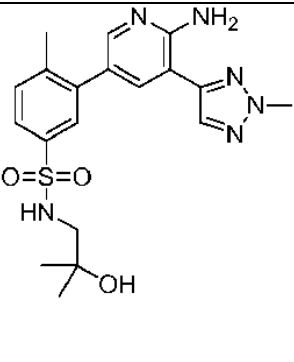
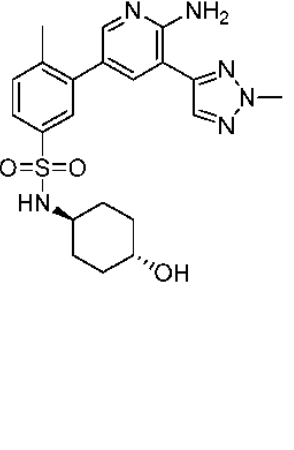
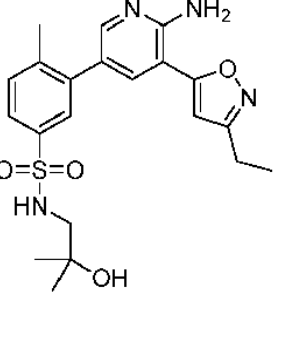
¹H RMN (400MHz, MeOH-d₄) δH 8,01 (1H, d), 7,81 (1H, s), 7,75 (1H, dd), 7,70 (1H, d), 7,58 (1H, d), 7,52 (1H, d), 3,00 (2H, m), 2,76 (3H, s), 2,40 (3H, s), 1,65 (2H, m), 1,15 (6H, s).

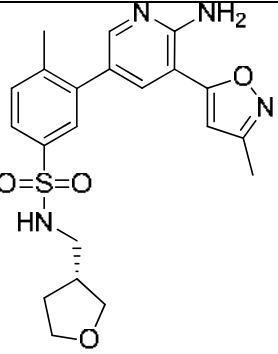
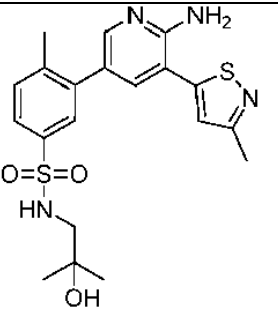
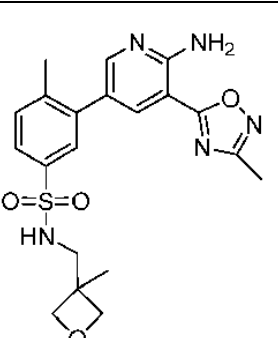
15 Los compuestos de los siguientes ejemplos tabulados se prepararon de forma análoga al Ejemplo 4 a partir de los compuestos de partida adecuados.

20 Cuando se muestra la sal de tipo clorhidrato, esta se preparó en condiciones estándar, por ejemplo, tratando el compuesto en forma de base libre formado con HCl 4 M en dioxano y a continuación recristalizándolo cuando sea necesario, por ejemplo, en etanol.

Tabla 1

Ej.	Estructura	Nombre	[M+H] ⁺ /RMN
4.1		<i>trans</i> -3-(6-Amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)-N-(4-hidroxiciclohexil)-4-metilbencenosulfonamida	LCMS t _R 0,73min. MS m/z 442,3 [M+H] ⁺ , Método: 2minpHbajov02 ¹ H RMN (400 MHz, MeOD-d ₄) δ 7,94 (1H, s), 7,87 (1H, d), 7,77 (1H, d), 7,74 (1H, dd), 7,70 (1H, d), 7,55 (1H, d), 7,49 (1H, d), 3,97 (3H, s), 3,46 (1H, m), 3,03 (1H, m), 2,39 (3H, s), 1,85 (2H, m), 1,76 (2H, m), 1,24 (4H, m).
4.2		<i>trans</i> -3-(6-Amino-5-(1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)-N-(4-hidroxiciclohexil)-4-metilbencenosulfonamida	LCMS: t _R 0,81 min; MS m/z 510,3 [M+H] ⁺ ; Método 2minpHbajov02. ¹ H RMN (400 MHz, MeOD-d ₄) δ 8,12 (1H, s), 7,91 (2H, m), 7,74 (1H, dd), 7,71 (1H, d), 7,59 (1H, d), 7,50 (1H, d), 5,02 (2H, c), 3,48 (1H, m), 3,03 (1H, m), 2,39 (3H, s), 1,85 (2H, m), 1,76 (2H, m), 1,24 (4H, m).

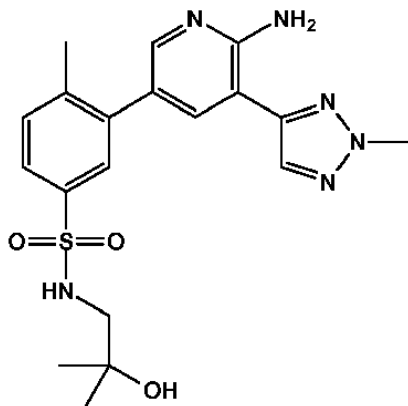
4.3		<p><i>trans</i>-3-(2-Amino-2'-metil-[3,4'-bipiridin]-5-il)-<i>N</i>-(4-hidroxiciclohexil)-4-metilbencenosulfonamida</p>	<p>LCMS: t_R 0,64 min; MS m/z 453,3 [M+H]⁺; Método 2minpHbajov02 ¹H RMN (400 MHz, MeOD-d₄) δ 8,51 (1H, d), 8,01 (1H, d), 7,75 (1H, dd), 7,72 (1H, d), 7,51 (3H, m), 7,43 (1H, dd), 3,47 (1H, m), 3,03 (1H, m), 2,61 (3H, s), 2,41 (3H, s), 1,85 (2H, m), 1,76 (2H, m), 1,24 (4H, m).</p>
4.4		<p>Clorhidrato de 3-(6-amino-5-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)-<i>N</i>-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida</p>	<p>LCMS: t_R = 0,71min MS m/z 417,6 [M+H]⁺; Método 2minpHbajov01. ¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆) δ 8,58 (1H, s), 8,56 (1H, d), 8,19 (1H, d solapado con 2H, a), 7,76 (2H, mult), 7,59 (1H, d), 7,53 (1H, t), 4,29 (3H, s), 2,63 (2H, d), 2,38 (3H, s), 1,07 (6H, s).</p>
4.5		<p>Clorhidrato de <i>trans</i>-3-(6-amino-5-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)-<i>N</i>-(4-hidroxiciclohexil)-4-metilbencenosulfonamida</p>	<p>LCMS: t_R = 0,68min MS m/z 443,8 [M+H]⁺; Método 2minpHbajov01. ¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆) δ 8,58 (1H, s), 8,54 (1H, s), 8,20 (1H, a), 8,17 (1H, d), 7,78 (1H, dd), 7,74 (1H, d), 7,64 (1H, d), 7,58 (1H, d), 4,29 (3H, s), 3,30 (1H, mult), 2,93 (1H, mult), 2,38 (3H, s), 1,71 (2H, mult), 1,62 (2H, mult), 1,13 (4H, mult).</p>
4.6		<p>Clorhidrato de 3-(6-amino-5-(3-etilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-<i>N</i>-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida</p>	<p>LCMS: t_R = 0,89min MS m/z 431,7 [M+H]⁺; Método 2minpHbajov01. ¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆) δ 8,25 (2H, mult), 7,74 (2H, mult), 7,56 (1H, d), 7,50 (1H, t), 7,09 (1H, s), 2,72 (2H, mult), 2,63 (2H, d), 2,37 (3H, s), 1,26 (3H, t), 1,06 (6H, s).</p>

4.7		Clorhidrato de (<i>R</i>)-3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-4-metil- <i>N</i> -((tetrahidrofuran-3-il)metil)bencenosulfonamida	LCMS: $t_R = 0,85\text{min}$ MS m/z 429,6 [M+H] ⁺ ; Método 2minpHbajov01. ¹ H RMN (400MHz, DMSO-d ₆) δ 8,28 (2H, s), 7,78 (1H, t), 7,73 (1H, dd), 7,71 (1H, d), 7,57 (1H, d), 7,04 (1H, s), 3,63 (3H, mult), 3,36 (1H, mult), 2,73 (2H, t), 2,37 (3H, s), 2,33 (3H, s), 2,28 (1H, mult), 1,88 (1H, mult), 1,49 (1H, mult).
4.8		Clorhidrato de 3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)- <i>N</i> -(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida	LC-MS: t_R 0,85 min; MS m/z 433,6 [M+H] ⁺ ; Método 2minpHbajov01 ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,17 (1H, d), 7,94 (1H, m), 7,72 (2H, m), 7,54 (2H, m), 7,47 (1H, t), 7,34 (1H, a), 2,61 (2H, d), 2,49 (3H, s, parcialmente oculto por el pico de DMSO), 2,37 (3H, s), 1,06 (6H, s).
4.9		3-(6-Amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-4-metil- <i>N</i> -((3-metiloxetan-3-il)metil)bencenosulfonamida	LCMS: $t_R = 0,99\text{min}$; MS m/z 430,2 [M+H] ⁺ ; Método 2minpHbajov01 ¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,30 (2H, s), 7,86 (1H, d), 7,78 (1H, s), 7,50 (1H, d), 7,05 (1H, s a), 4,38 (4H, s), 3,18 (2H, m), 2,55 (3H, s), 1,91 (3H, s), 1,28 (3H, s).

Ejemplo 4.4:

Clorhidrato de 3-(6-amino-5-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida

5

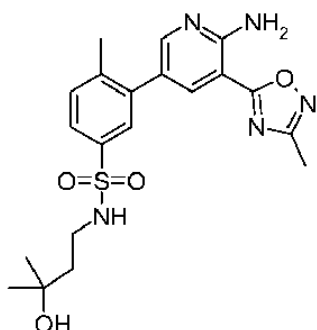


Una mezcla de *N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencenosulfonamida (Intermedio B2, 104 mg, 0,281 mmol), 5-bromo-3-(2-metil-2*H*-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-amina (Intermedio C11, 65 mg, 0,256 mmol), el aducto PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂ (10,5 mg, 0,013 mmol) y carbonato de sodio (0,32 mL, 0,64 mmol) en DME (3 mL) se calentó en un microondas a 120 °C durante 2 horas, a continuación se extrajo en acetato de etilo, se lavó con agua, salmuera, y la fase orgánica se separó, se secó con MgSO₄, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El producto crudo se añadió sobre sílice y se purificó mediante cromatografía en columna flash, eluyendo con TBME:MeOH (0-10%) en un cartucho de sílice de 12 g. Las fracciones requeridas se combinaron y se eliminó el disolvente a presión reducida para obtener un residuo amarillo. El residuo se arrastró con HCl 4 M en dioxano (5 mL) y eliminó el disolvente a presión reducida. El producto se recrystalizó en etanol con enfriamiento, se recolectó mediante filtración y se secó en un horno para obtener un sólido amarillo.

LCMS: t_R = 0,71 min MS m/z 417,6 [M+H]⁺; Método 2minpHbajov01.

¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆) δ 8,58 (1H, s), 8,56 (1H, d), 8,19 (1H, d solapado con 2H, a), 7,76 (2H, mult), 7,59 (1H, d), 7,53 (1H, t), 4,29 (3H, s), 2,63 (2H, d), 2,38 (3H, s), 1,07 (6H, s).

Ejemplo 5
Clorhidrato de 3-[6-amino-5-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)piridin-3-il]-*N*-(3-hidroxi-3-metilbutil)-4-metilbencenosulfonamida

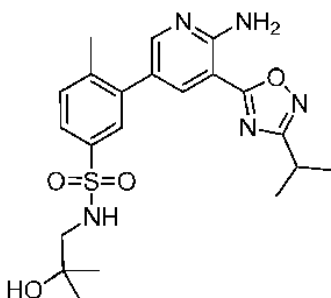


El compuesto del título se preparó a partir de *N*-(3-hidroxi-3-metilbutil)-4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencenosulfonamida (Intermedio B3) y 5-bromo-3-[1,2,4]oxadiazol-5-ilpiridin-2-ilamina (Intermedio C3) en condiciones análogas a las del Ejemplo 1. El producto purificado se arrastró con HCl 4 M en dioxano (2 mL). Después de 5 min, los componentes volátiles se evaporaron y el residuo se recrystalizó en EtOH caliente para obtener un sólido;

LCMS: t_R 1,00 min; MS m/z 432,4 [M+H]⁺; Método 2minpHbajov01

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,37 (1H, s), 8,24 (1H, s), 7,87-7,61 (4H, a m), 7,56 (1H, a d), 7,42 (1H, s a), 2,91-2,78 (2H, a m), 2,48 (3H, s), 2,38 (3H, s), 1,58-1,42 (2H, a m), 1,02 (6H, s).

Ejemplo 5.1
Clorhidrato de 3-(6-amino-5-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida



El compuesto del título se preparó de forma análoga al Ejemplo 5 a partir de 5-bromo-3-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-2-amina (Intermedio C8) y *N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)bencenosulfonamida (Intermedio B2);

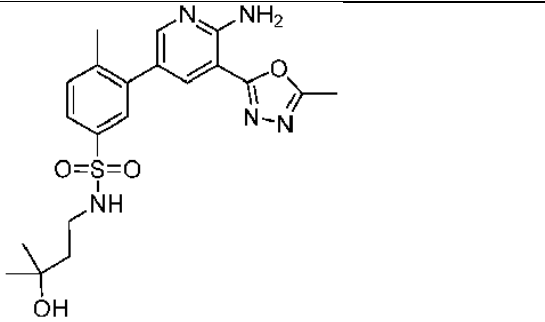
LCMS: t_R = 1,13 min; MS m/z 444,3 [M-H]⁻; Método 2minpHbajov01.

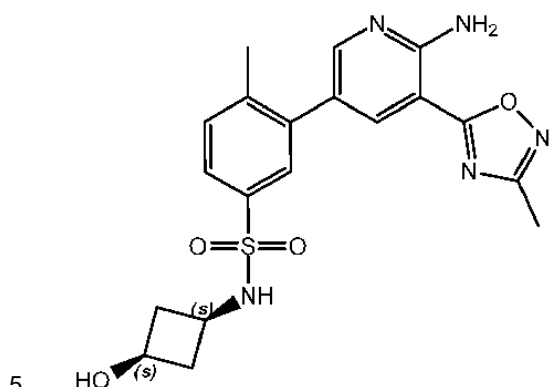
¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,39 (1H, d), 8,28 (1H, d), 7,78 (1H, s a), 7,71 (2H, m), 7,54 (1H, m), 7,48 (1H, t), 3,19 (1H, m), 2,63 (2H, d), 2,37 (3H, s), 1,35 (6H, d), 1,06 (6H, s).

Los compuestos de los siguientes ejemplos tabulados se prepararon de forma análoga al Ejemplo 5 a partir de los compuestos de partida adecuados. Para el Ejemplo 5.6, no se formó la sal de tipo clorhidrato.

Tabla 2

Ej.	Estructura	Nombre	[M+H] ⁺ /RMN
5.2		Clorhidrato de <i>trans</i> -3-(6-amino-5-(5-metiloxazol-2-il)piridin-3-il)- <i>N</i> -(4-hidroxiciclohexil)-4-metilbencenosulfonamida	LCMS t _R 0,83min. MS m/z 443,7 [M+H] ⁺ , Método: 2minpHbajov01 ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,25 (3H, s a), 7,75 (1H, d), 7,71 (1H, s), 7,61 (1H, d), 7,56 (1H, d), 7,20 (1H, s), 3,30 (1H, m), 2,95 (1H, m), 2,42 (3H, s), 2,37 (3H, s), 1,67 (4H, dd), 1,13 (4H, m).
5.3		Clorhidrato de 3-(6-amino-5-(3-etil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)- <i>N</i> -(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida	LCMS: t _R = 1,10 min; MS m/z 432,6 [M+H] ⁺ ; Método 2minpHbajov01 ¹ H RMN - (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,41 (1H, s), 8,35 (1H, s), 7,93 (1H, s a), 7,72 (2H, m), 7,55 (1H, d), 7,49 (1H, t), 2,86 (2H, m), 2,63 (2H, d), 2,38 (3H, s), 1,32 (3H, t), 1,06 (6H, s).
5.4		Clorhidrato de <i>trans</i> -3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)- <i>N</i> -(4-hidroxiciclohexil)-4-metilbencenosulfonamida	LCMS: t _R = 0,82min MS m/z 443,5 [M+H] ⁺ ; Método 2minpHbajov01. ¹ H RMN (400MHz, DMSO-d ₆) δ 8,22 (1H, mult), 8,20 (1H, a), 7,73 (1H, dd), 7,70 (1H, s), 7,60 (1H, d), 7,54 (1H, d), 7,00 (1H, s), 3,29 (1H, mult), 2,91 (1H, mult), 2,37 (3H, s), 2,33 (3H, s), 1,71 (2H, a), 1,62 (2H, a), 1,13 (4H, mult).
5.5		Diastereómeros del clorhidrato de 3-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)- <i>N</i> -(3-hidroxiciclobutil)-4-metilbencenosulfonamida	LCMS: t _R = 0,80 y 0,82 min; MS m/z 416,1 [M+H] ⁺ ; Método 2minpHbajov01 ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,38 (1H, s), 8,29 (1H, s), 7,85 (2H, m), 7,67 (3H, m), 7,54 (1H, m), 3,74 (0,7H, m), 3,66 (0,7H, m), 3,13 (0,7H, m), 2,38 (3H, s), 2,24 (1,4H, m), 1,98 (0,8H, m), 1,60 (1,3H, m).

5.6		<p>3-(6-Amino-5-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-3-il)-N-(3-hidroxi-3-metilbutil)-4-metilbencenosulfonamida</p> <p>LCMS: $t_R = 0,86$; MS m/z 432,6 $[M+H]^+$; Método 2minpHbajov01 1H RMN (400MHz, DMSO-d6), δ, 8,28 (1H, s), 7,98 (1H, s), 7,57 (6H, m), 4,28 (1H, s), 2,83 (2H, m), 2,58 (3H, s), 2,37 (3H, s), 1,51 (2H, s), 1,03 (6H, s)</p>
-----	---	---

Ejemplo 5.5a:**3-(6-Amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-N-((1S,3S)-3-hidroxiciclobutil)-4-metilbencenosulfonamida**

La 3-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-N-(3-hidroxiciclobutil)-4-metilbencenosulfonamida (Ejemplo 5.5) (100 mg, 0.241 mmol) se separó mediante SFC quiral de acuerdo con las siguientes condiciones para proporcionar el compuesto del título como el primer pico eluido:

Tiempo de retención de SFC = 3,476 min. Un experimento NOESY confirmó la estereoquímica correcta.

10 LCMS: $t_R = 0,90$ min; MS m/z 416,6 $[M+H]^+$; Método 2minpHbajov01

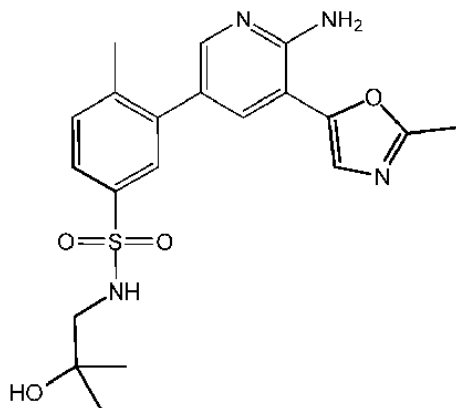
1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,35 (1H, d), 8,17 (1H, d), 7,82 (1H, d), 7,68 (1H, d), 7,65 (1H, s), 7,60 (2H, s), 7,53 (1H, d), 5,00 (1H, d), 3,66 (1H, m), 3,13 (1H, m), 2,47 (3H, s), 2,38 (3H, s), 2,24 (2H, m), 1,60 (2H, s).

Detalles del método:

15

Columna: LUX A2, 250 x 10 mm, 5 μ m a 35 °C;
 Fase móvil: 50% de isopropanol + 0,1% v/v de DEA / 50% de CO₂;
 Flujo: 10 mL/min; Detección: UV a 254 nm;
 Instrumento: Berger Minigram SFC2

20

Ejemplo 6**3-(6-Amino-5-(2-metiloxazol-5-il)piridin-3-il)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida**

A una mezcla que comprendía 5-bromo-3-(2-metiloxazol-5-il)piridin-2-ilamina (Intermedio C4) (1,3 g, 5,12 mmol) y N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2] dioxaborolan-2-il)bencenosulfonamida (Intermedio B2) (2,83 g,

7,67 mmol) en DME (1,2-dimetoxietano) (25,6 mL) en nitrógeno gaseoso, se le añadió secuencialmente el catalizador cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,180 g, 0,256 mmol) seguido de Na₂CO₃ (ac.) 2 M (7,67 mL, 15,35 mmol). La mezcla resultante se calentó hasta 80 °C durante 3 horas. Después de enfriar hasta TA, la mezcla se dejó reposar durante toda la noche. La mezcla se repartió entre EtOAc (75 mL) y NaHCO₃ sat. para tener una mezcla bifásica. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera (75 mL), se secó con MgSO₄, se filtró al vacío y se concentró a presión reducida para obtener un aceite marrón crudo. El material crudo se introdujo en una columna de sílice de 120 g (RediSep®) y se cebó con TBME (éter *tert*-butil metílico). El producto se diluyó utilizando un gradiente de TBME / MeOH (10-20%) y una recolección según UV desencadenada a 254 nm. Las fracciones del producto se combinaron y se concentraron para obtener una espuma/aceite amarillo viscoso. La espuma/aceite aislado se disolvió en MeOH y se concentró de nuevo a presión reducida y la goma/aceite resultante se sometió a sonicación en TBME (~80 mL) durante 2 horas para obtener un sólido amarillo. El sólido se filtró al vacío y se secó a 40 °C durante 2 horas para obtener el compuesto del título; LCMS: t_R 0,79 min; MS m/z 417,3 [M+H]⁺; Método 2minpHbajov03
¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,04 (1H, d), 7,72 (1H, d), 7,66 (1H, dd), 7,64 (1H, d), 7,50 (1H, d), 7,49 (1H, s), 7,43 (1H, t), 6,29 (2H, s), 4,38 (1H, s), 2,61 (2H,d), 2,47 (3H, s), 2,34 (3H, s), 1,05 (6H, s).

Recristalización de 3-(6-amino-5-(2-metiloxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida (Ejemplo 6):

Se suspendió 3-(6-amino-5-(2-metiloxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida (se puede preparar como en el Ejemplo 6; 16,5 g) en EtOH (110 mL) y se calentó en un reactor hasta 50 °C. Se añadió una suspensión de cristales que actuaban como núcleo de cristalización (A) (0,9 g, 39,6 mmol) en etanol (6 mL) a esta solución y la mezcla de reacción se sometió a un ciclo durante toda la noche utilizando el siguiente programa para el ciclo: - se calienta desde 5 °C hasta 50 °C a 5 °C/min, se mantiene a 50 °C durante 5 min, se enfría desde 50 °C hasta 5 °C a 0,27 °C/min, se mantiene a 5 °C durante 25 min. Tiempo total del ciclo: 215 min. Velocidad de agitación: 1000 rpm.

Después de que se completaran 6 ciclos, la suspensión resultante se filtró y el filtrado se lavó con la mínima cantidad de etanol. Este filtrado se secó al vacío a 40 °C durante 2,5 h (rendimiento 13,4 g). La calorimetría diferencial de barrido mostró un punto de fusión de 157 °C para este material.

Se preparó una suspensión de cristales que actuaban como núcleo de cristalización (A) como se indica a continuación: Se suspendió 3-(6-amino-5-(2-metiloxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida (se puede preparar como se ha descrito en el Ejemplo 6; 0,9 g) en EtOH (6 mL) y se calentó en un reactor hasta 50 °C. Se añadieron cristales que actuaban como núcleo de cristalización (B) (12 mg) a esta solución turbia a 50 °C en el primer ciclo y la mezcla de reacción se sometió a una serie de ciclos durante toda la noche utilizando el siguiente programa para los ciclos:

- se calienta desde 5 °C hasta 50 °C a 5 °C/min, se mantiene a 50 °C durante 5 min, se enfría desde 50 °C hasta 5 °C a 0,27 °C/min, se mantiene a 5 °C durante 25 min. Tiempo total del ciclo: 205 min. Velocidad de agitación: 1000 rpm.

Los cristales que actuaban como núcleo de cristalización (B) se preparan como se indica a continuación: Se añadió 3-(6-amino-5-(2-metiloxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida (se puede preparar como se ha descrito en el Ejemplo 6; 150 mg) a 1 mL de etanol, lo cual proporcionó una solución turbia a 50 °C. La mezcla de reacción se sometió a una serie de ciclos durante 6 horas utilizando el siguiente programa para los ciclos: - se calienta desde 5 °C hasta 50 °C a 5 °C/min, se mantiene a 50 °C durante 1 min, se enfría desde 50 °C hasta 5 °C a 0,5 °C/min, se mantiene a 5 °C durante 25 min. Tiempo total del ciclo: 125 min. Velocidad de agitación: 1000 rpm. Este ciclo de calentamiento/enfriamiento se modificó con una velocidad de enfriamiento más baja, reducida desde 0,5 °C hasta 0,27 °C.

La mezcla de reacción se sometió adicionalmente a una serie de ciclos durante 65 horas (25 ciclos) utilizando el siguiente programa para los ciclos:

- se calienta desde 5 °C hasta 50 °C a 5 °C/min, se mantiene a 50 °C durante 1 min, se enfría desde 50 °C hasta 5 °C a 0,27 °C/min, se mantiene a 5 °C durante 25 min. Tiempo total del ciclo: 205 min. Velocidad de agitación: 1000 rpm.

A continuación, esta mezcla de reacción se filtró y se secó al vacío a 40 °C durante 2 h (rendimiento: 80 mg).

Preparación de la sal de tipo clorhidrato de 3-(6-amino-5-(2-metiloxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida (Ejemplo 6):

Se añadió 1 mL de IPA al 95% que contenía 20 µL de HCl 12 N al sólido de 3-(6-amino-5-(2-metiloxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida (Ejemplo 6; 100 mg) a temperatura ambiente y a continuación se colocó en un reactor. La mezcla de reacción se sometió a una serie de ciclos (1 ciclo) utilizando el siguiente programa para los ciclos:

- se calienta desde 25 °C hasta 50 °C en 30 min, se mantiene a 50 °C durante 1 hora, se enfría desde 50 °C hasta 5 °C en 2 horas, se mantiene a 5 °C durante 1 h. Velocidad de agitación: 500 rpm para la agitación.

- El precipitado se recolectó mediante centrifugación y se secó al vacío durante toda la noche para obtener un sólido blanco.

Preparación de la sal de tipo fumarato de 3-(6-amino-5-(2-metiloxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida (Ejemplo 6):

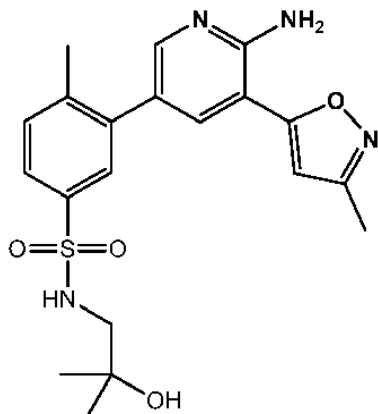
Se añadieron 500 μ L de EtOAc a la mezcla sólida de 50 mg de 3-(6-amino-5-(2-metiloxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida (Ejemplo 6) y 14 mg de ácido fumárico a temperatura ambiente en un reactor. La mezcla de reacción se sometió a una serie de ciclos (6 ciclo) utilizando el siguiente programa para los ciclos:

- se calienta desde 25 °C hasta 50 °C en 30 min, se mantiene a 50 °C durante 1 h, se enfría desde 50 °C hasta 5 °C en 2 h, se mantiene a 5 °C durante 1 h.

- El precipitado se recolectó mediante centrifugación y se secó al vacío durante toda la noche para obtener un sólido blanco.

Ejemplo 7

3-(6-Amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida



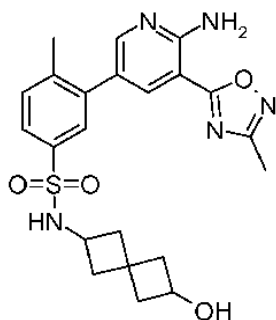
Una mezcla que comprendía 5-bromo-3-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-2-ilamina (Intermedio C5) (1,5 g, 5,90 mmol) en 1,4-dioxano (12 mL), fosfato de potasio (2,506 g, 11,81 mmol), *N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)bencenosulfonamida (Intermedio B2) (2,180 g, 5,90 mmol) y [1,1'-bis(di-*tert*-butilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (0,192 g, 0,295 mmol) en agua (3,00 mL) se calentó utilizando radiación de microondas a 100 °C durante 25 min. La mezcla resultante se vertió sobre agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se separó y se lavó con agua, salmuera y se secó con MgSO₄. Se añadió una resina de Si-TMT y, después de agitar durante 1 h, la mezcla se filtró. El disolvente se eliminó a presión reducida y el producto crudo se suspendió en EtOH (50 mL) y se calentó a reflujo. Después de enfriar hasta TA, la mezcla se dejó reposar a TA durante 3 días. El sólido resultante se recolectó mediante filtración y se secó en un horno de vacío a 150 °C durante 7 h para proporcionar el compuesto del título;

LCMS: t_R 2,81min; MS m/z 417,5 [M+H]⁺; Método 8minpHbajov01

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,16 (1 H, d), 7,91 (1 H, d), 7,71 - 7,64 (2 H, m), 7,55 - 7,42 (2 H, m), 6,90 (1 H, s), 6,50 (2 H, s), 4,40 (1 H, s), 2,62 (2 H, d), 2,37 (3 H, s), 2,30 (3 H, s), 1,06 (6 H, s).

Ejemplo 8

3-[6-Amino-5-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piridin-3-il]-*N*-(6-hidroxiespiro[3.3]hept-2-il)-4-metilbencenosulfonamida (racemato)

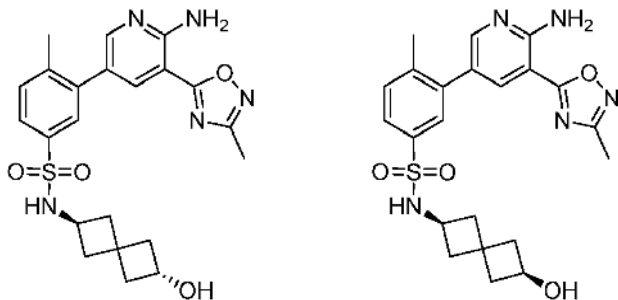


Una mezcla agitada de 3-bromo-*N*-(6-hidroxiespiro[3.3]heptan-2-il)-4-metilbencenosulfonamida racémica (Intermedio A8) (353 mg, 0,980 mmol), KOAc (144 mg, 1,470 mmol), aducto PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂ (40,0 mg, 0,049 mmol) y bis(pinacolato)diboro (274 mg, 1,078 mmol) en DME (4901 μ L), en atmósfera de N₂, se calentó a 90 °C durante 18 h. Se añadió 5-bromo-3-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-2-ilamina (Intermedio C3) (250 mg, 0,980 mmol), Na₂CO₃ acuoso 2 M (1470 μ L, 2,94 mmol) y aducto PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂ (40,0 mg, 0,049 mmol) y la reacción se calentó en un microondas durante 45 min a 120 °C. La reacción se añadió a agua (100 mL) y el producto se extrajo en EtOAc (2 x 90 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con MgSO₄ y trimetilol en soporte polimérico para atrapar el Pd. Esta mezcla se agitó ocasionalmente durante 1 hora. Los sólidos se eliminaron por filtración, se lavaron con EtOAc y se concentraron al vacío. El crudo se purificó mediante cromatografía combiflash ISCO, eluyendo con un gradiente de 0-10% de (NH₃ 2 M

en MeOH) en DCM en una columna de Si de 24 g, introduciendo la muestra con DCM para proporcionar 3-[6-amino-5-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)piridin-3-il]-*N*-(6-hidroxiespiro[3.3]hept-2-il)-4-metilbencenosulfonamida racémica (Ejemplo 8); LCMS: $t_R = 0,99$ min; MS m/z 456,1 [M+H]⁺; Método 2minpHbajov01

Ejemplo 8.1: Clorhidrato de (*R*) o (*S*)-3-[6-amino-5-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)piridin-3-il]-*N*-(6-hidroxiespiro[3.3]hept-2-il)-4-metilbencenosulfonamida

5



o

Se llevó a cabo la separación quiral del racemato del Ejemplo 8 en las siguientes condiciones:

Columna: 2 x Chiralpak AD-H, 250 x 10 mm

5 μ m a 35 °C

10 Fase móvil: 35% de isopropanol + 0,1% v/v de DEA / 65% de CO₂

Flujo: 10 mL/min

Detección: UV a 220 nm

Instrumento: Berger Minigram SFC1

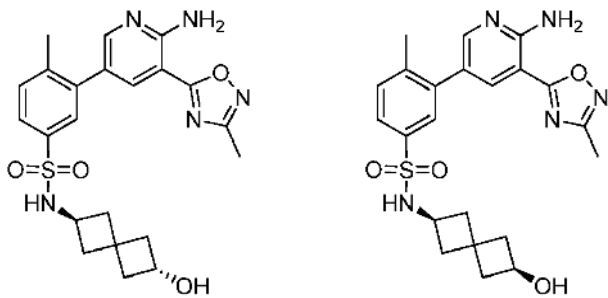
15 El primer compuesto eluido se disolvió en MeOH (0,5 mL) y se añadió HCl 4,0 M en dioxano (0,5 mL). Después de 5 min, la mezcla se concentró a sequedad y el sólido resultante se recrystalizó en EtOH (~2 mL) para proporcionar el compuesto del título (enantiómero único, estereoquímica desconocida).

LCMS: t_R 0,98 min; MS m/z 456,5 [M+H]⁺; Método 2minpHbajov01.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,38 (1H, s), 8,28 (1H, s), 7,86 (1H, d), 7,72-7,62 (2H, m), 7,53 (1H, d), 3,91-3,80 (1H, m), 3,59-3,48 (1H, m), 2,48 (3H, s), 2,38 (3H, s), 2,27,2,18 (1H, m), 2,09-1,98 (2H, m), 1,97-1,85 (1H, m), 1,82-1,63, (4H, m).

Ejemplo 8.2: Clorhidrato de (*R*) o (*S*)-3-[6-amino-5-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)piridin-3-il]-*N*-(6-hidroxiespiro[3.3]hept-2-il)-4-metilbencenosulfonamida

20



o

El segundo compuesto eluido se disolvió en MeOH (0,5 mL) y se añadió HCl 4,0 M en dioxano (0,5 mL). Después de 5 min, la mezcla se concentró a sequedad y el sólido resultante se recrystalizó en EtOH (~2 mL) para proporcionar el compuesto del título (enantiómero único, estereoquímica desconocida).

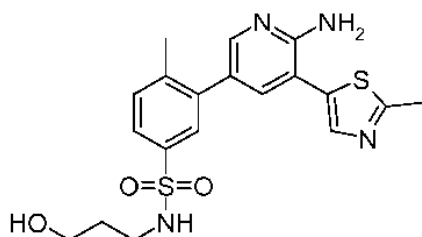
25 LCMS: t_R 1,05 min; MS m/z 457,2 [M+H]⁺; Método 2minpHbajov01.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,38 (1H, s), 8,28 (1H, s), 7,86 (1H, d), 7,72-7,62 (2H, m), 7,53 (1H, d), 3,91-3,80 (1H, m), 3,59-3,48 (1H, m), 2,48 (3H, s), 2,38 (3H, s), 2,27,2,18 (1H, m), 2,09-1,98 (2H, m), 1,97-1,85 (1H, m), 1,82-1,63, (4H, m).

Ejemplo 9

3-[6-Amino-5-(2-metilthiazol-5-il)piridin-3-il]-*N*-(3-hidroxipropil)-4-metilbencenosulfonamida

30



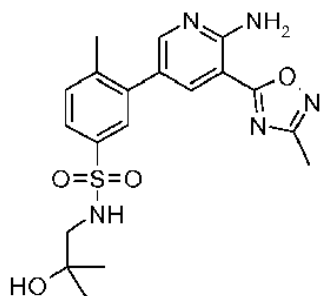
Una mezcla de 5-bromo-3-(2-metiltiazol-5-il)piridin-2-ilamina (Intermedio C6) (40 mg, 0,148 mmol), *N*-(3-hidroxi-propil)-4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzenosulfonamida (Intermedio B1) (65 mg, 0,183 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (11 mg, 0,016 mmol) y carbonato de sodio acuoso 2 M (225 μ L, 0,450 mmol) en tolueno (0,6 mL) y etanol (300 μ L) se calentó en un microondas hasta 120 °C durante 1 hora. Se añadió DCM y las fases se separaron utilizando un cartucho separador de fases. La fase orgánica se evaporó a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna flash utilizando una introducción de la muestra en fase sólida (ISCO, 4 g de sílice, 0-20% de metanol en TBME) para obtener el producto como un aceite de color amarillo-naranja. Se cristalizó en etanol para obtener un sólido naranja (31 mg);

LCMS: t_R 0,66 min; MS m/z 419,2 [M+H]⁺; Método 2minpHbajo.

¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆) δ 8,03 (1H, d); 7,83 (1H, s); 7,64 (1H); 7,60 (1H); 7,53-7,48 (2H, m); 7,45 (1H, a); 6,13 (2H, s); 4,40 (1H, a); 3,36 (2H, a m); 2,78 (2H, a t); 2,69 (3H, s); 2,36 (3H, s); 1,52 (2H, m).

Ejemplo 10

3-[6-Amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il]-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbenzenosulfonamida, sal de tipo clorhidrato



A una solución de *N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzenosulfonamida (Intermedio B2) (2,82 g, 7,64 mmol) en DME (25,5 mL) se añadió 5-bromo-3-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-2-amina (Intermedio C3) (1,3 g, 5,10 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,179 g, 0,255 mmol) y Na₂CO₃ (ac. 2,0 M) (7,64 mL, 15,29 mmol). La reacción se calentó en un microondas a 120 °C durante 30 min. Se añadió 1 g adicional de *N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzenosulfonamida y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,179 g, 0,255 mmol) y la reacción se sometió a microondas a 120 °C durante 30 min.

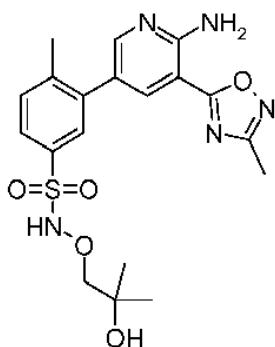
La reacción se añadió a agua (400 mL) y el producto se extrajo en EtOAc (2 x 200 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con MgSO₄ y trimetilol en soporte polimérico para atrapar el Pd. Esta mezcla se agitó ocasionalmente durante 1 hora. Los sólidos se eliminaron por filtración, se lavaron con EtOAc y se concentraron a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía combiflash ISCO, eluyendo con un gradiente modificado de 0-10% de (DCM_NH₃ 2 M en MeOH) en una columna de Si de 80 g, introduciendo la muestra con DCM. La goma resultante se disolvió en TBME (~3 mL). Esto se calentó y se concentró hasta ~1 mL. La solución se dejó enfriar durante toda la noche. El sólido resultante se recolectó mediante filtración y se secó para obtener un sólido de color amarillo pálido. El producto purificado se arrastró con HCl 4 M en dioxano (2 mL). Después de 5 min, los componentes volátiles se evaporaron y el residuo se recristalizó en EtOH caliente para obtener un sólido;

LCMS: t_R 0,96 min; MS m/z 418,3 [M+H]⁺; Método 2minpHbajov01

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,36 (1H, d), 8,23 (1H, d), 7,85-7,50 (2H, s a), 7,69 (2H, d), 7,68 (1H, dd), 7,53 (1H, d), 7,45 (1H, t), 2,61 (2H, d), 2,46 (3H, s), 2,37 (3H, s), 1,05 (6H, s).

Ejemplo 11

3-[6-Amino-5-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piridin-3-il]-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-metilbenzenosulfonamida, sal de tipo clorhidrato

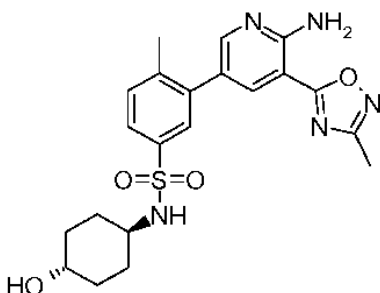


5 Se preparó a partir de *N*-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)bencenosulfonamida (Intermedio B4) y 5-bromo-3-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-2-amina (Intermedio C3) en condiciones análogas a las del Ejemplo 1. El producto purificado se arrastró con HCl 4 M en dioxano (2 mL). Después de 5 min, los componentes volátiles se evaporaron y el residuo se recristalizó en EtOH caliente para obtener un sólido; LCMS: t_R 0,90 min; MS m/z 434,3 [M+H]⁺; Método 2minpHbajov01
¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 10,44 (1H, s), 8,40 (1H, s), 8,32 (1H, d), 7,78 (1H, d), 7,73 (1H, s), 7,61 (1H, d), 3,73 (2H, s), 2,49 (3H, s), 2,41 (3H, s), 1,06 (6H, s).

Ejemplo 12

***trans*-3-[6-Amino-5-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)piridin-3-il]-*N*-(4-hidroxiciclohexil)-4-metilbencenosulfonamida, sal de tipo clorhidrato**

10



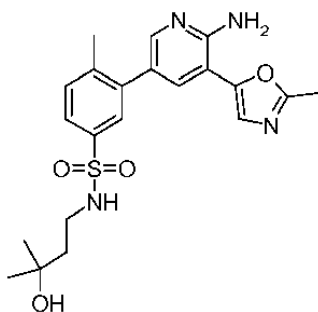
15

Se preparó a partir de *trans-N*-(4-hidroxi-2-ciclohexil)-4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)bencenosulfonamida (Intermedio B5) y 5-bromo-3-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-2-amina (Intermedio C3) en condiciones análogas a las del Ejemplo 1. El producto purificado se arrastró con HCl 4 M en dioxano (2 mL). Después de 5 min, los componentes volátiles se evaporaron y el residuo se recristalizó en EtOH caliente para obtener un sólido; LCMS: t_R 0,93 min; MS m/z 442,3 [M-H]⁻; Método 2minpHbajov01
¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 8,38(1H, s), 8,24 (1H, s), 7,80-7,65 (3H, m), 7,62-7,50 (2H, m), 7,61 (1H, d), 3,37-3,34 (1H, m), 3,00-2,87 (1H, m), 2,39 (3H, s), 1,79-1,55 (4H, m), 1,27-1,00 (4H, m).

Ejemplo 13

3-[6-Amino-5-(2-metiloxazol-5-il)piridin-3-il]-*N*-(3-hidroxi-3-metilbutil)-4-metilbencenosulfonamida, sal de tipo clorhidrato

20

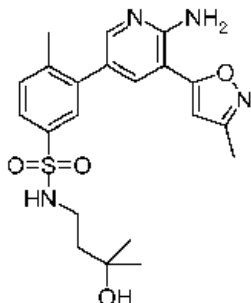


25

El compuesto del título se preparó a partir de *N*-(3-hidroxi-3-metilbutil)-4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencenosulfonamida (Intermedio B3) y 5-bromo-3-(2-metiloxazol-5-il)piridin-2-ilamina (Intermedio C4) en condiciones análogas a las del Ejemplo 1. El producto purificado se arrastró con HCl 4 M en dioxano (2 mL). Después de 5 min, los componentes volátiles se evaporaron y el residuo se recristalizó en EtOH caliente para obtener un sólido; LCMS: t_R 0,78 min; MS m/z 431,4 [M+H]⁺; Método 2minpHbajov01
¹H (400MHz, DMSO-*d*6) δ 8,24 (2H, s), 8,15 (1H, a), 7,76 (1H, dd), 7,71 (1H, d), 7,69 (1H, s), 7,59 (1H, d), 7,50 (1H, a t), 5,20 (2H, a), 2,82 (2H, m), 2,50 (3H, s, parcialmente oculto por el DMSO), 2,37 (3H, s), 1,50 (2H, m), 1,03 (6H, s).

Ejemplo 14

3-[6-Amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il]-N-(3-hidroxi-3-metilbutil)-4-metilbencenosulfonamida, sal de tipo clorhidrato



Se preparó a partir de *N*-(3-hidroxi-3-metilbutil)-4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencenosulfonamida (Intermedio B3) y 5-bromo-3-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-2-ilamina (Intermedio C5) en condiciones análogas a las del Ejemplo 1.

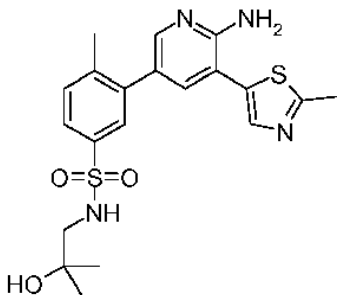
El producto purificado se arrastró con HCl 4 M en dioxano (2 mL). Después de 5 min, los componentes volátiles se evaporaron y el residuo se recrystalizó en EtOH caliente para obtener un sólido;

LCMS: t_R 0,86min; MS m/z 431,6 [M+H]⁺; Método 2minpHbajov01

¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆) δ 8,22 (1H, d), 8,17 (1H, s), 7,71 (1H, dd), 7,67 (1H, s), 7,56 (1H, d), 7,44 (1H, t), 6,99 (1H, s), 2,83 (2H, m), 2,37 (3H, s), 2,32 (3H, s), 1,50 (2H, m), 1,02 (6H, s).

Ejemplo 15

3-[6-Amino-5-(2-metiltiazol-5-il)piridin-3-il]-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida



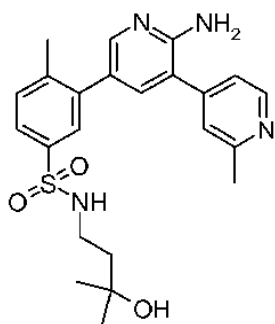
Una mezcla de 3-bromo-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida (Intermedio A2) (48 mg, 0,149 mmol), acetato de potasio (22 mg, 0,224 mmol), aducto PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂ (6 mg, 7,35 μ mol) y bis(pinacolato)diboro (42 mg, 0,165 mmol) en DME (0,7 mL) se calentó en un microondas hasta 90 °C durante 3 horas. Se añadió 5-bromo-3-(2-metiltiazol-5-il)piridin-2-ilamina (Intermedio C6) (40 mg, 0,148 mmol), aducto PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂ (6 mg, 7,35 μ mol) y carbonato de sodio acuoso (2 M, 0,25 mL, 0,500 mmol) y la reacción se calentó en un microondas hasta 120 °C durante 45 min. Se añadió DCM y la mezcla se repartió utilizando una columna separadora de fases, se añadió sobre sílice y se purificó mediante cromatografía en columna flash (ISCO, 4 g de sílice, 0-12% de metanol en TBME) para obtener el producto como un sólido marrón;

LCMS: t_R 0,69 min; MS m/z 433,2 [M+H]⁺; Método 2minpHbajo.

¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆) δ 8,04 (1H, d); 7,83 (1H, s); 7,67-7,62 (2H, m); 7,53-7,47 (2H, m); 7,42 (1H, t); 6,13 (2H, s); 4,38 (1H, s); 2,69 (3H, s); 2,60 (2H, d); 2,36 (3H, s); 1,05 (6H, s).

Ejemplo 16

3-(2-Amino-2'-metil-[3,4']bipiridinil-5-il)-N-(3-hidroxi-3-metilbutil)-4-metilbencenosulfonamida

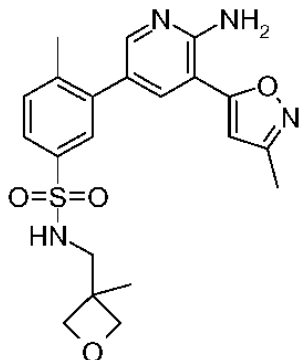


5 Se preparó a partir de *N*-(3-hidroxi-3-metilbutil)-4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencenosulfonamida (Intermedio B3) y 5-bromo-2'-metil-[3,4']bipiridinil-2-ilamina (Intermedio C7) en condiciones análogas a las del Ejemplo 9; LCMS: t_R 0,58 min; MS m/z 441,2 $[M+H]^+$; Método 2minpHbajov01
 1H RMN (400MHz, MeOH- d_4) δ 8,52 (1H, d), 8,04 (1H, d), 7,75 (1H, dd), 7,71 (1H, d), 7,52 (3H, m), 7,43 (1H, m), 3,00 (2H, m), 2,62 (3H, s), 2,42 (3H, s), 1,65 (2H, m), 1,15 (6H, s).

Ejemplo 17

Clorhidrato de
 ilmetil)bencenosulfonamida

3-[6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il]-4-metil-*N*-(3-metiloxetan-3-



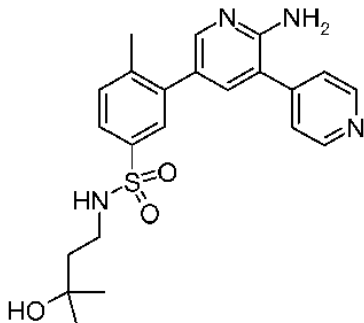
10

El compuesto del título se preparó a partir de 4-metil-*N*-(3-metil-oxetan-3-ilmetil)-3-(4,4,5,5)tetrametil-[1,3,2] dioxaborolan-2-il)-bencenosulfonamida (Intermedio B7) y 5-bromo-3-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-2-ilamina (Intermedio C5) en condiciones análogas a las del Ejemplo 1;

15 LCMS: t_R 0,85min; MS m/z 429,3. $[M+H]^+$; Método 2minpHbajov01
 1H RMN (400MHz, DMSO- d_6) δ 8,27 (2H, m), 7,73 (2H, m), 7,59 (2H, m), 7,03 (1H, s), 3,52 (2H, d), 3,24 (2H, d), 2,71 (2H, d), 2,37 (3H, s), 2,33 (3H, s), 0,86 (3H, s).

Ejemplo 18

3-(2-Amino-[3,4']bipiridinil-5-il)-*N*-(3-hidroxi-3-metilbutil)-4-metilbencenosulfonamida



20

25 En un tubo para microondas de 2 mL dotado de una barra agitadora, se añadió carbonato de potasio (116 mg, 0,84 mmol), yoduro de cobre (I) (16 mg, 0,084 mmol), 6-metil-2-(piridin-4-il)-1,3,6,2-dioxazaborocan-4,8-diona (59 mg, 0,252 mmol), 3-(6-amino-5-bromopiridin-3-il)-*N*-(3-hidroxi-3-metilbutil)-4-metilbencenosulfonamida (Intermedio E1) (72 mg, 0,168 mmol) y XPhos (32 mg, 0,067 mmol). Se añadió DMF (2 mL) e IPA (0,4 mL) y a continuación $Pd_2(dba)_3$ (15 mg, 0,17 mmol). La mezcla se calentó en un microondas Biotage durante 1 hora a 100 °C. Se añadió ácido piridin-4-borónico (31 mg, 0,252

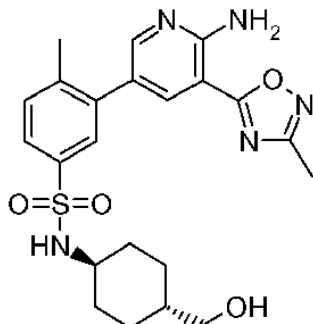
mmol) y la mezcla se calentó en el microondas durante 1 hora más. Se añadió carbonato de sodio 2 M (1 mL) y la reacción se calentó durante 2 h más. La reacción se diluyó con agua (5 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 5 mL). La evaporación proporcionó un aceite marrón. La purificación en un sistema de HPLC preparativo proporcionó el producto como un aceite marrón;

5 LCMS: t_R 0,59 min; MS m/z 427,2 [M+H]⁺; Método 2minpHbajo.

¹H RMN (400MHz, MeOH-d₄) δ 8,54 (2H, d), 7,93 (1H, d), 7,63 (1H, dd), 7,60 (1H, d), 7,53 (2H, d), 7,43 (1H, d), 7,40 (1H, d), 2,88 (2H, m), 2,30 (3H, s), 1,53 (2H, m), 1,02 (6H, s).

Ejemplo 19

Clorhidrato de *trans*-3-[6-amino-5-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)piridin-3-il]-*N*-(4-hidroxi metilciclohexil)-4-metilbencenosulfonamida



10

A una solución agitada de cloruro de 3-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-4-metilbenceno-1-sulfonilo (Intermedio E2) (50 mg, 0,137 mmol) en DMA (685 μ L), en atmósfera de N₂, se añadió *trans* (4-aminociclohexil)metanol (26,6 mg, 0,206 mmol) y DIPEA (59,8 μ L, 0,343 mmol). La reacción se agitó durante 4 horas a TA. La mezcla de reacción se añadió a NaHCO₃ acuoso sat. (50 mL) y el producto se extrajo en EtOAc (2 x 40 mL). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron con MgSO₄ y se concentraron a sequedad. El producto crudo se purificó mediante cromatografía combiflash ISCO, eluyendo con un gradiente de 0-10% de (NH₃ 2,0 M en MeOH) en DCM en una columna de Si de 4 g, introduciendo la muestra con DCM. El aceite resultante se disolvió en una cantidad pequeña de MeOH (1 mL) y se añadió HCl en dioxano (4 M) (1 mL). La mezcla se concentró a sequedad y el sólido se recrystalizó en EtOH caliente para obtener un sólido cristalino (65 mg, 96%). El producto purificado se arrastró con HCl 4 M en dioxano (2 mL). Después de 5 min, los componentes volátiles se evaporaron y el residuo se recrystalizó en EtOH caliente para obtener un sólido;

15

LCMS: t_R 1,01 min; MS m/z 458,5 [M+H]⁺; Método 2minpHbajov01.

¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆) δ 8,37 (1H, d), 8,26 (1H, d), 8,05-7,65 (3H, m solapado con a), 7,60 (1H, d), 7,54 (1H, d), 3,14 (2H, d), 2,90 (1H, a), 2,48 (3H, s), 2,38 (3H, s), 1,66 (4H, m), 1,14 (3H, m), 0,82 (2H, m).

25

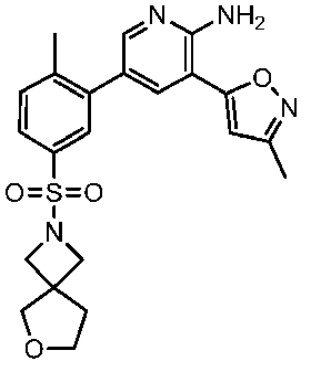
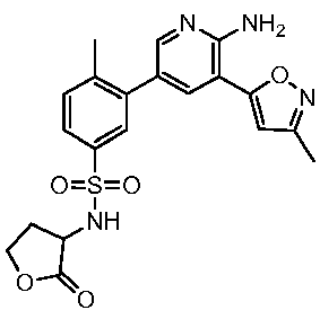
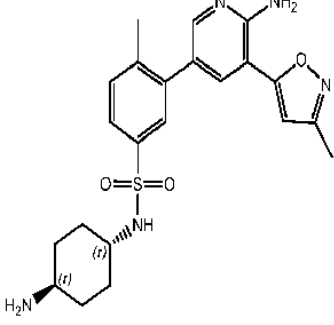
Los siguientes ejemplos de 19.1 a 19.20 se prepararon de acuerdo con el método siguiente partiendo de una amina adecuada que se puede adquirir de proveedores comerciales.

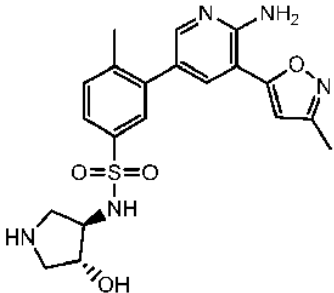
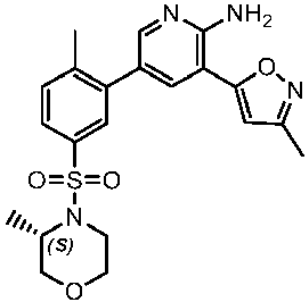
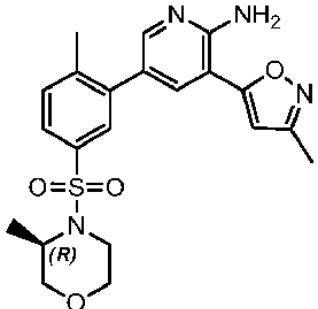
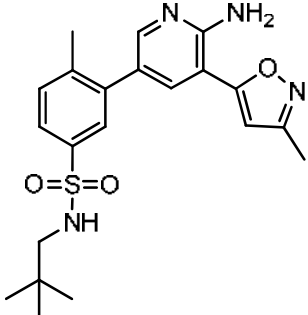
30

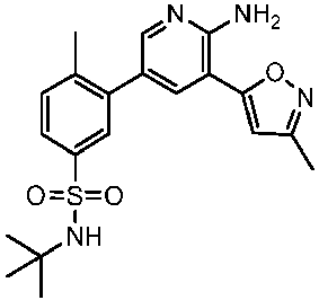
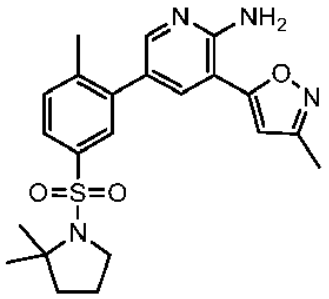
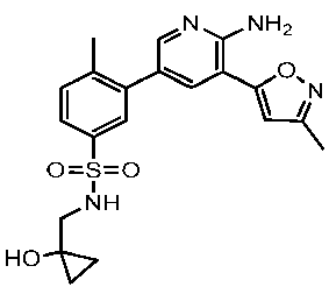
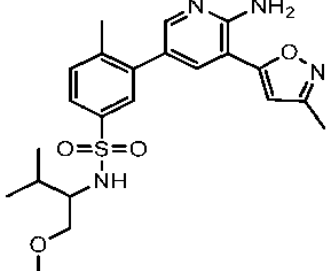
Cada amina (0,206 mmol) se trató con una solución de diisopropiltilamina (0,048 mL, 0,275 mmol) en DMA (0,5 mL) y se sometió a sonicación para garantizar que todo el material se había disuelto. A continuación, cada solución se trató con una solución de cloruro de 3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-4-metilbenceno-1-sulfonilo (Intermedio E3) (50 mg, 0,137 mmol) en DMA (1 mL) y las mezclas de reacción se agitaron durante 4 horas. Para los ejemplos 19.3 y 19.4, se utilizaron aminas monoprotectadas con boc para garantizar que la reacción se producía en el nitrógeno correcto y el grupo boc se eliminó antes de la purificación mediante un tratamiento con ácido trifluoroacético (1 mL) y agitación durante toda la noche. A continuación, las mezclas de reacción se evaporaron a sequedad, se disolvieron de nuevo en DMA (1,5 mL) y se procedió a su purificación. Las mezclas de reacción se purificaron mediante HPLC preparativa de fase inversa dirigida por MS [detalles de la columna: Waters XSelect CSH Prep C18, 5 μ m OBD, 30 x 100 mm; temperatura de la columna: temperatura ambiente; gradiente: de un 5 a un 100% de acetonitrilo en agua (+ 0.1% de TFA) durante 9,0 minutos], lo cual dio como resultado la formación de las sales con ácido trifluoroacético. Para los ejemplos 19.3, 19.4, 19.19, 19.22, fue necesaria una purificación adicional utilizando una columna Isolute® PE-AX, lo cual dio como resultado la formación de las sales con ácido acético. Las soluciones de cada reacción se evaporaron a sequedad y se analizaron utilizando el Método de LCMS 2minpHbajov02. La preparación de la amina utilizada en el ejemplo 19.16 se describe en Brocklehurst *et al.*, *Org. Proc. Res. Dev.*, 2011, 15, 294-300.

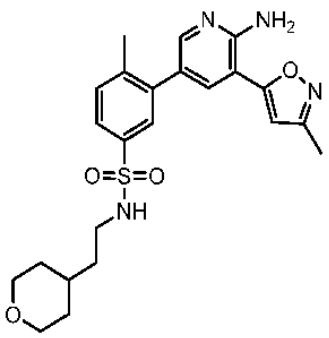
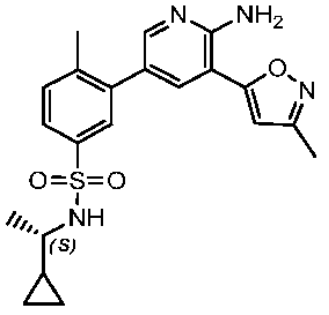
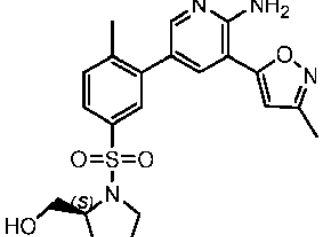
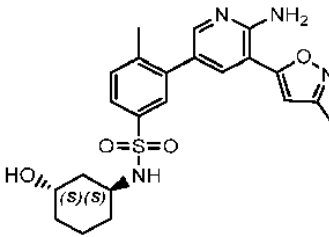
40

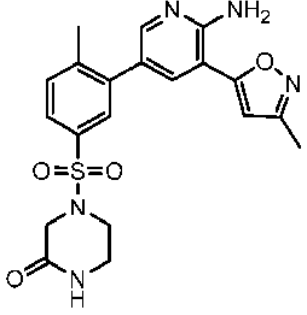
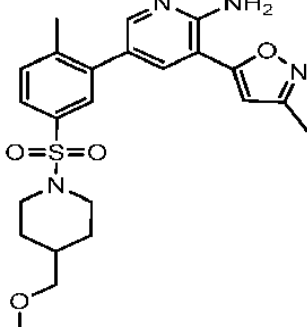
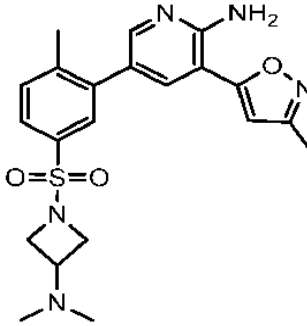
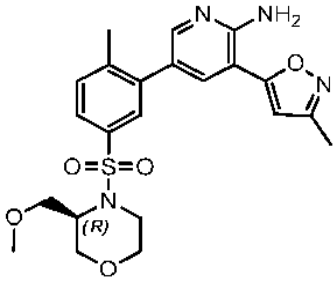
Ej. #	Estructura	Nombre	t_R (min)	MS [M+H] ⁺
-------	------------	--------	-------------	-----------------------

19.1		5-(5-(6-oxa-2-azaespiro[3.4]octan-2-ilsulfonyl)-2-metilfenil)-3-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-2-amina, sal con ácido trifluoroacético	0,84	441,5
19.2		3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-4-metil-N-(2-oxotetrahidrofuran-3-il)benzenosulfonamida, sal con ácido trifluoroacético	0,78	429,4
19.3		3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-N-(<i>trans</i> -4-aminociclohexil)-4-metilbenzenosulfonamida, sal con ácido acético	0,68	442,5

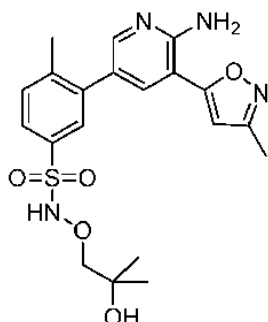
19.4		3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)- <i>N</i> -(<i>trans</i> -4-metilpirrolidin-3-il)-4-metilbencenosulfonamida, sal con ácido acético	0,66	430,5
19.5		(S)-5-(2-metil-5-((3-metilmorfolino)sulfonil)fenil)-3-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-2-amina, sal con ácido trifluoroacético	0,88	429,5
19.6		(R)-5-(2-metil-5-((3-metilmorfolino)sulfonil)fenil)-3-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-2-amina, sal con ácido trifluoroacético	0,88	429,5
19.7		3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-4-metil- <i>N</i> -neopentilbencenosulfonamida, sal con ácido trifluoroacético	0,98	415,5

19.8		3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)- <i>N</i> -(<i>tert</i> -butil)-4-metilbencenosulfonamida, sal con ácido trifluoroacético	0,91	401,5
19.9		5-(5-((2,2-dimetilpirrolidin-1-il)sulfonyl)-2-metilfenil)-3-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-2-amina, sal con ácido trifluoroacético	0,98	427,5
19.10		3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)- <i>N</i> -((1-hidroxiciclopropil)metil)-4-metilbencenosulfonamida, sal con ácido trifluoroacético	0,78	415,5
19.11		3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)- <i>N</i> -(1-metoxi-3-metilbutan-2-il)-4-metilbencenosulfonamida, sal con ácido trifluoroacético	0,94	445,5

19.12		3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-4-metil- <i>N</i> -(2-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)etil)bencenosulfonamida, sal con ácido trifluoroacético	0,87	457,5
19.13		(S)-3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)- <i>N</i> -(1-ciclopropiletil)-4-metilbencenosulfonamida, sal con ácido trifluoroacético	0,93	413,5
19.15		(S)-1-((3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-4-metilfenil)sulfonyl)pirrolidin-2-il)metanol, sal con ácido trifluoroacético	0,81	429,5
19.16		3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)- <i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-3-hidroxiciclohexil)-4-metilbencenosulfonamida, sal con ácido trifluoroacético	0,8	443,5

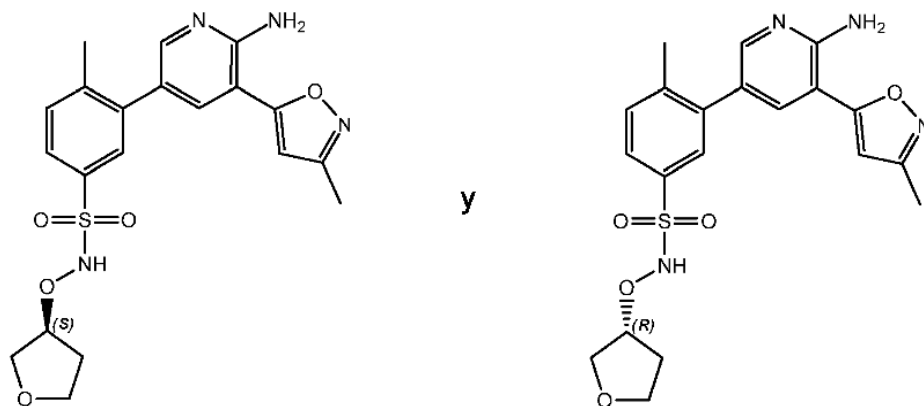
19.17		4-((3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-4-metilfenil)sulfonyl)piperazin-2-ona, sal con ácido trifluoroacético	0,76	428,5
19.18		5-(5-((4-(metoximetil)piperidin-1-il)sulfonyl)-2-metilfenil)-3-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-2-amina, sal con ácido trifluoroacético	0,95	457,5
19.19		5-(5-((3-(dimetilamino)azetidin-1-il)sulfonyl)-2-metilfenil)-3-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-2-amina, sal con ácido acético	0,69	428,5
19.20		(R)-5-(5-((3-(metoximetil)morfolino)sulfonyl)-2-metilfenil)-3-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-2-amina, sal con ácido trifluoroacético	0,86	459,5

19.21		1-((3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-4-metilfenil)sulfonyl)-4-metilazepan-4-ol, sal con ácido trifluoroacético	0,86	457,6
19.22		(S)-5-(5-((3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)sulfonyl)-2-metilfenil)-3-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-2-amina, sal con ácido acético	0,7	442,55

Ejemplo 20**Clorhidrato de metilbencenosulfonamida****3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-N-(2-hidroxi-2-metilproxi)-4-**

- 5 A una solución agitada de piridina (0,066 mL, 0,813 mmol) y 1-(aminooxi)-2-metilpropan-2-ol (86 mg, 0,813 mmol) en THF (6 mL) para obtener una solución amarilla, se añadió cloruro de 3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-4-metilbenceno-1-sulfonilo (Intermedio E3) (26,9 mg, 0,739 mmol). La reacción se agitó a 0 °C durante 30 min y se dejó que se calentara hasta TA durante toda la noche. La mezcla resultante se extrajo con DCM y la porción orgánica se lavó con agua, salmuera y se secó utilizando MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida.
- 10 El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash utilizando la cromatografía en columna flash, elución con TBME:MeOH (0-10%) en un cartucho de sílice de 24 g. Las fracciones requeridas se combinaron y se eliminó el disolvente a presión reducida para proporcionar un sólido amarillo. El sólido se disolvió en HCl 4 M en dioxano y se eliminó el disolvente a presión reducida para proporcionar un residuo amarillo. El residuo amarillo se disolvió en isohexano:etanol (1:1) y se recristalizó durante varios días para proporcionar el compuesto del título en forma de cristales blanquecinos;
- 15 LCMS: t_R 0,87 min; MS m/z 433,5 [M+H]⁺; Método 2minpHbajov01
¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆) δ 10,45 (1H, s), 8,24 (2H, mult), 7,78 (1H, d), 7,75 (1H, s), 7,61 (1H, d), 7,02 (1H, s), 3,72 (2H, s), 2,40 (3H, s), 2,33 (3H, s), 1,05 (6H, s).

Ejemplo 21a: (*R* o *S*)-3-(6-Amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-4-metil-*N*-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)benzenosulfonamida y **Ejemplo 21b:** (*R* o *S*)-3-(6-aminoamino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-4-metil-*N*-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)benzenosulfonamida



Paso 1: 2-((Tetrahidrofuran-3-il)oxi)isoindolin-1,3-diona

Referencias de la bibliografía:

Synlett (1998), (5), 471-472

Organic Preparations and Procedures International (1996), 28(2), 127-64 (Remítase a la página 144).

A una solución agitada de *N*-hidroxiftalimida (5 g, 30,7 mmol) en THF (200 mL) a 0 °C, se añadió PS-trifenilfosfina (carga de 1.88 mmol/g) (19.56 g, 36.8 mmol) y a continuación tetrahidrofuran-3-ol (2.477 mL, 30.7 mmol) y azodicarboxilato de di-*tert*-butilo (7,06 g, 30,7 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 10 min y a continuación durante 21 horas a TA. La mezcla se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El sólido amarillo resultante se lavó disgregándolo con éter y el sólido se recolectó mediante filtración, se lavó con más éter para obtener un sólido de color amarillo pálido. Las aguas madres se evaporaron a presión reducida y se lavaron de nuevo disgregándolas con éter para obtener un sólido de color amarillo pálido;

LCMS: t_R 0,82min; MS m/z 234,4[M+H]⁺; Método: 2minpHbajov01.

Paso 2: *O*-(Tetrahidrofuran-3-il)hidroxilamina

A una solución agitada de 2-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)isoindolin-1,3-diona (paso 1) (3,07 g, 13,16 mmol) en MeOH (60 mL), se añadió hidrazina hidratada (1,097 mL, 14,48 mmol). La mezcla resultante se agitó a TA durante 16 horas durante la noche, para proporcionar una solución amarilla con una suspensión de un sólido blanco. El sólido blanco se eliminó mediante filtración y el filtrado se evaporó a presión reducida. Este se lavó disgregándolo con DCM y el sólido se eliminó de nuevo mediante filtración. El filtrado se evaporó a presión reducida para obtener un aceite amarillo, el cual se utilizó sin purificación adicional en el paso posterior.

Paso 3: (*S*)-3-(6-Amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-4-metil-*N*-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)benzenosulfonamida y (*R*)-3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-4-metil-*N*-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)benzenosulfonamida

A la *O*-(tetrahidrofuran-3-il)hidroxilamina (paso 2) (75 mg, 0,727 mmol) se le añadió piridina (0,2 mL, 2,473 mmol) seguida inmediatamente de una solución recién preparada de cloruro de (3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-4-metilbenceno-1-sulfonilo (Intermedio E3) (150 mg, 0,375 mmol) en *N,N*-dimetilacetamida (3 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla de reacción se repartió entre diclorometano (9 mL) y bicarbonato de sodio acuoso saturado (6 mL), se agitó y se separó utilizando un separador de fases. La fase acuosa se extrajo adicionalmente con acetato de etilo (6 mL), esta fase orgánica se secó con sulfato de magnesio y se filtró. Los extractos orgánicos se combinaron y se evaporaron a presión reducida para obtener un residuo oleoso marrón, el cual se purificó mediante cromatografía en columna flash (12 g de sílice, 2-7% de metanol en DCM). Las fracciones que se eluyeron entre 3,5-4,5% se combinaron, se evaporaron a presión reducida y se secaron en un horno de vacío durante toda la noche para obtener el racemato. La separación quiral del racemato utilizando cromatografía de fluidos supercríticos proporcionó los enantiómeros individuales (Ejemplo 21a y 21b).

Las fracciones recolectadas se analizaron mediante SFC quiral analítica utilizando el siguiente método:

Chiralpak IC-3, 150 x 2,1 mm 3 μ m a 40 °C, 0,4 mL/min, UV a 220 nm y 254 nm

Fase móvil: 40% de isopropanol + 0,1% v/v de DEA / 60% de CO₂

Ejemplo 21a: Primer pico eluido: (S)-3-(6-Amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-4-metil-N-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)bencenosulfonamida o (R)-3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-4-metil-N-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)bencenosulfonamida

SFC t_R 8,18 min;

5 LCMS: t_R 0,98min; MS m/z 431,2 [M+H]⁺; Método: 2minpHbajov03

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,39 (1 H, s a.), 8,16 (1 H, d, J=2,3 Hz), 7,91 (1 H, d, J=2,3 Hz), 7,72 (1 H, dd, J=8,1, 1,8 Hz), 7,66 (1 H, d, J=1,8 Hz), 7,58 (1 H, d, J=8,1 Hz), 6,90 (1 H, s), 6,52 (2 H, s), 4,67 (1 H, m), 3,79 (1 H, m), 3,71 - 3,61 (3 H, m), 2,39 (3 H, s), 2,30 (3 H, s), 2,05 - 1,89 (2 H, m).

10 **Ejemplo 21b: Segundo pico eluido:** (S)-3-(6-Amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-4-metil-N-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)bencenosulfonamida o (R)-3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-4-metil-N-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)bencenosulfonamida

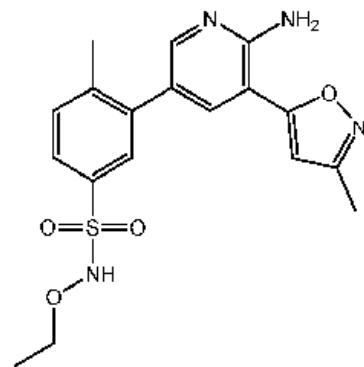
SFC t_R 10,73 min;

LCMS: t_R 1,01min; MS m/z 429,2 [M-H]⁻; Método: 2minpHbajov03

15 RMN idéntica al Ejemplo 21a

Ejemplo 22:

3-(6-Amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-N-etoxi-4-metilbencenosulfonamida



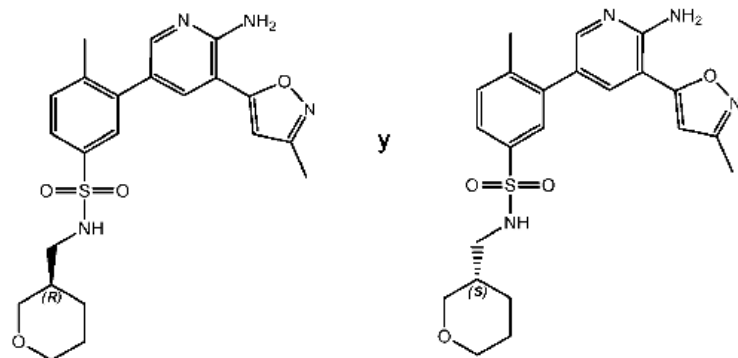
20 **Paso 1:** 3-(6-Amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-N-etoxi-4-metilbencenosulfonamida

A una solución de O-etilhidroxilamina (15 mg, 0,246 mmol) y piridina (75 μ L, 0,927 mmol) en N,N-dimetilacetamida (DMA) (1 mL), se añadió cloruro de 3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-4-metilbenceno-1-sulfonilo (Intermedio E3) (50 mg, 0,125 mmol). La mezcla resultante se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente, a continuación se repartió entre DCM (3 mL) y bicarbonato de sodio sat. (2 mL) y se separó utilizando un separador de fases. Se evaporó a presión ambiental y a continuación adicionalmente a presión reducida. El residuo oleoso marrón resultante se purificó mediante cromatografía en columna flash (4 g de sílice, 3-7% de metanol en DCM). Las fracciones que se eluyeron entre 3-4% de metanol se combinaron y se evaporaron a presión reducida, a continuación se secaron al vacío durante toda la noche. El aceite de color amarillo pálido obtenido se lavó disgregándolo con éter dietílico para obtener un sólido blanquecino, el cual se recolectó mediante filtración y se secó en un horno de vacío para proporcionar el compuesto del título;

LCMS: t_R 0,96min; MS m/z 389,2 [M+H]⁺; Método: 2minpHbajov01

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,30 (1 H, s a.), 8,16 (1 H, d, J=2 Hz), 7,91 (1 H, d, J=2 Hz), 7,73 (1 H, d, J=8 Hz), 7,67 (1 H, s), 7,57 (1 H, d, J=8 Hz), 6,90 (1 H, s), 6,52 (2 H, s), 3,91 (2 H, c, J=7 Hz), 2,39 (3 H, s), 2,30 (3 H, s), 1,10 (3 H, t).

35 **Ejemplo 23a:** (R o S)-3-(6-Amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-4-metil-N-((tetrahidro-2H-piran-3-il)metil)bencenosulfonamida y **Ejemplo 23b:** (R o S)-3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-4-metil-N-((tetrahidro-2H-piran-3-il)metil)bencenosulfonamida



40

A DIPEA (125 μ L, 0,716 mmol), se añadió cloruro de 3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-4-metilbenceno-1-sulfonilo (Intermedio E3) (100 mg, 0,250 mmol) seguido inmediatamente de una solución recién preparada de (tetrahidro-2H-piran-3-il)metanamina (30 mg, 0,260 mmol) en *N,N*-dimetilacetamida (2 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 días, a continuación se repartió entre diclorometano (6 mL) y carbonato de sodio acuoso 1 M (4 mL), se agitó y se separó utilizando un separador de fases. La fase orgánica se evaporó a presión reducida. El residuo oleoso marrón resultante se purificó mediante cromatografía en columna flash (4 g de sílice, 2-6% de (amoníaco metanólico 7 M) en DCM). Las fracciones que se eluyeron con ~4% de amoníaco metanólico se combinaron y se evaporaron a presión reducida y el material resultante se sometió a una separación quiral mediante SFC utilizando las siguientes condiciones:

Concentración de la muestra: 35 mg en 2 mL de THF
 Columna: Chiralpak IA, 250 x 10 mm, 5 μ m a 35 °C
 Fase móvil: 40% de metanol + 0.1% v/v de DEA / 60% de CO₂
 Flujo: 10 mL/min
 Detección: UV a 220 nm
 Berger Minigram SFC Sistema 2
 Tiempo de ejecución: 18,00
 Volumen de inyección: 100,000

Se obtuvieron dos fracciones y se analizaron mediante SFC quiral analítica utilizando las siguientes condiciones:

Tiempo de ejecución: 18,00
 Volumen de inyección: 200,000
 Columna: Chiralpak IA, 250 x 10 mm, 5 μ m a 35 °C
 Fase móvil: 40% de metanol + 0.1% v/v de DEA / 60% de CO₂
 Flujo: 10 mL/min
 Detección: UV a 220 nm
 Berger Minigram SFC Sistema 2

Ejemplo 23a: (*R*)-3-(6-Amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-4-metil-*N*-((tetrahidro-2H-piran-3-il)metil)bencenosulfonamida o (*S*)-3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-4-metil-*N*-((tetrahidro-2H-piran-3-il)metil)bencenosulfonamida

SFC Tiempo de retención = t_R 11,1 min;

LCMS: t_R 0,95min; MS m/z 443,2 [M+H]⁺; Método: 2minpHbajov01

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,15 (1 H, d, *J*=2,3 Hz), 7,90 (1 H, d, *J*=2,3 Hz), 7,67 (1 H, dd), 7,62 (1 H, d), 7,58 (1 H, t), 7,53 (1 H, d, *J*=8 Hz), 6,90 (1 H, s), 6,50 (2 H, s), 3,73 (1 H, m), 3,67 (1 H, m), 3,27 (1 H, m), 3,03 (1 H, m), 2,63 (2 H, m), 2,36 (3 H, s), 2,30 (3 H, s), 1,70 (1 H, m), 1,60 (1 H, a m), 1,49 (1 H, a m), 1,39 (1 H, a m), 1,17 (1 H, a m).

Ejemplo 23b: (*R*)-3-(6-Amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-4-metil-*N*-((tetrahidro-2H-piran-3-il)metil)bencenosulfonamida o (*S*)-3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-4-metil-*N*-((tetrahidro-2H-piran-3-il)metil)bencenosulfonamida

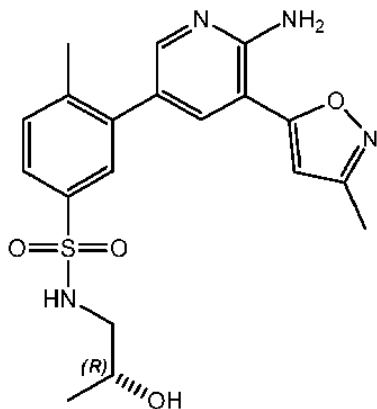
SFC Tiempo de retención = 14,1 min

LCMS: t_R 1,02min; MS m/z 443,2 [M+H]⁺; Método: 2minpHbajov03

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) Ejemplo 23a

Ejemplo 24:

(*R*)-3-(6-Amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(2-hidroxiopropil)-4-metilbencenosulfonamida



50

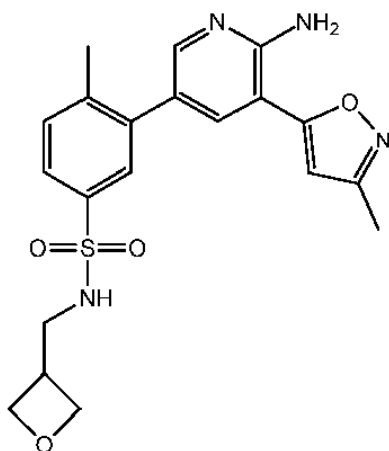
A una solución de (*R*)-1-aminopropan-2-ol (11 μ L, 0,140 mmol) y DIPEA (70 μ L, 0,401 mmol) en *N,N*-dimetilacetamida (1 mL), se añadió cloruro de 3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-4-metilbenceno-1-sulfonilo sólido (Intermedio E3) (50 mg, 0,125 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se repartió entre DCM (3 mL) y bicarbonato de sodio sat. (2 mL), y se separó utilizando un separador de fases. La fase orgánica se introdujo directamente en una columna de 1 g de Isolute® SCX-2 que se había cebado con metanol. La columna se lavó con diclorometano (~10 mL) y se eluyó con amoníaco metanólico 2 M (~4 mL). La fracción amoniacal se evaporó a presión reducida y se purificó adicionalmente mediante cromatografía en columna flash (4 g de sílice, 0-10% de (amoníaco metanólico 7 M) en DCM). Las fracciones que contenían el producto se evaporaron a presión reducida y a continuación se secaron en un horno de vacío durante 3 días para proporcionar el compuesto del título;

LCMS: t_R 0,79min; MS m/z 403,3 [M+H]⁺; Método: 2minpHbajov01

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 8,15 (1 H, d, J=2,5 Hz), 7,90 (1 H, d, J=2,5 Hz), 7,69 - 7,63 (2 H, m), 7,52 (2 H, m), 6,89 (1 H, s), 6,49 (2 H, s), 4,67 (1 H, d, J=4,5 Hz), 3,60 (1 H, m), 2,71 - 2,60 (2 H, m), 2,36 (3 H, s), 2,30 (3 H, s), 1,00 (3 H, d)

Ejemplo 25:

3-(6-Amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-4-metil-N-(oxetan-3-ilmetil)bencenosulfonamida



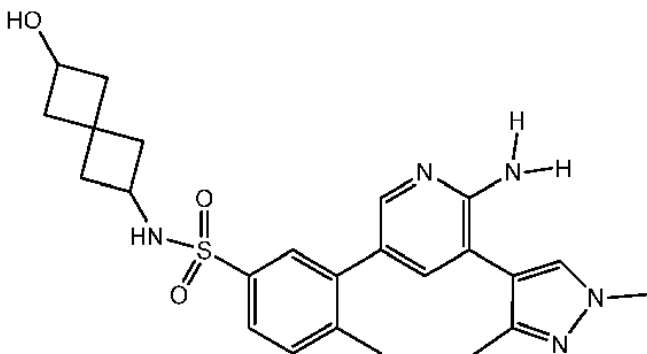
A la oxetan-3-ilmetanamina (11 mg, 0,126 mmol), se le añadió DIPEA (70 μ L, 0,401 mmol) seguida inmediatamente de una solución recién preparada de cloruro de 3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-4-metilbenceno-1-sulfonilo (Intermedio E3) (50 mg, 0,125 mmol) en *N,N*-dimetilacetamida (1 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 días, a continuación se repartió entre diclorometano (3 mL) y carbonato de sodio acuoso 1 M (2 mL), se agitó y se separó utilizando un separador de fases. La fase orgánica se evaporó a presión reducida para obtener un residuo oleoso marrón, el cual se purificó mediante cromatografía en columna flash (4 g de sílice, 3-6% de (amoníaco metanólico 7 M) en DCM). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron a presión reducida, a continuación se secaron en un horno de vacío durante toda la noche para obtener el compuesto del título;

LCMS: t_R 0,83 min; MS m/z 415,4 [M+H]⁺; Método: 2minpHbajov01

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 8,16 (1 H, d, J=2 Hz), 7,91 (1 H, d, J=2 Hz), 7,74 (1 H, a.), 7,69 (1 H, d), 7,64 (1 H, s), 7,55 (1 H, d, J=8 Hz), 6,90 (1 H, s), 6,50 (2 H, s), 4,54 (2 H, t), 4,20 (2 H, t), 3,06-2,95 (3 H, m), 2,37 (3 H, s), 2,30 (3 H, s)

Ejemplo 26:

3-(6-Amino-5-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)-N-(6-hidroxiestero[3.3]heptan-2-il)-4-metilbencenosulfonamida



Paso 1: N-(6-Hidroxiestero[3.3]heptan-2-il)-4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencenosulfonamida

A una mezcla agitada de 3-bromo-*N*-(6-hidroxiespiro[3.3]heptan-2-il)-4-metilbencenosulfonamida (Intermedio A8) (1,6 g, 4,44 mmol), bis(pinacolato)diboro (1,241 g, 4,89 mmol) y acetato de potasio (0,654 g, 6,66 mmol) en DME anhidro (22 mL) a TA, se añadió el aducto PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂ (0,181 g, 0,222 mmol). La mezcla se calentó a 90 °C durante toda la noche, a continuación se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua (100 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 75 mL). Los extractos de EtOAc se combinaron, se lavaron con salmuera sat. (75 mL), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron para obtener un aceite amarillo, el cual se purificó mediante cromatografía en gel de sílice utilizando 0-100% de EtOAc en isohexano como eluyente. Las fracciones que contenían el producto se evaporaron para obtener el compuesto del título como una espuma expandida;

LCMS: t_R=1,17 min; MS [M+H]⁺ 408,2; Método: 2minpHbajov01.

10 Paso 2: 5-Bromo-3-(1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)piridin-2-amina

En un vial para microondas, se añadió 2-amino-5-bromo-3-yodopiridina (200 mg, 0,669 mmol), éster pinacólico del ácido 1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-borónico (150 mg, 0,676 mmol), solución acuosa de Na₂CO₃ 2 M (1004 µL, 2,007 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) complejoado con DCM (27,3 mg, 0,033 mmol) y DME (2.0 mL) para obtener una suspensión naranja. La mezcla de reacción se calentó en un microondas hasta 120 °C durante 2 horas. La solución resultante del compuesto del título se utilizó directamente en el siguiente paso.

15 Paso 3: 3-(6-Amino-5-(1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)piridin-3-il)-*N*-(6-hidroxiespiro[3.3]heptan-2-il)-4-metilbencenosulfonamida

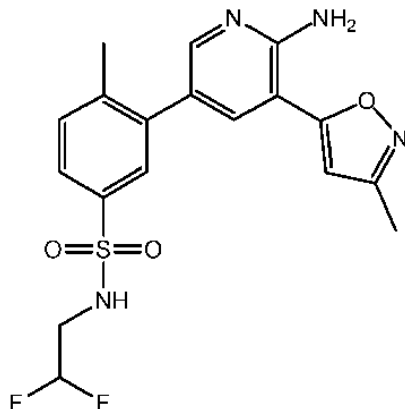
20 Se añadió DME (0,5 mL) a *N*-(6-hidroxiespiro[3.3]heptan-2-il)-4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencenosulfonamida (paso 1) (0,210 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) complejoado con DCM (8,58 mg, 10,50 µmol), carbonato de sodio ac. 2 M (0,315 mL, 0,630 mmol) y 0,5 mL de la solución de 5-bromo-3-(1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)piridin-2-amina (paso 2) y la solución resultante se calentó hasta 150° durante 3 horas utilizando un reactor de microondas. Las reacciones se purificaron utilizando cromatografía de fase inversa y un modificador del pH bajo (TFA) con una recolección de las fracciones dirigida por la masa. Las fracciones que contenían el producto se evaporaron a presión reducida, se disolvieron de nuevo en metanol (5 mL) y se filtraron a través de un cartucho de MP-bicarbonato. El cartucho se lavó con 10 mL de metanol y el filtrado se evaporó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título;

25 LCMS: t_R 0,77 min; MS m/z 468,3 [M+H]⁺; Método 2minpHbajov02.

30

Ejemplo 27:

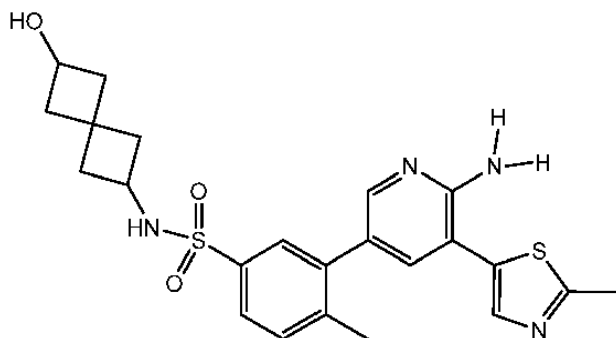
3-(6-Amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(2,2-difluoroetil)-4-metilbencenosulfonamida



35 A la 2,2-difluoroetanamina (11 mg, 0,136 mmol), se le añadió DIPEA (70 µL, 0,401 mmol) seguida inmediatamente de una solución recién preparada de cloruro de 3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-4-metilbenceno-1-sulfonilo (Intermedio E3) (50 mg, 0,125 mmol) en *N,N*-dimetilacetamida (1 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 días, a continuación se repartió entre diclorometano (3 mL) y bicarbonato de sodio acuoso saturado (2 mL), se agitó y se separó utilizando un separador de fases. La fase orgánica se evaporó a presión reducida y el residuo oleoso marrón se purificó mediante cromatografía en columna flash (4 g de sílice, 0-10% de metanol en DCM). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron, a continuación se lavaron disgregándolas con éter dietílico para proporcionar el compuesto del título;

40 LCMS: t_R 0,91min; MS m/z 409,2 [M+H]⁺; Método: 2minpHbajov01

45 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,16 (2 H, d, J=2,5 Hz), 7,91 (1 H, d, J=2,5 Hz), 7,70 (1 H, m), 7,66 (1 H, d, J=2,0 Hz), 7,54 (1 H, d, J=8 Hz), 6,90 (1 H, s), 6,50 (2 H, s), 6,00 (1 H, tt, J=55, 4 Hz), 3,22 (2 H, m), 2,37 (3 H, s), 2,30 (3 H, s).

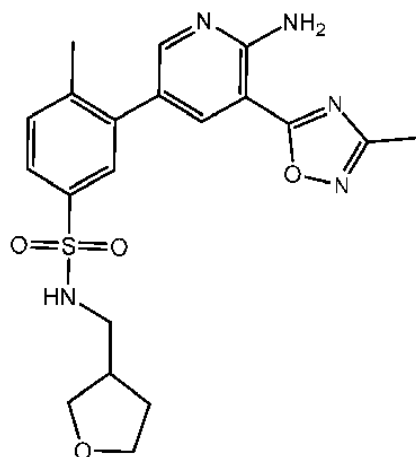
Ejemplo 28:**3-(6-Amino-5-(2-metiltiazol-5-il)piridin-3-il)-N-(6-hidroxiestero[3.3]heptan-2-il)-4-metilbencenosulfonamida**5 **Paso 1:** 5-Bromo-3-(2-metiltiazol-5-il)piridin-2-amina

Una mezcla de 2-amino-5-bromo-3-yodopiridina (350 mg, 1,171 mmol), éster pinacólico del ácido 2-metiltiazol-5-borónico (266 mg, 1,183 mmol), solución acuosa de Na₂CO₃ 2 M (1,756 mL, 3,51mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) complejado con DCM (47,8 mg, 0,059 mmol) y DME (3,0 mL) se calentó hasta 120 °C durante 90 minutos en un reactor de microondas.

La mezcla de reacción resultante del compuesto del título se utilizó directamente en el siguiente paso.

15 **Paso 2:** 3-(6-Amino-5-(2-metiltiazol-5-il)piridin-3-il)-N-(6-hidroxiestero[3.3]heptan-2-il)-4-metilbencenosulfonamida

Una mezcla de N-(6-hidroxiestero[3.3]heptan-2-il)-4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencenosulfonamida (Ejemplo 26 paso 1) (0,215 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) complejado con DCM (7,96 mg, 9,75 μmol), carbonato de sodio 2 M (0,293 mL, 0,585 mmol) y 0,5 mL de una solución de 5-bromo-3-(2-metiltiazol-5-il)piridin-2-amina (mezcla de reacción del paso 1) en DME (0,5 mL) se calentó hasta 150 °C durante 3 horas en un reactor de microondas. Las reacciones se purificaron utilizando cromatografía de fase inversa y un modificador del pH bajo (TFA) con una recolección de las fracciones dirigida por la masa. Las fracciones que contenían el producto se filtraron a través de un cartucho de MP-bicarbonato. El cartucho se lavó con 10 mL de metanol y los filtrados combinados se evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título; LCMS: t_R 0,77min; MS m/z 471,2 [M+H]⁺; Método: 2minpHbajov02

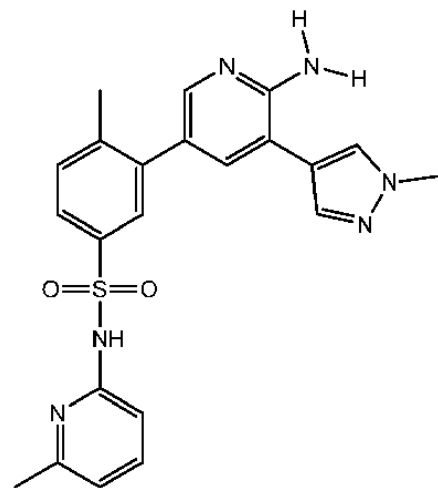
25 **Ejemplo 29:****3-(6-Amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-4-metil-N-((tetrahidrofuran-3-il)metil)bencenosulfonamida**

Se añadió (tetrahidrofuran-3-il)metanamina (30 μL, 0,294 mmol) y piridina (70 μL, 0,865 mmol) a una mezcla agitada de cloruro de 3-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-4-metilbenceno-1-sulfonilo (Intermedio E2) (60 mg, 0,150 mmol) en THF (1 mL). La mezcla resultante se agitó durante tres días, a continuación se diluyó con DCM y se añadió bicarbonato de sodio saturado (1 mL). Las fases se separaron, la fase orgánica se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC dirigida por la masa. Las fracciones que contenían el producto se evaporaron a presión reducida y el residuo se repartió entre DCM y agua, se separó utilizando un separador de fases y se evaporó a presión reducida. El producto crudo se lavó disgregándolo con acetato de etilo para obtener el compuesto del título como un sólido blanco;

LCMS: t_R 1,01min; m/z 430,2 [M+H]⁺; Método: 2minpHbajov01

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,36 (1 H, d, J=2 Hz), 8,18 (1 H, d, J=2 Hz), 7,73-7,65 (3 H, m), 7,63-7,53 (3 H, m), 3,69-3,53 (3 H, m), 3,36 (1 H, m), 2,74 (2 H, m), 2,47 (3 H, s), 2,38 (3 H, s), 2,31-2,24 (1 H, m), 1,93-1,84 (1 H, m), 1,54-1,46 (1 H, m).

5

Ejemplo 30:**3-(6-Amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)-4-metil-N-(6-metilpiridin-2-il)benzenosulfonamida**

10 **Paso 1:** 5-Bromo-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-amina

Una mezcla de 2-amino-5-bromo-3-yodopiridina (350 mg, 1,171 mmol), éster pinacólico del ácido 1-metilpirazol-4-borónico (246 mg, 1,183 mmol), solución acuosa de Na₂CO₃ 2 M (1756 μ L, 3,51 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) complejado con DCM (47,8 mg, 0,059 mmol) y DME (3,0 mL) se calentó hasta 130 °C durante 2 horas en un reactor de microondas. La solución resultante se utilizó directamente en el siguiente paso.

15

LCMS: t_R 0,58 min; MS m/z 255,2 [M+H]⁺; Método: 2minpHbajov02.

Paso 2: 3-(6-Amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)-4-metil-N-(6-metilpiridin-2-il)benzenosulfonamida

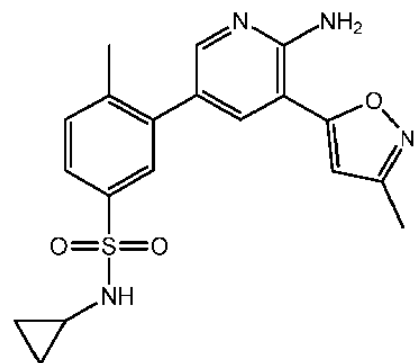
20

Una mezcla de 4-metil-N-(6-metilpiridin-2-il)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzenosulfonamida (Intermedio B6) (0,198 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) complejado con DCM (8,07 mg, 9,88 μ mol), carbonato de sodio 2 M (0,296 mL, 0,593 mmol) y 0,5 mL de la solución de 5-bromo-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-amina (paso 1) en DME se calentó hasta 150 °C durante 3 horas en un reactor de microondas. Las reacciones se purificaron utilizando cromatografía de fase inversa y un modificador del pH bajo (TFA) con una recolección de las fracciones dirigida por la masa. Las fracciones que contenían el producto se evaporaron a presión reducida, se disolvieron de nuevo en metanol (5 mL) y se filtraron a través de un cartucho de MP-bicarbonato. El cartucho se lavó con 10 mL de metanol y el filtrado se evaporó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título;

25

LCMS: t_R 0,74 min; MS m/z 435,2 [M+H]⁺; 2minpHbajov02.

30

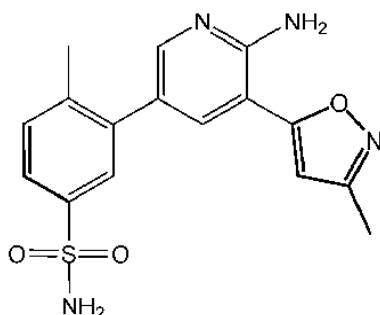
Ejemplo 31:**3-(6-Amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-N-ciclopropil-4-metilbenzenosulfonamida**

35

A una solución de ciclopropanamina (10 μ L, 0,144 mmol) y DIPEA (70 μ L, 0,401 mmol) en *N,N*-dimetilacetamida (1 mL), se añadió cloruro de 3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-4-metilbenceno-1-sulfonilo sólido (Intermedio E3) (50 mg, 0,125 mmol). La mezcla resultante se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente, a continuación se repartió entre DCM (3 mL) y bicarbonato de sodio sat. (2 mL) y se separó utilizando un separador de fases. La fase orgánica se introdujo directamente en una columna SCX-2 de 1 g de Isolute® que se había cebado con metanol. La columna se lavó con diclorometano (~10 mL) y se eluyó con amoníaco metanólico 2 M (~4 mL). La fracción amoniaca se evaporó a presión reducida y se purificó adicionalmente mediante cromatografía en columna flash (4 g de sílice, 0-10% de amoníaco metanólico 7 M) en DCM). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron a presión reducida para obtener un aceite amarillo, el cual se secó en un horno de vacío. El aceite resultante se lavó disgregándolo con metanol para obtener un sólido blanquecino, el cual se secó en un horno de vacío para obtener el compuesto del título;

LCMS: t_R 0,92min; m/z 385,3 [M+H]⁺; Método: 2minpHbajov01
¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 8,15 (1 H, d, J=2,5 Hz), 7,91 (1 H, d, J=2,5 Hz), 7,85 (1 H, s), 7,70 (1 H, dd, J=8,0, 2 Hz), 7,64 (1 H, d, J=2 Hz), 7,55 (1 H, d, J=8 Hz), 6,90 (1 H, s), 6,50 (2 H, s), 2,38 (3 H, s), 2,30 (3 H, s), 2,12 (1 H, m), 0,44 - 0,57 (2 H, m), 0,35 - 0,44 (2 H, m).

15

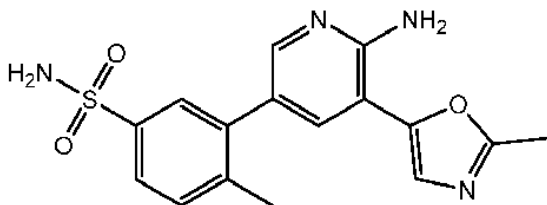
Ejemplo 32:**3-(6-Amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-4-metilbencenosulfonamida**

20

A una solución de 4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencenosulfonamida (Ejemplo 74, paso 1) (110 mg, 0,370 mmol) en acetonitrilo (2,5 mL), se añadió 5-bromo-3-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-2-ilamina (Intermedio C5) (73 mg, 0,287 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (10 mg, 0,014 mmol) y carbonato de sodio (ac. 2,0 M) (0,43 mL, 0,860 mmol). La reacción se calentó hasta 120 °C durante 30 min en un reactor de microondas. Se añadió 4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencenosulfonamida adicional (Ejemplo 74, paso 1) (50mg) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) adicional (10 mg, 0,014 mmol) y la mezcla se calentó de nuevo hasta 120 °C durante 30 min en un microondas. La mezcla de reacción se diluyó con un 10% de metanol en DCM, se filtró a través de una columna de 1 g de Celite® (material para filtración), a continuación se evaporó a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna flash (12 g de sílice, 0-20% de metanol en DCM). El producto obtenido se cristalizó en acetato de etilo:etanol (~1:4), a continuación se lavó disgregándolo con metanol para obtener un sólido marronoso, el cual se secó en un horno de vacío.

LCMS: t_R 0,71 min; m/z 345,5 [M+H]⁺; Método: 2minpHbajov01
¹H RMN (400MHz, DMSO-*d*6) δ 8,15 (1H, d, J 2,3Hz); 7,89 (1H, d, J 2,3Hz); 7,71 (1H, d) que se solapa con 7,69 (1H, s); 7,51 (1H, d, J 7,6Hz); 7,31 (2H, s); 6,90 (1H, s); 6,49 (2H, s); 2,36 (3H, s); 2,30 (3H, s).

35

Ejemplo 33:**3-(6-Amino-5-(2-metiloxazol-5-il)piridin-3-il)-4-metilbencenosulfonamida**

40

A una solución de 4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencenosulfonamida (Ejemplo 74, paso 1) (85 mg, 0,286 mmol) en 1,4-dioxano (2,5 mL), se añadió 5-bromo-3-(2-metiloxazol-5-il)piridin-2-ilamina (Intermedio C4) (70 mg, 0,276 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (10 mg, 0,014 mmol) y carbonato de sodio (ac. 2,0 M) (0,43 mL, 0,860 mmol). La mezcla resultante se calentó hasta reflujo durante 1 hora, se enfrió, a continuación se diluyó con un 10% de metanol en DCM y se hizo pasar a través de una columna de Si-TMT de 500 mg, lavando con DCM adicional. El filtrado y los lavados combinados se evaporaron a presión reducida, a continuación se disolvieron de nuevo en ~10% de metanol en DCM y se unieron a gel de sílice para su purificación mediante cromatografía en columna flash (4 g de sílice, 0-10% de amoníaco metanólico 7 M en DCM, gradiente suave entre un 5 y un 6% para separar una impureza que se eluye de

45

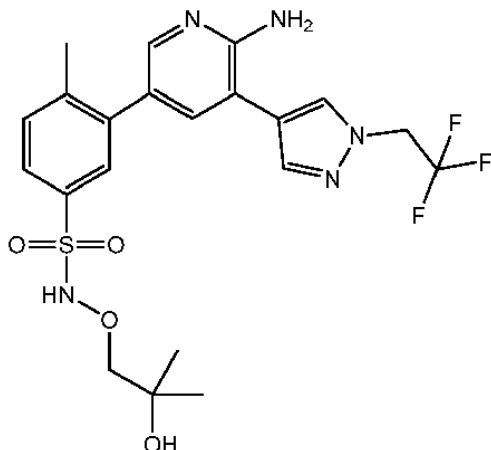
forma similar). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron a presión reducida, a continuación se lavaron disgregándolas con una mezcla de éter dietílico/acetato de etilo para obtener el compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido, el cual se secó en un horno de vacío;

LCMS: t_R 0,69min; m/z 345,4 $[M+H]^+$; Método: 2minpHbajov03

5 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,04 (1 H, d, $J=2,3$ Hz), 7,75-7,65 (3 H, m), 7,53-7,48 (2 H, m), 7,31 (2 H, s), 6,30 (2 H, s), 2,48 (3 H, s), 2,34 (3 H, s)

Ejemplo 34:

10 **Clorhidrato de 3-(6-amino-5-(1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)-N-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-metilbencenosulfonamida**



15 Se añadió carbonato de sodio (0,65 mL de una solución 2 M, 1,3 mmol) a una mezcla de 5-bromo-3-(1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-4-il)piridin-2-amina (Intermedio C1) (140 mg, 0,436 mmol), N-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencenosulfonamida [intermedio B4] (168 mg, 0,436 mmol) y aducto $PdCl_2(dppf)$. CH_2Cl_2 . (18 mg, 0,022 mmol) en DME (5 mL). La mezcla se desgasificó varias veces en atmósfera de nitrógeno, a continuación se calentó con agitación a 80 °C durante 2 h, momento en el que la LCMS indicó que la reacción se había completado.

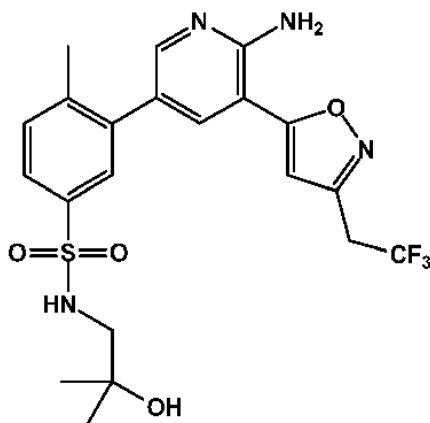
20 Se dejó que la mezcla de reacción se enfriara, se diluyó con EtOAc y se filtró a través de un lecho de Celite® (material para filtración) para eliminar el $NaHCO_3$ ac. La cromatografía en sílice, eluyendo con EtOAc, proporcionó el producto como una goma incolora. El producto purificado se arrastró con HCl 4 M en dioxano (2 mL). Después de 5 min, los componentes volátiles se evaporaron y el residuo se lavó disgregándolo con EtOAc - éter dietílico para obtener la sal de tipo clorhidrato como un sólido amorfo blanco;

25 LCMS: t_R 0,75 min; MS m/z 500,3 $[M+H]^+$; Método 2minpHbajov01

1H RMN (400MHz, DMSO- d_6) δ 10,45 (1H, s), 8,34 (1H, s), 8,09 (1H, s), 8,02 (2H, m), 7,78 (4H, m), 7,01 (1H, d), 5,20 (2H, m), 3,72 (2H, s), 2,40 (3H, s), 1,02 (6H, s).

Ejemplo 35:

30 **Clorhidrato de 3-(6-amino-5-(3-(2,2,2-trifluoroetil)isoxazol-5-il)piridin-3-il)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida**



35 En un vial para microondas de 5 mL, se añadió N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)bencenosulfonamida (Intermedio B2) (229 mg, 0,621 mmol), 5-bromo-3-(3-(2,2,2-trifluoroetil)isoxazol-5-il)piridin-2-

amina [preparada de forma análoga al Intermedio C12, reemplazando la oxima del propionaldehído con la oxima del 3,3,3-trifluoropropanal] (200 mg, 0,621 mmol), aducto PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂ (25,4 mg, 0,031 mmol) y carbonato de sodio (0,776 mL, 1,552 mmol) en DME (4 mL). La mezcla se calentó en un microondas Biotage Initiator a 120 °C durante 2 horas. La mezcla resultante se extrajo en acetato de etilo, se lavó con agua, salmuera, la fase orgánica se separó, se secó con MgSO₄, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El producto crudo se añadió sobre sílice y se purificó mediante cromatografía en columna flash, elución con isohexano:acetato de etilo (0-100%) en un cartucho de sílice de 12 g. El producto purificado se arrastró con HCl 4 M en dioxano (2 mL). Después de 5 min, los componentes volátiles se evaporaron y el residuo se recristalizó en EtOH caliente para obtener un sólido;

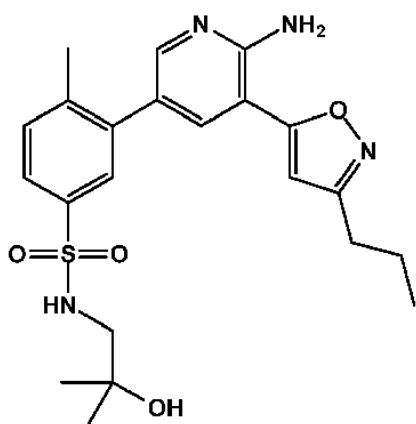
LCMS: t_R = 1,01 min MS m/z 485,1 [M+H]⁺; Método 2minpHbajov01.

¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆) δ 8,31 (1H, d), 8,27 (1H, mult), 7,73 (2H, mult), 7,55 (1H, d), 7,49 (1H, t), 7,23 (1H, s), 3,98 (2H, mult), 2,62 (2H, d), 2,37 (3H, s), 1,06 (6H, s).

¹⁹F NMR (400MHz, d₆-DMSO) δ -63,21.

Ejemplo 35.1

Clorhidrato de 3-(6-amino-5-(3-propilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida

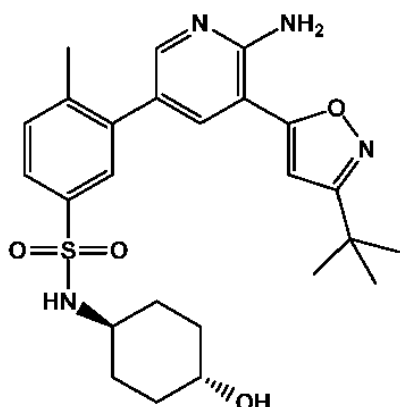


El compuesto del título se preparó de forma análoga al Ejemplo 35 utilizando *N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)bencenosulfonamida (Intermedio B2) y 5-bromo-3-(3-propilisoxazol-5-il)piridin-2-amina [preparada de forma análoga al Intermedio C12, reemplazando la oxima del propionaldehído con la oxima del butiraldehído].

LCMS t_R = 1,02min MS m/z 445,2 [M+H]⁺; Método 2minpHbajov01.

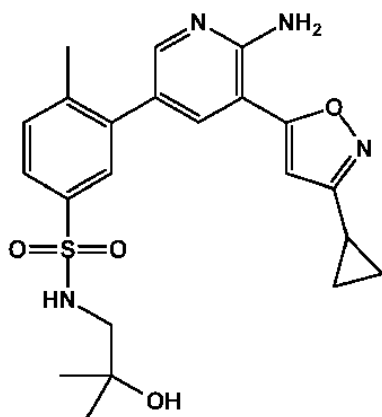
Ejemplo 35.2

Clorhidrato de *trans*-3-(6-amino-5-(3-(*tert*-butil)isoxazol-5-il)piridin-3-il)-N-(4-hidroxiciclohexil)-4-metilbencenosulfonamida



El compuesto del título se preparó de forma análoga al Ejemplo 35 utilizando *trans*-*N*-(4-hidroxiciclohexil)-4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-bencenosulfonamida (Intermedio B5) y 5-bromo-3-(3-(*tert*-butil)isoxazol-5-il)piridin-2-amina [preparada de forma análoga al Intermedio C12, reemplazando la oxima del propionaldehído con la oxima del pivalaldehído].

LCMS t_R = 1,02min MS m/z 485,3 [M+H]⁺; Método 2minpHbajov01.

Ejemplo 35.3**Clorhidrato de metilbencenosulfonamida****3-(6-amino-5-(3-ciclopropilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-**

5

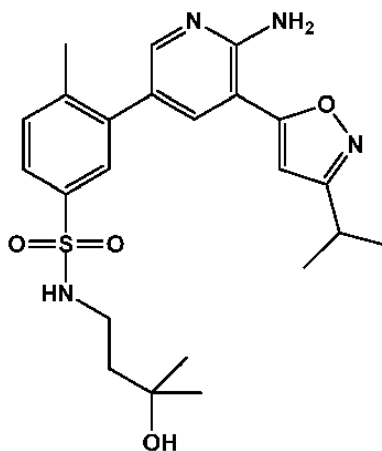
El compuesto del título se preparó de forma análoga al Ejemplo 35 utilizando *N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)bencenosulfonamida (Intermedio B2) y 5-bromo-3-(3-ciclopropilisoxazol-5-il)piridin-2-amina [preparada de forma análoga al Intermedio C12, reemplazando la oxima del propionaldehído con la oxima del ciclopropanocarbaldéhido]. El producto se recristalizó en etanol para proporcionar el compuesto del título;

10

¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆) δ 8,24 (1H, d), 8,16 (1H, a), 7,73 (1H, dd), 7,71 (1H, d), 7,55 (1H, d), 7,49 (1H, t), 6,86 (1H, s), 2,62 (2H, d), 2,36 (3H, s), 2,09 (1H, mult), 1,07 (2H, mult), 1,06 (6H, s), 0,86 (2H, mult).

Ejemplo 35.4**3-(6-Amino-5-(3-isopropilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-N-(3-hidroxi-3-metilbutil)-4-metilbencenosulfonamida**

15



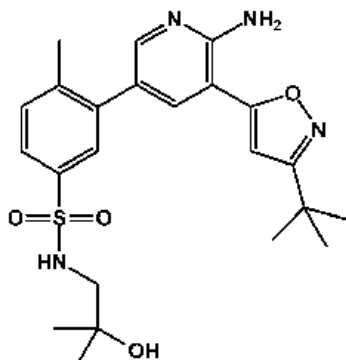
20

El compuesto del título se preparó de forma análoga al Ejemplo 35 utilizando *N*-(3-hidroxi-3-metilbutil)-4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencenosulfonamida (Intermedio B3) y 5-bromo-3-(3-isopropilisoxazol-5-il)piridin-2-amina (Intermedio C8).

25

El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa dirigida por la masa utilizando un gradiente de pH bajo. Las fracciones se combinaron, se extrajeron en DCM, se lavaron con bicarbonato de sodio sat., la fase orgánica se separó, se secó con MgSO₄, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se disolvió en etanol (1 mL) y se dejó secar en un frasco a TA durante toda la noche para proporcionar el compuesto del título;

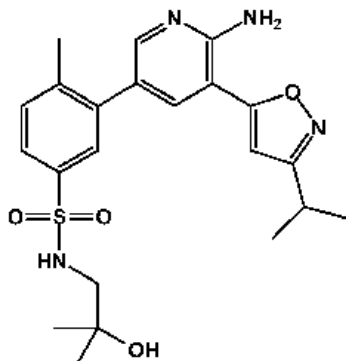
¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆) δ 8,14 (1H, d), 7,92 (1H, d), 7,67 (1H, dd), 7,62 (1H, d), 7,54 (1H, d), 7,40 (1H, t), 7,01 (1H, s), 6,52 (2H, a), 4,27 (1H, s), 3,05 (1H, mult), 2,83 (2H, mult), 2,36 (3H, s), 1,50 (2H, mult), 1,28 (6H, d), 1,02 (6H, s).

Ejemplo 35.5**Clorhidrato de metilbencenosulfonamida****3-(6-amino-5-(3-(*tert*-butil)isoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-**

5

El compuesto del título se preparó de forma análoga al Ejemplo 35 utilizando *N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)bencenosulfonamida (Intermedio B2) y 5-bromo-3-(3-(*tert*-butil)isoxazol-5-il)piridin-2-amina [preparada de forma análoga al Intermedio C12, reemplazando la oxima del propionaldehído con la oxima del pivalaldehído].

LCMS $t_R = 1,06$ min MS m/z 459,3 [M+H]⁺; Método 2minpHbajov01.

Ejemplo 35.6**3-(6-Amino-5-(3-isopropilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida**

15

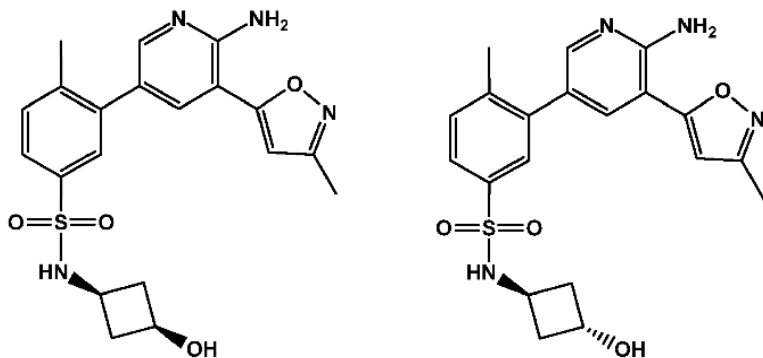
El compuesto del título se preparó de forma análoga al Ejemplo 35 utilizando *N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)bencenosulfonamida (Intermedio B2) y 5-bromo-3-(3-isopropilisoxazol-5-il)piridin-2-amina (Intermedio C8);

¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆) δ 8,15 (1H, d), 7,92 (1H, d), 7,68 (2H, mult), 7,52 (1H, d), 7,44 (1H, t), 7,02 (1H, s), 6,52 (2H, a), 4,39 (1H, s), 3,05 (1H, mult), 2,61 (2H, d), 2,36 (3H, s), 1,28 (6H, d), 1,06 (6H, s).

20

Ejemplo 36a: *cis*-3-(6-Amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((1*s*,3*s*)-3-hidroxiciclobutil)-4-metilbencenosulfonamida y **Ejemplo 36b:** *trans*-3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((1*r*,3*r*)-3-hidroxiciclobutil)-4-metilbencenosulfonamida

25



y

A una solución de DIPEA (0,144 mL, 0,825 mmol) y 3-aminociclobutanol (23,95 mg, 0,275 mmol) en DMA (1 mL), se añadió cloruro de 3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-4-metilbenceno-1-sulfonilo (Intermedio E3) (50 mg, 0,137

mmol). La reacción se agitó a TA durante toda la noche. La mezcla resultante se extrajo en DCM, se lavó con bicarbonato de sodio sat. y salmuera, la fase orgánica se separó, se secó con MgSO₄, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El material crudo se hizo pasar a través de un cartucho de SCX-2 de 1 g de Isolute®, elución con una solución de amoníaco 2 M en metanol para proporcionar 3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-N-(3-hidroxiciclobutil)-4-

metilbencenosulfonamida como una mezcla de estereoisómeros; LCMS: t_R 0,81min; MS m/z 415,2 [M+H]⁺; Método 2minpHbajov01.

La separación quiral de la mezcla estereomérica de 3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-N-(3-hidroxiciclobutil)-4-

Detalles del método:

Columna: Chiralpak ID, 250 x 10 mm, 5 μm a 35 °C

5 μm a 35 °C

Fase móvil: 40% de isopropanol + 0.1% de DEA / 60% de CO₂

Flujo: 10 mL/min

Detección: UV a 220 nm

Instrumento: Berger Minigram SFC2

Ejemplo 36a: *cis*-3-(6-Amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-N-(3-hidroxiciclobutil)-4-metilbencenosulfonamida

Primer pico eluido:

¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆) δ 8,14 (1H, d), 7,90 (1H, d), 7,81 (1H, d), 7,66 (1H, dd), 7,62 (1H, mult), 7,52 (1H, d), 6,90 (1H, s), 6,50 (2H, a), 5,00 (1H, d), 3,66 (1H, mult), 3,12 (1H, mult), 2,36 (3H, s), 2,31 (3H, s), 2,24 (2H, mult), 1,61 (2H, mult),

Ejemplo 36b: *trans*-3-(6-Amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-N-(3-hidroxiciclobutil)-4-metilbencenosulfonamida

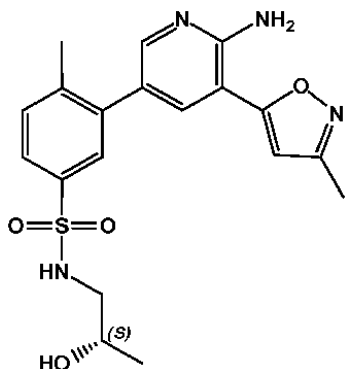
Segundo pico eluido: Isómero trans:

¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆) δ 8,13 (1H, d), 7,90 (1H, d), 7,84 (1H, d), 7,64 (1H, dd), 7,60 (1H, mult), 7,53 (1H, d), 6,90 (1H, s), 6,51 (2H, a), 4,92 (1H, d), 4,14 (1H, mult), 3,75 (1H, mult), 2,36 (3H, s), 2,30 (3H, s), 1,96 (2H, mult), 1,89 (2H, mult),

La espectroscopía de efecto nuclear OverHauser (NOESY) confirmó que el primer compuesto eluido era el isómero *cis* y el segundo compuesto eluido era el isómero *trans*.

Ejemplo 37:

(S)-3-(6-Amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-N-(2-hidroxiopropil)-4-metilbencenosulfonamida

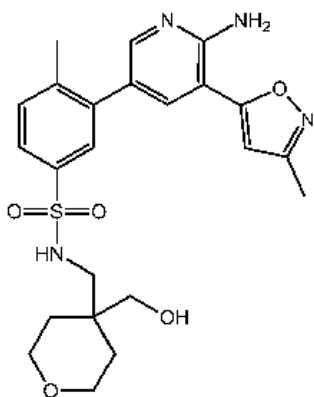


A una solución de DIPEA (0,072 mL, 0,412 mmol) y (S)-1-aminopropan-2-ol (se puede adquirir de proveedores comerciales; 10,32 mg, 0,137 mmol) en DMA (1 mL), se añadió cloruro de 3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-4-metilbenceno-1-sulfonilo (Intermedio E3) (50 mg, 0,137 mmol). La reacción se agitó a TA durante toda la noche. La mezcla resultante se extrajo en DCM, se lavó con agua y salmuera, la fase orgánica se separó, se secó con MgSO₄, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El material crudo se hizo pasar a través de un cartucho de SCX-2 de 1 g de Isolute®, elución con una solución de amoníaco 2 M en metanol. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash, elución con 0-10% de metanol en TBME en un cartucho de sílice de 4 g. Las fracciones requeridas se combinaron y se eliminó el disolvente a presión reducida. El aceite resultante se secó en un horno de vacío a 40 °C durante toda la noche para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino; LCMS: t_R 0,78min; MS m/z 403,2 [M+H]⁺; Método 2minpHbajov01

^1H RMN (400MHz, DMSO- d_6) δ 8,15 (1H, d), 7,90 (1H, d), 7,66 (2H, mult), 7,52 (2H, mult), 6,89 (1H, s), 6,49 (2H, a), 4,67 (1H, d), 3,60 (1H, mult), 2,66 (2H, mult), 2,36 (3H, s), 2,30 (3H, s), 1,00 (3H, d).

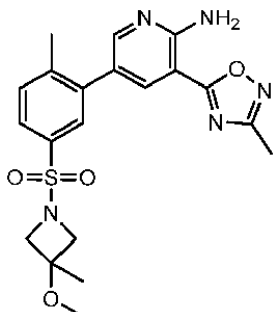
5 Los Ejemplos 37.1 a 37.38 se prepararon mediante métodos análogos a los utilizados para la preparación del Ejemplo 37 partiendo del Intermedio E2 o E3 según corresponda y aminas obtenidas a partir de proveedores comerciales como base libre o sal de tipo clorhidrato. La purificación se llevó a cabo mediante métodos adecuados conocidos en la técnica, por ejemplo, cromatografía en columna flash, intercambio catiónico fuerte, valoración, cristalización o combinaciones de los anteriores.

10 **Ejemplo 37.1:**
3-(6-Amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-N-((4-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-4-metilbencenosulfonamida



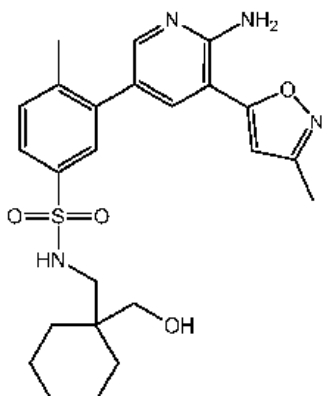
15 LC-MS: t_R 0,81 min; MS m/z 473,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$; Método 2minpHbajov01

Ejemplo 37.2:
5-(5-((3-Metoxi-3-metilazetidino-1-il)sulfonyl)-2-metilfenil)-3-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-2-amina

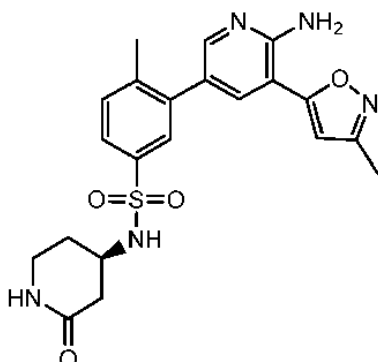


20 LCMS: t_R = 1,11 min; MS m/z 430,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; Método 2minpHbajov01

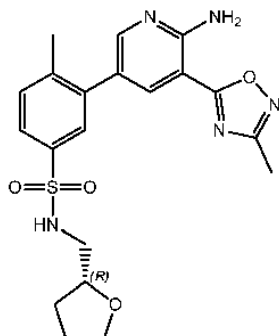
25 **Ejemplo 37.3:**
3-(6-Amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-N-((1-(hidroximetil)ciclohexil)metil)-4-metilbencenosulfonamida



LC-MS: t_R 1,06 min; MS m/z 471,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$; Método 2minpHbajov01

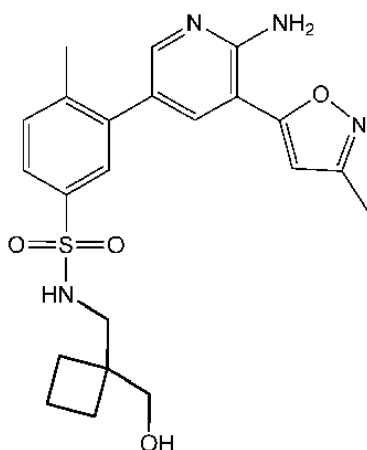
Ejemplo 37.4:**(R)-3-(6-Amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-4-metil-N-(2-oxopiperidin-4-il)benzenosulfonamida**5 LCMS: $t_R = 0,77$ min; MS m/z 442,4 $[M+H]^+$; Método 2minpHbajov01**Ejemplo 37.5:****(R)-3-(6-Amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-4-metil-N-((tetrahidrofuran-2-il)metil)benzenosulfonamida**

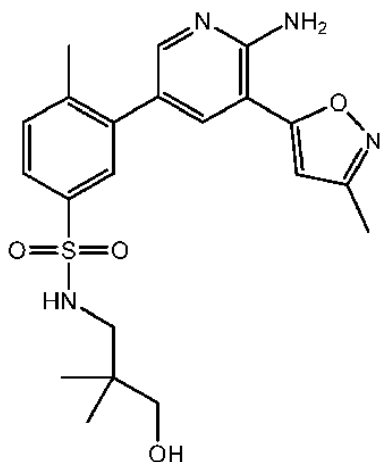
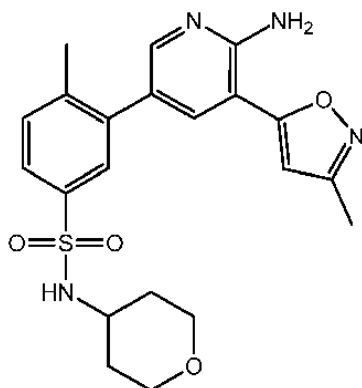
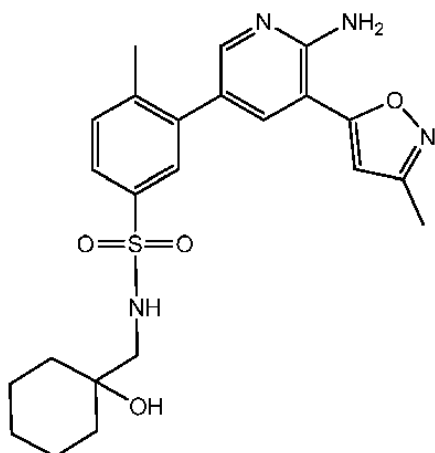
10



1H RMN (400MHz, MeOD- d_4) δ 8,25 (1H, s) 8,23 (1H, s) 7,76 (1H, d) 7,74 (1H, s) 7,52 (1H, d) 3,93 (1H, m) 3,79 (1H, m) 3,69 (1H, m) 2,69 (2H, m) 2,49 (3H, s) 2,41 (3H, s) 1,89 (3H, m) 1,65 (1H, m)

15

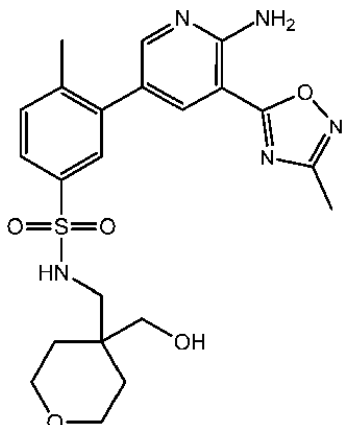
Ejemplo 37.6:**3-(6-Amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-N-((1-(hidroximetil)ciclobutil)metil)-4-metilbenzenosulfonamida**20 LCMS: $t_R = 0,95$ min; MS m/z 443,3 $[M+H]^+$; Método 2minpHbajov01

Ejemplo 37.7:**3-(6-Amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-N-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-4-metilbencenosulfonamida**5 LCMS: t_R 0,86min; m/z 431,4 [M+H]⁺; Método: 2minpHbajov01**Ejemplo 37.8:****3-(6-Amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-4-metil-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)bencenosulfonamida**10 LC-MS: t_R 0,89 min; MS m/z 429,2 [M+H]⁺; Método 2minpHbajov01**Ejemplo 37.9:**15 **3-(6-Amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-N-((1-hidroxiciclohexil)metil)-4-metilbencenosulfonamida:éter dietílico (1:1)**

Nota: el producto se lavó disgregándolo en una mezcla de DCM:Et₂O, lo cual dio como resultado la formación de un complejo 1:1 con éter dietílico tras el secado durante toda la noche en un horno de vacío;

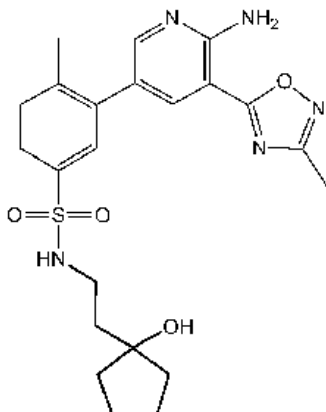
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,16 (1 H, d), 7,91 (1 H, d), 7,66 - 7,71 (2 H, m), 7,50 - 7,55 (1 H, m), 7,36 (1 H, t), 6,90 (1 H, s), 6,50 (2 H, s), 4,13 (1 H, s), 3,39 (2 H, c)(solvato de éter), 2,64 (2 H, d), 2,37 (3 H, s), 2,30 (3 H, s), 1,29 - 1,58 (9 H, m), 1,15 (1 H, m), 1,10 (3 H, t)(solvato de éter).

- 5 **Ejemplo 37.10:**
3-(6-Amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((4-(hidroximetil)tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)-4-metilbencenosulfonamida



10 LC-MS: t_R 0,95 min; MS m/z 474,4 $[M+H]^+$; Método 2minpHbajov01

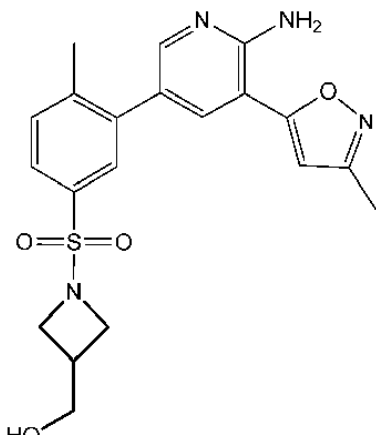
- Ejemplo 37.11:**
3-(6-Amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(2-(1-hidroxiciclopentil)etil)-4-metilbencenosulfonamida



15 LCMS - t_R = 1,07 min; MS m/z 458,4 $[M+H]^+$; Método 2minpHbajov01

- Ejemplo 37.12:**
1-((3-(6-Amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-4-metilfenil)sulfonyl)azetidina-3-il)metanol

20

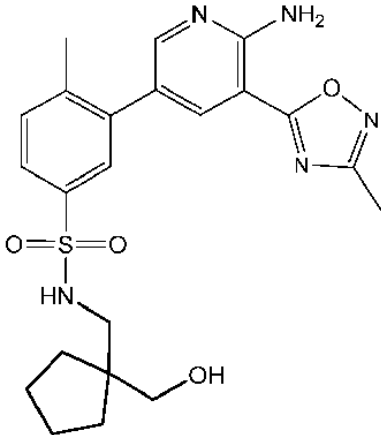


LCMS - t_R = 0,84 min; MS m/z 415,2 $[M+H]^+$; Método 2minpHbajov01

Ejemplo 37.13:

3-(6-Amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-N-((1-(hidroximetil)ciclopentil)metil)-4-metilbencenosulfonamida

5

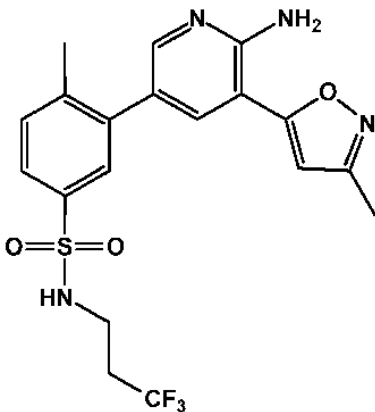


LCMS: $t_R = 1,09$ min; MS m/z 458,4 [M+H]⁺; Método 2minpHbajov01

Ejemplo 37.14:

3-(6-Amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-4-metil-N-(3,3,3-trifluoropropil)bencenosulfonamida

10

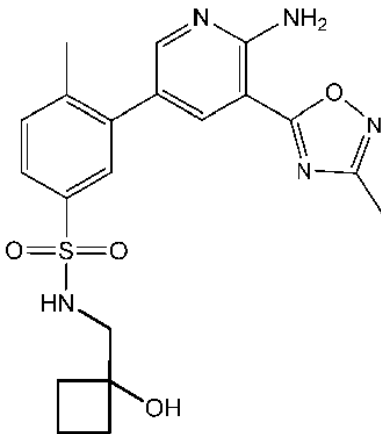


LCMS: t_R 0,99min; MS m/z 441,1 [M+H]⁺; Método 2minpHbajov01.

Ejemplo 37.15:

3-(6-Amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-N-((1-hidroxiciclobutil)metil)-4-metilbencenosulfonamida

15

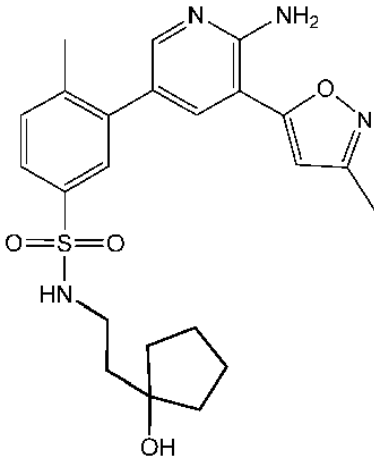


LCMS: $t_R = 1,00$ min; MS m/z 430,2 [M+H]⁺; Método 2minpHbajov01

20

Ejemplo 37.16:

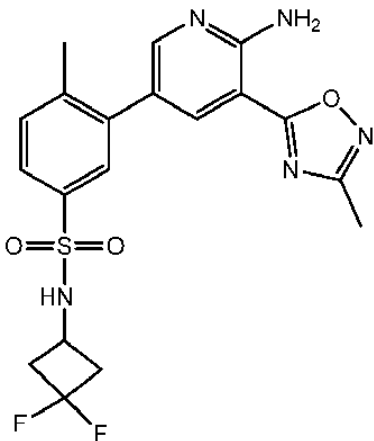
3-(6-Amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-N-(2-(1-hidroxiciclopentil)etil)-4-metilbencenosulfonamida



5 LCMS - t_R = 0,96 min; MS m/z 457,4 [M+H]⁺; Método 2minpHbajov01

Ejemplo 37.17:

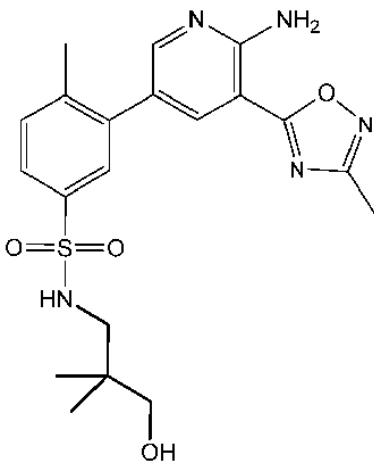
3-(6-Amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-N-(3,3-difluorociclobutil)-4-metilbencenosulfonamida



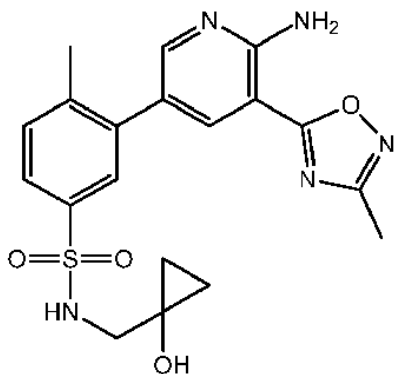
10 ¹H RMN (400MHz, CDCl₃) δ 8,26 (1H, s) 8,23 (1H, s) 7,79 (1H, d) 7,75 (1H, s) 7,49 (1H, d) 6,96 (2H, s) 5,13 (1H, d) 3,79 (1H, m) 2,89 (2H, m) 2,53 (3H, s) 2,48 (2H, m) 2,41 (3H, s)

Ejemplo 37.18:

15 **Clorhidrato de 3-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-N-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-4-metilbencenosulfonamida**



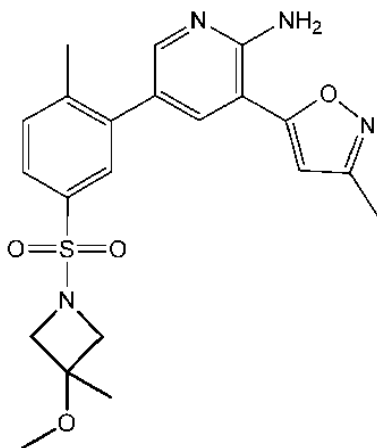
LCMS: t_R = 1,05 min; MS m/z 432,6 [M+H]⁺; Método 2minpHbajov01

Ejemplo 37.19:**3-(6-Amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-N-((1-hidroxiciclopropil)metil)-4-metilbencenosulfonamida**

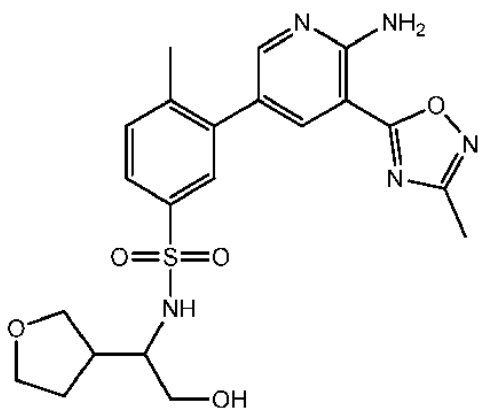
5

LCMS: t_R 1,03min; m/z 416,3 [M+H]⁺; Método 2minpHbajov03**Ejemplo 37.20:****5-(5-((3-Metoxi-3-metilazetidín-1-il)sulfonil)-2-metilfenil)-3-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-2-amina**

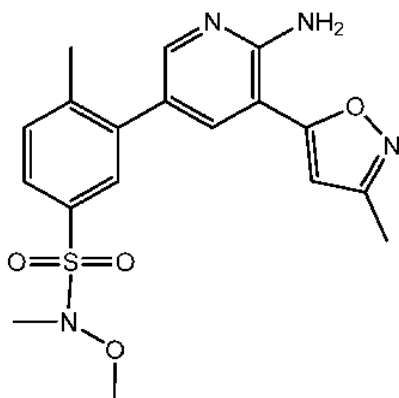
10

LCMS: t_R = 0,98 min; MS m/z 429,4 [M+H]⁺; Método 2minpHbajov01**Ejemplo 37.21:**

15

3-(6-Amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-N-(2-hidroxi-1-(tetrahidrofuran-3-il)etil)-4-metilbencenosulfonamidaLCMS: t_R = 1,02 min; MS m/z 460,6 [M+H]⁺; Método 2minpHbajov03.

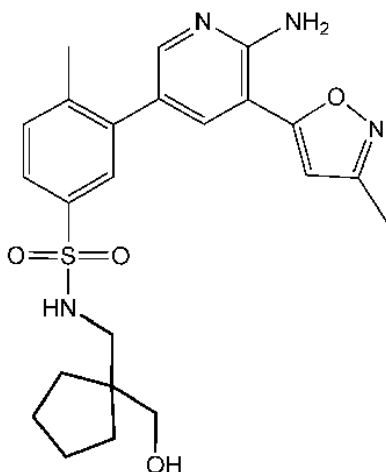
20

Ejemplo 37.22:**3-(6-Amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-N-metoxi-N,4-dimetilbencenosulfonamida**

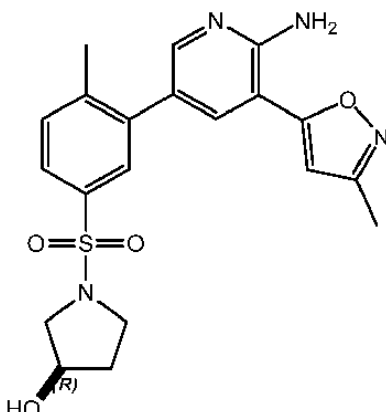
5 $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,16 (1 H, d), 7,92 (1 H, d), 7,72 - 7,74 (1 H, m), 7,61 - 7,65 (2 H, m), 6,90 (1 H, s), 6,52 (2 H, s), 3,73 (3 H, s), 2,78 (3 H, s), 2,40 (3 H, s), 2,30 (3 H, s).

Ejemplo 37.23:**3-(6-Amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-N-((1-(hidroximetil)ciclopentil)metil)-4-metilbencenosulfonamida**

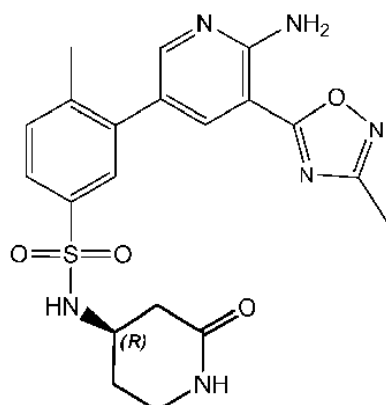
10



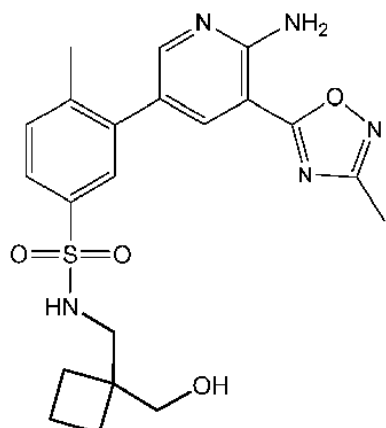
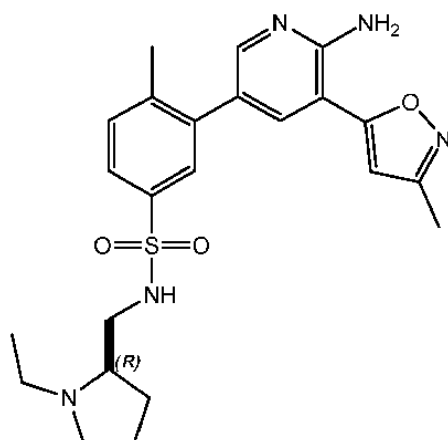
LCMS: t_R = 1,00 min; MS m/z 457,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$; Método 2minpHbajov01

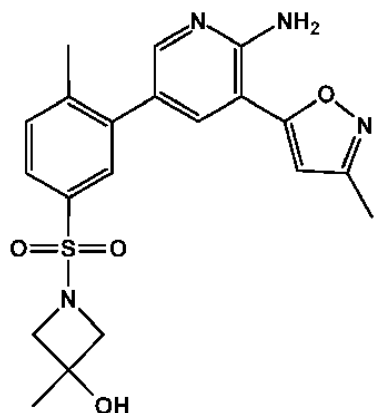
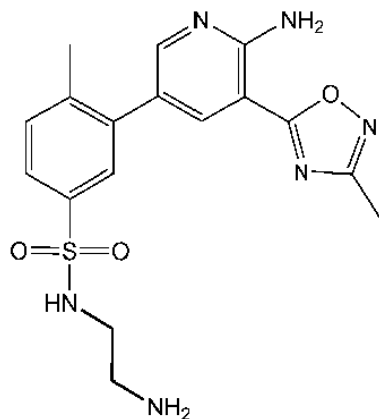
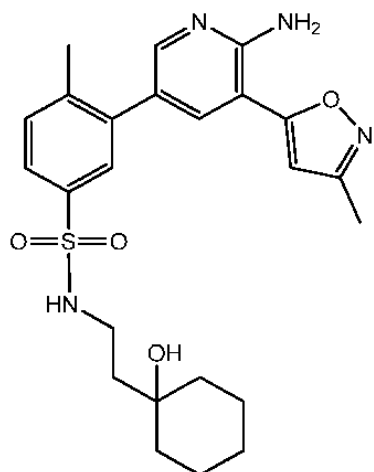
Ejemplo 37.24:15 **(R)-1-((3-(6-Amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-4-metilfenil)sulfonyl)pirrolidin-3-ol**

LCMS: t_R 0,83min; m/z 415,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$; Método: 2minpHbajov01

Ejemplo 37.25:**(R)-3-(6-Amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-4-metil-N-(2-oxopiperidin-4-il)benzenosulfonamida**5 LCMS: $t_R = 0,87$ min; MS m/z 443,2 $[M+H]^+$; Método 2minpHbajov01**Ejemplo 37.26:****3-(6-Amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-N-((1-(hidroximetil)ciclobutil)metil)-4-metilbenzenosulfonamida**

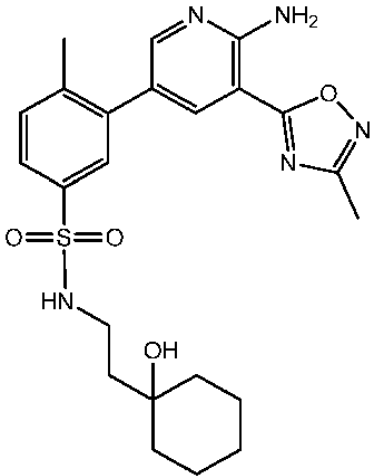
10

LCMS - $t_R = 1,04$ min; MS m/z 444,2 $[M+H]^+$; Método 2minpHbajov01**Ejemplo 37.27:**15 **(R)-3-(6-Amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-N-((1-etilpirrolidin-2-il)metil)-4-metilbenzenosulfonamida**LCMS: t_R 0,63min; m/z 456,4 $[M+H]^+$; Método: 2minpHbajov01

Ejemplo 37.28:**1-((3-(6-Amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-4-metilfenil)sulfonyl)-3-metilazetidina-3-ol**5 LCMS t_R 0,82min; MS m/z 415,2 $[M+H]^+$; Método 2minpHbajov01.**Ejemplo 37.29:****3-(6-Amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-N-(2-aminoetil)-4-metilbencenosulfonamida**10 LCMS - t_R = 0,66 min; MS m/z 389,3 $[M+H]^+$; Método 2minpHbajov01**Ejemplo 37.30:****3-(6-Amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-N-(2-(1-hidroxiciclohexil)etil)-4-metilbencenosulfonamida**15 LCMS: t_R 3,95min; MS m/z 471,3, $[M+H]^+$ Método:10minpHbajo.

Ejemplo 37.31:

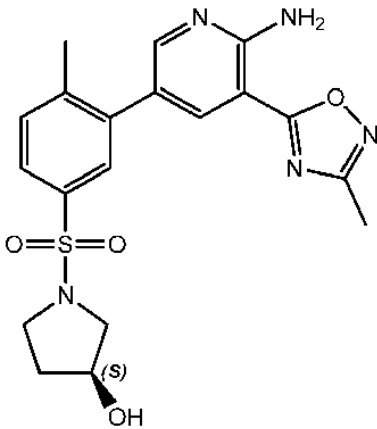
3-(6-Amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-N-(2-(1-hidroxiciclohexil)etil)-4-metilbencenosulfonamida



5 LCMS: t_R 4,72min; MS m/z 472,6 [M+H]⁺ Método: 10minpHbajo.

Ejemplo 37.32:

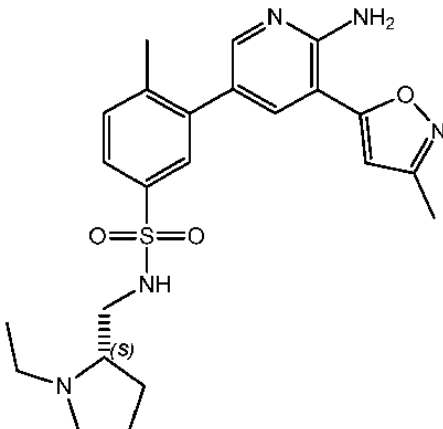
Clorhidrato de (S)-1-((3-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-4-metilfenil)sulfonyl)pirrolidin-3-ol



10 LCMS - t_R = 1,04 min; MS m/z 416,2 [M+H]⁺; 2minpHbajov03.

Ejemplo 37.33:

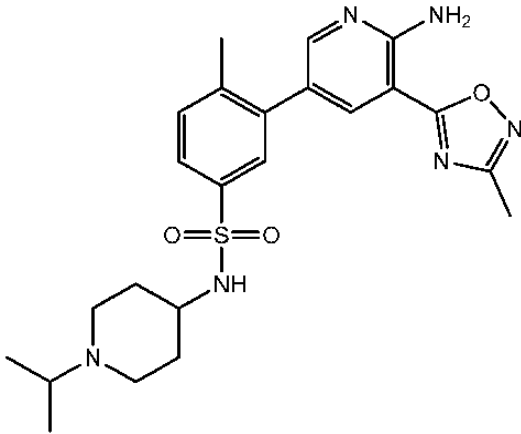
(S)-3-(6-Amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-N-((1-etilpirrolidin-2-il)metil)-4-metilbencenosulfonamida



15 LCMS: t_R 0,66min; m/z 454,5 [M-H]⁻; Método: 2minpHbajov01

Ejemplo 37.34:

3-(6-Amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-N-(1-isopropilpiperidin-4-il)-4-metilbencenosulfonamida

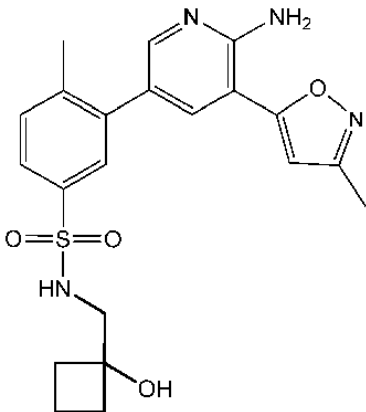


5 ¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆) δ 8,35 (2H, s) 8,16 (1H, s) 7,71 (1H, s) 7,69 (1H, s) 7,64 (1H, d) 7,60 (2H,s) 7,53 (1H, d) 2,95 (1H, m) 2,64 (2H, m) 2,47 (3H, s) 2,38 (3H, s) 2,02 (2H, m) 1,57 (2H, m) 1,34 (2H, m) 0,90 (6H, d)

Ejemplo 37.35:

3-(6-Amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-N-((1-hidroxiciclobutil)metil)-4-metilbencenosulfonamida

10

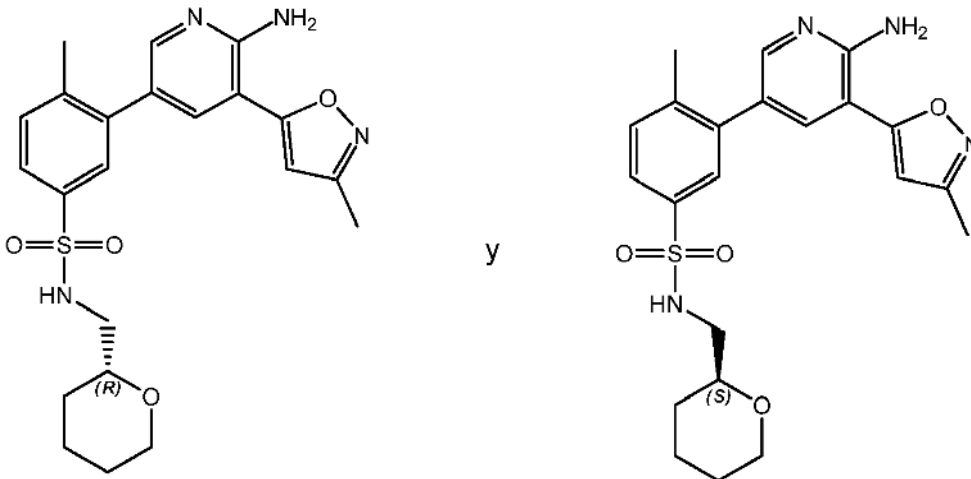


LCMS - t_R = 0,90 min; MS m/z 429,3 [M+H]⁺; 2minpHbajov01

Ejemplo 37.37a y 37.37b:

15

(R)-3-(6-Amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-4-metil-N-((tetrahidro-2H-piran-2-il)metil)bencenosulfonamida y (S)-3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-4-metil-N-((tetrahidro-2H-piran-2-il)metil)bencenosulfonamida



20

Los enantiómeros se separaron mediante SFC quiral utilizando las siguientes condiciones:
Concentración de la muestra: 50 mg en 1 mL de etanol + 4 mL de THF (10 mg/mL)

Columna: Chiralpak AD-H 250 x 10 mm, 5 μ m a 35 °C
 Fase móvil: 50% de isopropanol + 0,1% v/v de DEA / 50% de CO₂
 Flujo: 10 mL/min
 Detección: UV a 220 nm
 Instrumento: Berger Minigram SFC1
 Tiempo de ejecución: 16 min

5

10

Ejemplo 37.37a: (R)-3-(6-Amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-4-metil-N-((tetrahidro-2H-piran-2-il)metil)bencenosulfonamida o (S)-3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-4-metil-N-((tetrahidro-2H-piran-2-il)metil)bencenosulfonamida
 Se recolectó a 7,8-9,9 min.

15

Ejemplo 37.37b: (R)-3-(6-Amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-4-metil-N-((tetrahidro-2H-piran-2-il)metil)bencenosulfonamida o (S)-3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-4-metil-N-((tetrahidro-2H-piran-2-il)metil)bencenosulfonamida
 Se recolectó a 13-15,7min.

20

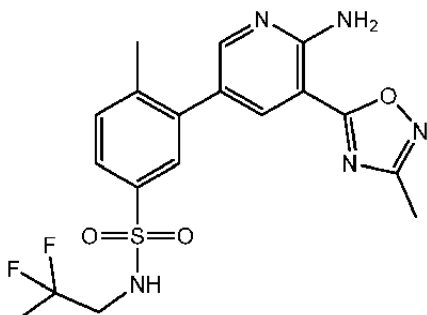
Se utilizó SFC analítica quiral con el siguiente método:
 Chiralpak AD-3, 150 x 2,1 mm 3 μ m a 40 °C, 0,4 mL/min, UV a 220 nm y 254 nm; 50% de isopropanol + 0,1% v/v de DEA en CO₂
 Ejemplo 37.37a: t_R 6,40 min
 Ejemplo 37.37b: t_R 12,28 min

25

Datos analíticos adicionales para el Ejemplo 37.37a:
 LCMS: t_R 1,03min; m/z 443,3 [M+H]⁺; Método: 2minpHbajov01
¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,15 (1 H, d, J=2,5 Hz), 7,90 (1 H, d, J=2,5 Hz), 7,69 - 7,63 (3 H, m), 7,52 (1 H, d), 6,90 (1 H, s), 6,50 (2 H, s), 3,79 (1 H, d), 3,26 -3,18 (2 H, m), 2,76 (2 H, m), 2,36 (3 H, s), 2,30 (3 H, s), 1,73 (1 H, s a.), 1,53 (1 H, m), 1,44 - 1,33 (3 H, m), 1,16 - 1,04 (1 H, m).

30

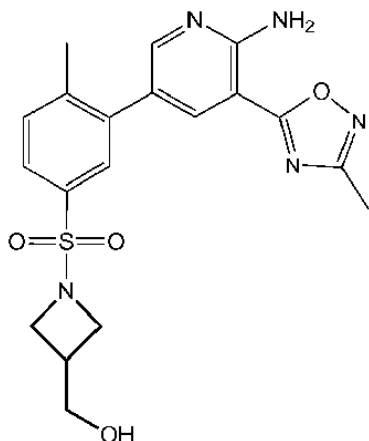
Ejemplo 37.38:
 3-(6-Amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-N-(2,2-difluoropropil)-4-metilbencenosulfonamida



35

LCMS - t_R = 1,19 min; MS m/z 424,3 [M+H]⁺; Método 2minpHbajov03

Ejemplo 37.39:
 (1-((3-(6-Amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-4-metilfenil)sulfonyl)azetidina-3-il)metanol

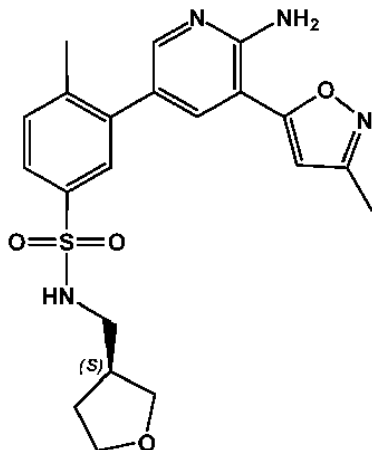


LCMS: $t_R = 0,94$ min; MS m/z 416,1 [M+H]⁺; Método 2minpHbajov01

Ejemplo 38:

(S)-3-(6-Amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-4-metil-N-((tetrahidrofuran-3-il)metil)bencenosulfonamida

5



10

A una solución de DIPEA (0,072 mL, 0,412 mmol) y clorhidrato de (S)-(tetrahidrofuran-2-il)metanamina (18,91 mg, 0,137 mmol) en DMA (1 mL), se añadió cloruro de 3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-4-metilbenceno-1-sulfonilo (Intermedio E3) (50 mg, 0,137 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante toda la noche. La mezcla resultante se extrajo en DCM, se lavó con bicarbonato y salmuera, la fase orgánica se separó, se secó con MgSO₄, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El material crudo se hizo pasar a través de un cartucho de SCX-2 de 1 g de Isolute®, elución con una solución de amoníaco 2 M en metanol.

15

El eluyente se secó en un Genevac durante toda la noche para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino;

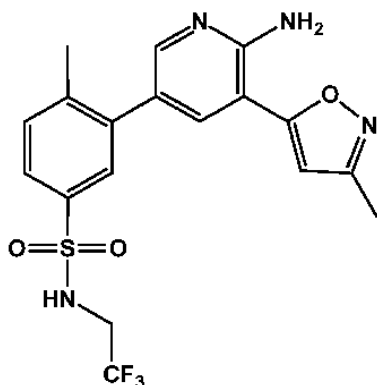
LCMS: t_R 0,86min; MS m/z 429,2 [M+H]⁺; Método 2minpHbajov01.

¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆) δ 8,15 (1H, d), 7,90 (1H, d), 7,68 (2H, mult), 7,63 (1H, d), 7,53 (1H, d), 6,89 (1H, s), 6,50 (2H, a), 3,62 (3H, mult), 3,36 (1H, mult), 2,72 (2H, mult), 2,36 (3H, s), 2,30 (3H, s), 2,26 (1H, mult), 1,87 (1H, mult), 1,49 (1H, mult).

20

Ejemplo 39:

3-(6-Amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-4-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)bencenosulfonamida



25

A una solución de DIPEA (0,072 mL, 0,412 mmol) y 2,2,2-trifluoroetanamina (13,61 mg, 0,137 mmol) en DMA (volumen: 1 mL), se añadió cloruro de 3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-4-metilbenceno-1-sulfonilo (Intermedio E3) (50 mg, 0,137 mmol). La reacción se agitó a TA durante toda la noche. La mezcla se extrajo en DCM, se lavó con bicarbonato y salmuera, la fase orgánica se separó, se secó con MgSO₄, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El material crudo se hizo pasar a través de un cartucho de SCX-2 de 1 g de Isolute®, elución con una solución de amoníaco 2 M en metanol. El eluyente se secó en un Genevac durante toda la noche para proporcionar el compuesto del título;

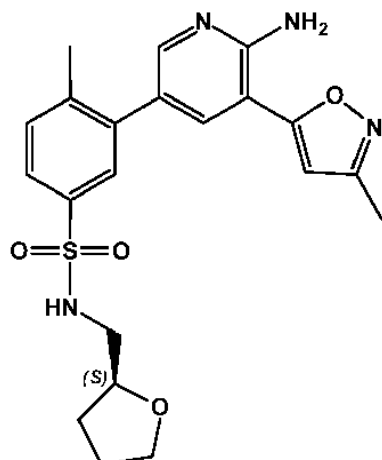
30

LCMS: t_R 0,95min; MS m/z 427,3 [M+H]⁺; Método 2minpHbajov01.

¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆) δ 8,55 (1H, a), 8,16 (1H, d), 7,90 (1H, d), 7,71 (1H, dd), 7,68 (1H, d), 7,54 (1H, d), 6,89 (1H, s), 6,50 (2H, a), 3,70 (2H, mult), 2,38 (3H, s), 2,30 (3H, s).

¹⁹F RMN (400MHz, d₆-DMSO) δ -71,0.

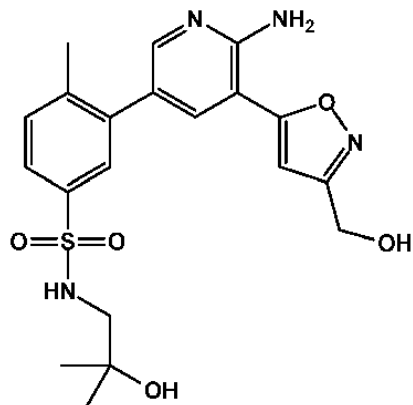
35

Ejemplo 40:**(S)-3-(6-Amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-4-metil-N-((tetrahidrofuran-2-il)metil)bencenosulfonamida**

- 5 A una solución de DIPEA (0,072 mL, 0,412 mmol) y (S)-(tetrahidrofuran-2-il)metanamina (13,90 mg, 0,137 mmol) en DMA (1 mL), se añadió cloruro de 3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-4-metilbenceno-1-sulfonilo (Intermedio E3) (50 mg, 0,137 mmol). La reacción se agitó a TA durante toda la noche. La mezcla de reacción se extrajo en DCM, se lavó con agua y salmuera, la fase orgánica se separó, se secó con MgSO₄, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida.
- 10 El material crudo se hizo pasar a través de un cartucho de SCX-2 de 1 g de Isolute®, elución con una solución de amoniaco 2 M en metanol, y se eliminó el disolvente a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash, elución con TBME:MeOH (0-10%) en un cartucho de sílice de 4 g. Las fracciones requeridas se combinaron y se eliminó el disolvente a presión reducida. El aceite resultante se secó en un horno de vacío a 40 °C durante toda la noche para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino;
- 15 LCMS: t_R 0,89min; MS m/z 429,2 [M+H]⁺; Método 2minpHbajov01.
¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆) δ 8,15 (1H, d), 7,90 (1H, d), 7,66 (3H, mult), 7,52 (1H, d), 6,89 (1H, s), 6,49 (2H, a), 3,80 (1H, mult), 3,67 (1H, mult), 3,56 (1H, mult), 2,79 (2H, mult), 2,36 (3H, s), 2,30 (3H, s), 1,78 (3H, mult), 1,53 (1H, mult).

Ejemplo 41:**3-(6-Amino-5-(3-(hidroximetil)isoxazol-5-il)piridin-3-il)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida**

20

**Paso 1:** Oxima del 2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)acetaldehído

- 25 A una mezcla de 2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)acetaldehído (1,7 g, 9,75 mmol) y NaHCO₃ (10,73 mL, 10,73 mmol) en MeOH (30 mL), se añadió lentamente clorhidrato de hidroxilamina (745 mg, 10,73 mmol) y la reacción se agitó a TA durante 2 horas. Se observó una solución transparente. La reacción se extrajo en éter, se lavó con agua, la fase orgánica se separó, se secó con MgSO₄, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un aceite transparente. Se utilizó sin purificación adicional en el paso posterior.

30 **Paso 2:** Cloruro de 2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-*N*-hidroxiacetimidóilo

A una solución de la oxima del 2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)acetaldehído (paso 1) (1,81 g, 9,56 mmol) en DMF (30 mL), se añadió *N*-clorosuccinimida (1,66 g, 12,43 mmol) lentamente durante 5 min y la reacción se agitó a TA durante 1 hora. La mezcla de reacción se extrajo en éter, se lavó con salmuera, la fase orgánica se separó, se secó con MgSO₄ y se eliminó

el disolvente a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un aceite de color amarillo pálido. El compuesto crudo se utilizó en el paso siguiente sin purificación adicional.

Paso 3: 5-Bromo-3-(3-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)isoxazol-5-il)piridin-2-amina

5 A una suspensión de 5-bromo-3-etinilpiridin-2-amina (Intermedio C15) (500 mg, 2,54 mmol) y ascorbato de sodio (0,254 mL, 0,254 mmol) en *t*-BuOH (10 mL) y agua (10 mL) en atmósfera de N₂, se añadió sulfato de cobre (II) pentahidratado (13 mg, 0,051 mmol, 2% mol) y NaHCO₃ (853 mg, 10,15 mmol) y a continuación cloruro de 2-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-*N*-hidroxiacetimidoilo (paso 3) (1,7 g, 7,61 mmol, 3 eq) lentamente durante 15 min. La mezcla se agitó a TA durante toda la noche. La mezcla resultante se extrajo en DCM, se lavó con agua y salmuera, la fase orgánica se separó, se secó con MgSO₄, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash, elución con isohexano:acetato de etilo (0-30%) en un cartucho de sílice de 24 g. Las fracciones requeridas se combinaron y se eliminó el disolvente a presión reducida para proporcionar el compuesto del título;

10 LCMS: t_R = 1.62 min MS m/z 384,4 [M+H]⁺; Método 2minpHbajov03.

Paso 4: (5-(2-Amino-5-bromopiridin-3-il)isoxazol-3-il)metanol

Una solución de 5-bromo-3-(3-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)isoxazol-5-il)piridin-2-amina (paso 3) (975 mg, 1,015 mmol) y TBAF (1 M en THF) (1,015 mL, 1,015 mmol) en THF (10 mL) se agitó a TA durante 15 min, a continuación se extrajo en DCM, se lavó con agua y salmuera, la fase orgánica se separó, se secó con MgSO₄, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash, elución con isohexano:acetato de etilo (0-100%) en un cartucho de sílice de 24 g. Las fracciones requeridas se combinaron y se eliminó el disolvente a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo;

20 LCMS: t_R = 0,81 min MS m/z 270,1 [M+H]⁺; Método 2minpHbajov03.

Paso 5: 3-(6-Amino-5-(3-(hidroximetil)isoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida

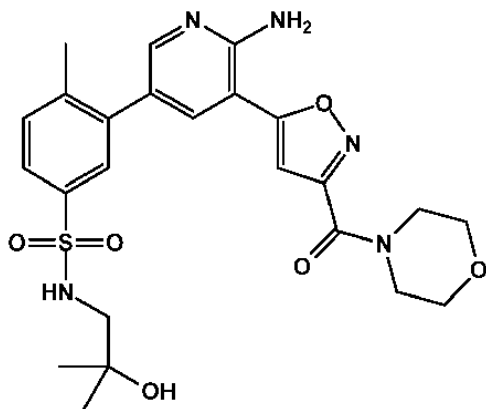
Una mezcla de *N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)bencenosulfonamida (Intermedio B2) (115 mg, 0,311 mmol), (5-(2-amino-5-bromopiridin-3-il)isoxazol-3-il)metanol (paso 5) (80 mg, 0,296 mmol), [1,1'-bis(di-*tert*-butilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II) [Pd-118] (9,65 mg, 0,015 mmol) y K₃PO₄ (126 mg, 0,592 mmol) en dioxano (2 mL) y agua (1 mL) se calentó a 100 °C durante 1 hora. La mezcla resultante se extrajo en acetato de etilo, se lavó con agua, salmuera, la fase orgánica se separó, se secó con MgSO₄, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El producto crudo se añadió sobre sílice y se purificó mediante cromatografía en columna flash, elución con TBME:MeOH (0-15%) en un cartucho de sílice de 12 g. Las fracciones requeridas se combinaron y se eliminó el disolvente a presión reducida para obtener un residuo de color amarillo pálido. El producto se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa dirigida por la masa a un pH bajo. Las fracciones requeridas se combinaron, se extrajeron en DCM, se lavaron con bicarbonato de sodio sat., la fase orgánica se separó, se secó con MgSO₄, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en DCM (1 mL) y se dejó evaporar a temperatura ambiente durante toda la noche para proporcionar el compuesto del título como una espuma blanquecina;

30 LCMS: t_R = 0,84min MS m/z 433,3 [M+H]⁺; Método 2minpHbajov03.

¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆) δ 8,16 (1H, d), 7,95 (1H, d), 7,67 (2H, mult), 7,51 (1H, d), 7,44 (1H, mult), 7,01 (1H, s), 6,51 (2H, s), 5,53 (1H, t), 4,56 (2H, d), 4,39 (1H, s), 2,61 (2H, d), 2,36 (3H, s), 1,05 (6H, s).

Ejemplo 42:

3-(6-Amino-5-(3-(morfolino-4-carbonil)isoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida



Paso 1: 5-(2-Amino-5-bromopiridin-3-il)isoxazol-3-carboxilato de etilo

A una suspensión de 5-bromo-3-etilpiridin-2-amina (Intermedio C15) (2,84 g, 14,41 mmol) y ascorbato de sodio (1,441 mL, 1,441 mmol) en *t*-BuOH (50 mL) y agua (50 mL) en atmósfera de N₂, se añadió sulfato de cobre (II) pentahidratado (72 mg, 0,288 mmol, 2% mol) y NaHCO₃ (4,84 g, 57,7 mmol) y a continuación (Z)-2-cloro-2-(hidroxiimino)acetato de etilo (2,2 g, 14,4 mmol, 1 eq) lentamente durante 15 min. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora.

5 Se añadió lentamente a la mezcla más (Z)-2-cloro-2-(hidroxiimino)acetato de etilo (2,2 g, 14,4 mmol, 1 eq) durante 15 min y se siguió agitando durante una hora más. Se añadió más (Z)-2-cloro-2-(hidroxiimino)acetato de etilo (2,2 g, 14,4 mmol, 1 eq) durante 15 min y la mezcla se agitó a TA durante toda la noche. La mezcla se extrajo en acetato de etilo, se lavó con agua, salmuera, la fase orgánica se separó, se secó con MgSO₄, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida.

10 El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash, elución con isohexano:acetato de etilo (0-40%) en un cartucho de sílice de 80 g. Las fracciones requeridas se combinaron y se eliminó el disolvente a presión reducida. Al realizar la concentración, cristalizó un sólido. El sólido se recolectó mediante filtración para proporcionar el compuesto del título en forma de cristales de color naranja;

LCMS: t_R = 1,18 min MS m/z 314,1 [M+H]⁺; Método 2minpHbajov03.

15 Paso 2: Ácido 5-(2-amino-5-bromopiridin-3-il)isoxazol-3-carboxílico

En un matraz de fondo redondo de 100 mL, se añadió 5-(2-amino-5-bromopiridin-3-il)isoxazol-3-carboxilato de etilo (paso 1) (1,4 g, 4,49 mmol) e hidróxido de litio (0,107 g, 4,49 mmol) en THF (24 mL) y agua (8 mL) para obtener una suspensión naranja. La reacción se agitó a TA durante 30 min y se volvió de color rojo. La mezcla se acidificó con HCl 1 M y la suspensión resultante se filtró y se secó en un horno de vacío durante toda la noche a 50 °C para proporcionar el compuesto del título como un sólido beige;

20 LCMS: t_R = 0,91 min MS m/z 284,1 [M+H]⁺; Método 2minpHbajov03.

25 Paso 3: (5-(2-Amino-5-bromopiridin-3-il)isoxazol-3-il)(morfolino)metanona

En un matraz de fondo redondo de 50 mL, se añadió ácido 5-(2-amino-5-bromopiridin-3-il)isoxazol-3-carboxílico (paso 2) (150 mg, 0,528 mmol), morfolina (0,055 mL, 0,634 mmol) y trietilamina (0,294 mL, 2,112 mmol) en DMF (5 mL) para obtener una suspensión blanca. Se añadió T3P® (0,467 mL, 0,792 mmol) a la mezcla de reacción gota a gota durante 5 min. La mezcla de reacción se calentó hasta 30 °C en atmósfera de N₂ con agitación durante 1 hora. La mezcla resultante se extrajo en acetato de etilo, se lavó con agua, salmuera, la fase orgánica se separó, se secó con MgSO₄, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El sólido de color amarillo pálido resultante se lavó disgregándolo en isohexano:EtOAc (5:1) y la suspensión se filtró para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo;

30 LCMS: t_R = 0,99 min MS m/z 355,2 [M+H]⁺; Método 2minpHbajov03.

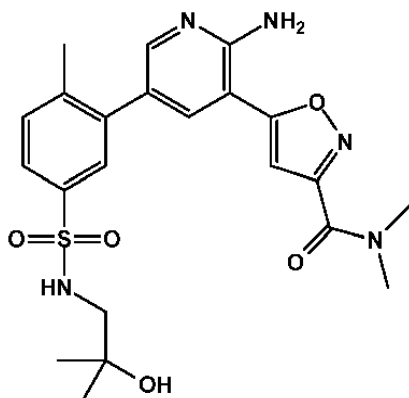
35 Paso 4: 3-(6-Amino-5-(3-(morfolino-4-carbonil)isoxazol-5-il)piridin-3-il)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida

En un vial para microondas de 5 mL, se añadió N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)bencenosulfonamida (Intermedio B2) (160 mg, 0,433 mmol), (5-(2-amino-5-bromopiridin-3-il)isoxazol-3-il)(morfolino)metanona (paso 3) (153 mg, 0,433 mmol) y aducto PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂ (17,69 mg, 0,022 mmol) y carbonato de sodio (0,542 mL, 1,083 mmol) en DME (4 mL). La reacción se calentó en un microondas Biotage Initiator a 120 °C durante 2 horas. La reacción se extrajo en acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, la fase orgánica se separó, se secó con MgSO₄, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El producto crudo se añadió sobre sílice y se purificó mediante cromatografía en columna flash, elución con TBME:MeOH (0-15%) en un cartucho de sílice de 12 g.

40 Las fracciones requeridas se combinaron y se eliminó el disolvente a presión reducida para obtener un residuo de color amarillo pálido. El residuo se secó en un horno de vacío a 50 °C durante toda la noche para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color marrón claro;

45 LCMS: t_R = 0,92min MS m/z 516,7 [M+H]⁺; Método 2minpHbajov03.

50 ¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆) δ 8,20 (1H, d), 7,99 (1H, d), 7,68 (2H, mult), 7,52 (1H, d), 7,45 (1H, t), 7,24 (1H, s), 6,63 (2H, a), 4,40 (1H, s), 3,65 (8H, mult), 2,62 (2H, d), 2,37 (3H, s), 1,06 (6H, s).

Ejemplo 43:**5-(2-Amino-5-(5-(*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)sulfamoil)-2-metilfenil)piridin-3-il)-*N,N*-dimetilisoxazol-3-carboxamida****5 Paso 1: 5-(2-Amino-5-bromopiridin-3-il)-*N,N*-dimetilisoxazol-3-carboxamida**

En un matraz de fondo redondo de 50 mL, se añadió ácido 5-(2-amino-5-bromopiridin-3-il)isoxazol-3-carboxílico (Ejemplo 42, paso 2) (150 mg, 0,528 mmol), dimetilamina (2 M en THF) (0,317 mL, 0,634 mmol) y trietilamina (0,294 mL, 2,112 mmol) en DMF (5 mL) para obtener una suspensión blanca. Se añadió T3P® (2,036 mL, 3,46 mmol) a la mezcla de reacción gota a gota durante 5 min. La mezcla se calentó hasta 30 °C en atmósfera de N₂ con agitación durante 1 hora. La mezcla resultante se extrajo en acetato de etilo, se lavó con agua, salmuera, la fase orgánica se separó, se secó con MgSO₄, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El aceite rojo resultante se sometió a sonicación en isohexano:EtOAc (5:1) hasta que se formó un sólido. Después de la filtración, el compuesto del título se aisló como un sólido rosa;

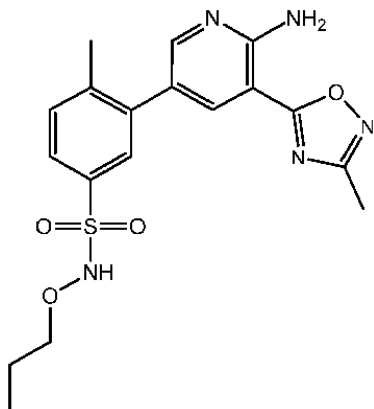
LCMS: t_R = 0,98 min MS m/z 311,4 [M+H]⁺; Método 2minpHbajov03.

Paso 2: 5-(2-Amino-5-(5-(*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)sulfamoil)-2-metilfenil)piridin-3-il)-*N,N*-dimetilisoxazol-3-carboxamida

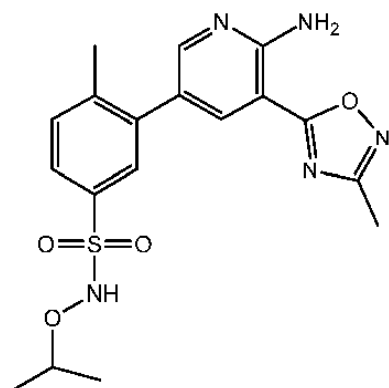
En un vial para microondas de 5 mL, se añadió *N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)benzenosulfonamida (Intermedio B2) (138 mg, 0,373 mmol), 5-(2-amino-5-bromopiridin-3-il)-*N,N*-dimetilisoxazol-3-carboxamida (paso 1) (116 mg, 0,373 mmol) y aducto PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂ (15,22 mg, 0,019 mmol) y carbonato de sodio (0,466 mL, 0,932 mmol) en DME (4 mL). La mezcla de reacción se calentó en un microondas Biotage Initiator a 120 °C durante 2 horas. La mezcla resultante se extrajo en acetato de etilo, se lavó con agua, salmuera, la fase orgánica se separó, se secó con MgSO₄, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El producto crudo se añadió sobre sílice y se purificó mediante cromatografía en columna flash, elución con TBME:MeOH (0-15%) en un cartucho de sílice de 12 g. Las fracciones requeridas se combinaron y se eliminó el disolvente a presión reducida para obtener un residuo de color amarillo pálido. El residuo se secó en un horno de vacío a 50 °C durante toda la noche para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color marrón claro;

LCMS: t_R = 0,88min MS m/z 474,5 [M+H]⁺; Método 2minpHbajov03.

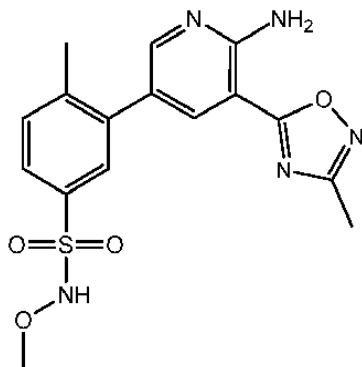
¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆) δ 8,19 (1H, d), 8,00 (1H, d), 7,68 (2H, mult), 7,52 (1H, d), 7,44 (1H, t), 7,22 (1H, s), 6,62 (2H, a), 4,39 (1H, s), 3,13 (3H, s), 3,05 (3H, s), 2,62 (2H, d), 2,37 (3H, s), 1,06 (6H, s).

Ejemplo 44:**3-(6-Amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-4-metil-*N*-propoxibencenosulfonamida**

A una solución agitada de cloruro de 3-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-4-metilbenceno-1-sulfonilo (Intermedio E2) (50 mg, 0,125 mmol) en THF (1 mL), se añadió *O*-propilhidroxilamina (sal de tipo clorhidrato) (30 mg, 0,269 mmol) y piridina (0,1 mL, 1,236 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (3 mL) y se añadió bicarbonato de sodio saturado (1 mL). Se comprobó el pH (7-8) y la fase orgánica se separó utilizando un separador de fases, a continuación se evaporó a presión reducida. El aceite de color amarillo-naranja resultante se disolvió en un volumen mínimo de DCM y se hizo precipitar mediante la adición de hexano y sonicación. El sólido se recolectó y se lavó con hexano:acetato de etilo 9:1, se secó mediante filtración y de forma adicional en un horno de vacío para obtener el compuesto del título como un sólido de color crema; LCMS: t_R 1,15min; m/z 404,4 [M+H]⁺; Método: 2minpHbajov01

Ejemplo 45:**3-(6-Amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-isopropoxi-4-metilbencenosulfonamida**

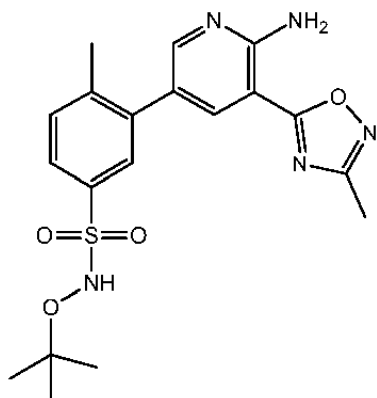
El compuesto del título se preparó mediante un método análogo a la preparación del Ejemplo 44 partiendo de *O*-isopropilhidroxilamina (sal de tipo clorhidrato); LCMS: t_R 1,14min; m/z 404,2 [M+H]⁺; Método: 2minpHbajov01

Ejemplo 46:**3-(6-Amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-metoxi-4-metilbencenosulfonamida**

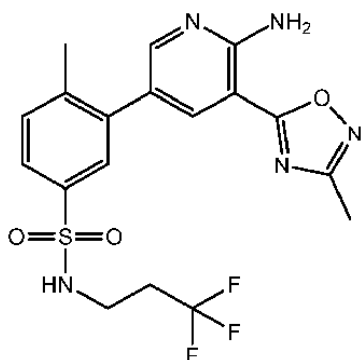
A una solución agitada de cloruro de 3-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-4-metilbenceno-1-sulfonilo (Intermedio E2) (50 mg, 0,125 mmol) en THF (1 mL), se añadió *O*-metilhidroxilamina (sal de tipo clorhidrato) (25 mg, 0,299 mmol) y piridina (0,1 mL, 1,236 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se repartió entre DCM (2 mL) y bicarbonato de sodio saturado (1 mL). Se comprobó el pH (7-8) y la mezcla se separó utilizando una columna de separación de fases. La fase orgánica se evaporó a presión reducida y se llevó a cabo una purificación mediante cromatografía en columna flash (4 g de sílice, 0-10% de metanol en DCM). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron a presión reducida y se lavaron disgregándolas con DCM/éter, se filtraron y el sólido se secó en un horno de vacío para proporcionar el compuesto del título;

LCMS: t_R 1,03min; m/z 376,4 [M+H]⁺; Método: 2minpHbajov01

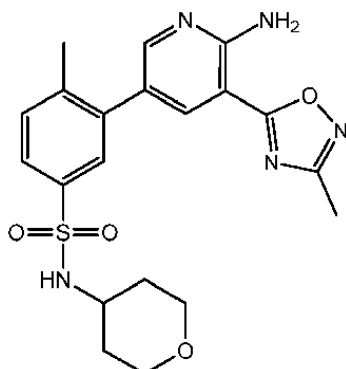
¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,49 (1 H, s), 8,36 (1 H, d, J=2 Hz), 8,19 (1 H, d, J=2 Hz), 7,75 (1 H, d, J=8 Hz), 7,70 (1 H, s), 7,64-7,57 (3 H, m), 3,67 (3 H, s), 2,47 (3 H, s), 2,40 (3 H, s).

Ejemplo 47:**3-(6-Amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-*tert*-butoxi-4-metilbencenosulfonamida**

- 5 El compuesto del título se preparó mediante un método análogo a la síntesis del Ejemplo 46 utilizando *O*-(*tert*-butil)hidroxilamina (sal de tipo clorhidrato);
LCMS: t_r 1,19min; m/z 418,3 [M+H]⁺; Método: 2minpHbajov01

Ejemplo 48:**3-(6-Amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-4-metil-*N*-(3,3,3-trifluoropropil)bencenosulfonamida**

- 15 Se añadió 3,3,3-trifluoropropan-1-amina (34 mg, 0,301 mmol) y piridina (70 μ L, 0,865 mmol) a una mezcla agitada de cloruro de 3-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-4-metilbenceno-1-sulfonilo (Intermedio E2) en THF (1 mL) y la mezcla resultante se agitó durante tres días. La mezcla se diluyó con DCM y se añadió bicarbonato de sodio saturado (1 mL). Las fases se separaron y la fase orgánica se evaporó a presión reducida. El sólido pegajoso de color amarillo formado se lavó disgregándolo con acetato de etilo caliente, que se dejó enfriar a continuación y el sólido blanco se recolectó y se lavó con acetato de etilo frío adicional para proporcionar el compuesto del título;
- 20 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,35 (1 H, d, J=2 Hz), 8,18 (1 H, d, J=2 Hz), 7,84 (1 H, t, J=6 Hz), 7,71 (1 H, dd, J=8, 2 Hz), 7,67 (1 H, d, J=2 Hz), 7,62 - 7,55 (3 H, m), 2,99 (2 H, c, J=7 Hz), 2,47 (3H, s); que se solapa con ~2.5-2.4 (2H, m); 2,38 (3H, s)
- LCMS: t_r 1,13min; m/z 442,2 [M+H]⁺; Método: 2minpHbajov01

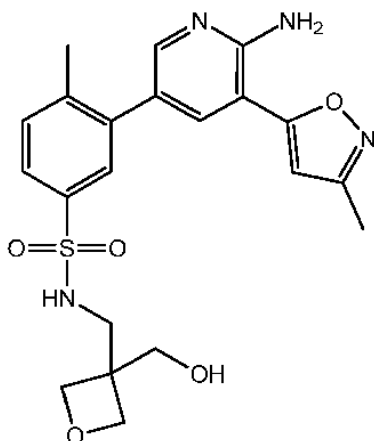
Ejemplo 49:**3-(6-Amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-4-metil-*N*-(tetrahydro-2H-piran-4-il)bencenosulfonamida**

5 A una mezcla agitada de cloruro de 3-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-4-metilbenceno-1-sulfonilo (Intermedio E2) (60 mg, 0,15 mmol) y tetrahidro-2H-piran-4-amina (15,2 mg, 0,15 mmol) en THF anhidro (1 mL) a TA, se añadió piridina anhidra (70 μ L, 0,865 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 90 minutos, a continuación se diluyó con Na_2CO_3 1 M (2 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 2 mL). Los extractos de EtOAc se combinaron, se secaron (MgSO_4), se filtraron y se evaporaron para obtener un aceite amarillo. El aceite amarillo se purificó en una columna de SCX-2 de 1 g de Isolute®, lavada previamente con MeOH. Después de aplicar el compuesto, la columna se eluyó con MeOH y a continuación con amoníaco 2 M en MeOH para eluir el producto. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para obtener el compuesto del título;

10 LC-MS: t_R 0,98 min; MS m/z 430,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; Método 2minpHbajov01
 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,35 (1H, d), 8,17 (1H, d), 7,73 (3H, m), 7,60 (2H, s a), 7,54 (1H, d), 3,73 (2H, m), 3,25 (3H, m), 2,47 (3H, s), 2,38 (3H, s), 1,55 (2H, m), 1,37 (2H, m).

Ejemplo 50:

15 **3-(6-Amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-N-((3-(hidroximetil)oxetan-3-il)metil)-4-metilbencenosulfonamida**



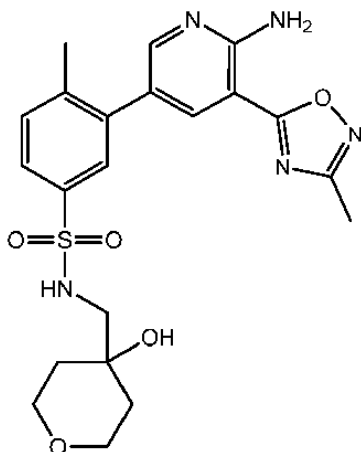
20 A una mezcla agitada de 1-(aminometil)ciclopentanol (18 mg, 0,15 mmol) y DIPEA (131 μ L, 0,75 mmol) en DMA anhidra (1 mL) a temperatura ambiente, se añadió cloruro de 3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-4-metilbenceno-1-sulfonilo (Intermedio E3) (60 mg, 0,15 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche, a continuación se diluyó con DCM (2 mL) y se lavó con una solución de Na_2CO_3 1 M (2 mL). La fase de DCM se recuperó utilizando un separador de fases y se evaporó para obtener una solución de color marrón claro del producto que contenía cierta cantidad de DMA. La mezcla se disolvió en la cantidad mínima de MeOH y se purificó utilizando una columna de SCX-2 de 1 g de Isolute® equilibrada previamente con MeOH. Después de eluir con MeOH para eliminar la DMA y cualesquiera productos secundarios, el producto se eluyó utilizando amoníaco 2 M en MeOH. La evaporación a presión reducida proporcionó un sólido blanquecino, el cual se lavó disgregándolo con EtOAc/isohehexano y se filtró para obtener el compuesto del título como un sólido incoloro;

25 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,16 (1H, d), 7,92 (1H, d), 7,70 (2H, dd solapado con s a), 7,67 (1H, d), 7,55 (1H, d), 6,90 (1H, s), 6,50 (2H, s a), 4,84 (1H, a t), 4,27 (4H, m), 3,53 (2H, d), 2,95 (2H, s a), 2,37 (3H, s), 2,30 (3H, s).

30 LC-MS: t_R 0,75 min; MS m/z 445,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; Método 2minpHbajov01

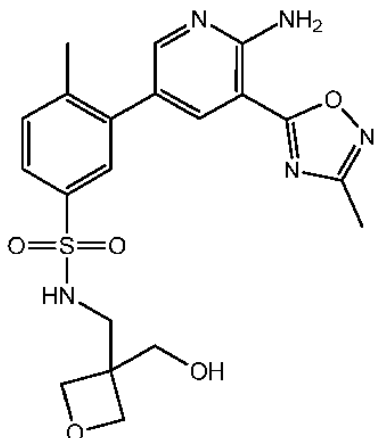
Ejemplo 51:

35 **3-(6-Amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-N-((4-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-4-metilbencenosulfonamida**



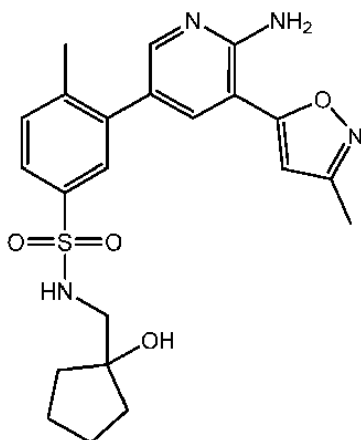
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,36 (1H, d), 8,19 (1H, d), 7,71 (2H, m), 7,60 (2H, s a), 7,54 (1H, d), 7,53 (1H, a), 4,45 (1H, s), 3,57 (4H, m), 2,69 (2H, s a), 2,47 (3H, s), 2,38 (3H, s), 1,55 (2H, m), 1,32 (2H, m).
LC-MS: t_R 0,93 min; MS m/z 460,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$; Método 2minpHbajov01

5 **Ejemplo 52:**
3-(6-Amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((3-(hidroximetil)oxetan-3-il)metil)-4-metilbencenosulfonamida



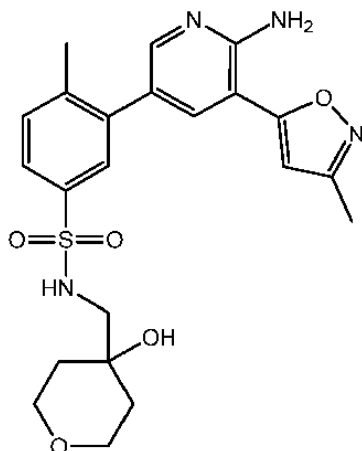
10 LC-MS: t_R 0,90 min; MS m/z 446,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; Método 2minpHbajov01
 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,37 (1H, d), 8,20 (1H, d), 7,72 (3H, m), 7,60 (2H, s a), 7,56 (1H, d), 4,85 (1H, a t), 4,28 (4H, m), 3,53 (2H, d), 2,96 (2H, a d), 2,47 (3H, s), 2,39 (3H, s).

15 **Ejemplo 53:**
3-(6-Amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((1-hidroxiciclopentil)metil)-4-metilbencenosulfonamida



20 A una mezcla agitada de 1-(aminometil)ciclopentanol (18 mg, 0,15 mmol) y DIPEA (131 μL , 0,75 mmol) en DMA anhidra (1 mL) a temperatura ambiente, se añadió cloruro de 3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-4-metilbenceno-1-sulfonilo (Intermedio E3) (60 mg, 0,15 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche, después de lo cual la LCMS mostró una conversión limpia en el producto deseado con aprox. un 6% de ácido sulfónico como subproducto. La mezcla se diluyó con DCM (2 mL) y se lavó con una solución de Na_2CO_3 1 M (2 mL). La fase de DCM se recuperó utilizando un separador de fases y se evaporó para obtener una solución de color marrón claro del producto que
25 contenía cierta cantidad de DMA. La mezcla se disolvió en la cantidad mínima de MeOH y se purificó utilizando una columna de SCX-2 de 1 g de Isolute® equilibrada previamente con MeOH. Después de eluir con MeOH para eliminar la DMA y cualesquiera productos secundarios, el producto se eluyó utilizando amoníaco 2 M en MeOH. La evaporación a presión reducida proporcionó un sólido blanquecino, el cual se lavó disgregándolo con EtOAc/isohexano y se filtró para obtener el compuesto del título como un sólido incoloro;

30 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,16 (1H, d), 7,90 (1H, d), 7,68 (2H, m), 7,52 (1H, d), 7,46 (1H, a), 6,89 (1H, s), 6,49 (2H, s a), 4,31 (1H, s), 2,75 (2H, s a), 2,36 (3H, s), 2,30 (3H, s), 1,70-1,40 (8H, m). Contiene un 3% de EtOAc.
LC-MS: t_R 0,91 min; MS m/z 443,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$; Método 2minpHbajov01

Ejemplo 54:**3-(6-Amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-N-((4-hidroxitetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-4-metilbencenosulfonamida**

5

A una mezcla agitada de 4-(aminometil)tetrahydro-2H-piran-4-ol (20 mg, 0,15 mmol) y DIPEA (131 μ L, 0,75 mmol) en DMA anhidra (1 mL) a TA, se añadió cloruro de 3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-4-metilbenceno-1-sulfonilo (Intermedio E3) (60 mg, 0,15 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche, después de lo cual la LCMS mostró una conversión limpia en el producto deseado. La mezcla se diluyó con DCM (2 mL) y se lavó con una solución de Na_2CO_3 1 M (2 mL). La fase de DCM se recuperó utilizando un separador de fases y se evaporó para obtener una solución de color marrón claro del producto que contenía cierta cantidad de DMA. La mezcla se disolvió en la cantidad mínima de MeOH y se purificó utilizando una columna de SCX-2 de 1 g de Isolute® equilibrada previamente con MeOH. Después de eluir con MeOH para eliminar la DMA y cualesquiera productos secundarios, el producto se eluyó utilizando amoníaco 2 M en.

10

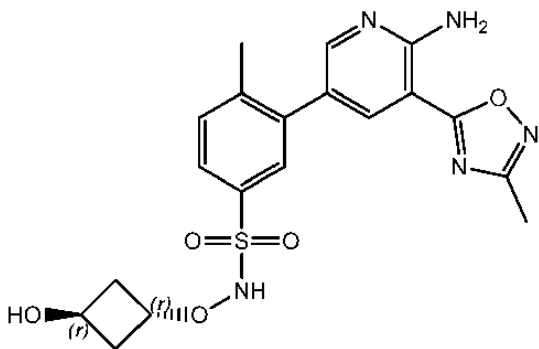
15

La evaporación proporcionó un sólido blanquecino, el cual se lavó disgregándolo con EtOAc/isohehexano y se filtró para obtener el compuesto del título como un sólido incoloro;

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,16 (1H, d), 7,91 (1H, d), 7,69 (2H, m), 7,53 (2H, d solapado con s a), 6,90 (1H, s), 6,50 (2H, s a), 4,44 (1H, s), 3,57 (4H, m), 2,68 (2H, s a), 2,37 (3H, s), 2,31 (3H, s), 1,55 (2H, m), 1,32 (2H, m).

20

LC-MS: t_r 0,79 min; MS m/z 459,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; Método 2minpHbajov01

Ejemplo 55:**trans-3-(6-Amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-N-(3-hidroxiciclobutoxi)-4-metilbencenosulfonamida**

25

Paso 1: 2-(3-((*tert*-Butildimetilsilil)oxi)ciclobutoxi)isoindolin-1,3-diona

30

A una solución agitada de *N*-hidroxiftalimida (0,806 g, 4,94 mmol) en THF (24,71 mL) a 0 °C, se añadió ((*tert*-butildimetilsilil)oxi)ciclobutanol (1 g, 4,94 mmol) y a continuación trifenilfosfina (1,555 g, 5,93 mmol). Se añadió azodicarboxilato de di-*tert*-butilo (1,138 g, 4,94 mmol) y la mezcla de reacción se dejó calentar hasta TA durante toda la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 mL), se lavó con agua (100 mL) y salmuera, y se secó con MgSO_4 . El disolvente se concentró a presión reducida. El subproducto de óxido de trifenilfosfina se eliminó añadiendo Et_2O (~10 mL) para obtener una solución y se añadió hexano hasta que la solución se volvió casi turbia. Cristalizó un sólido al dejarla reposar y enfriarla hasta 0 °C, el sólido se recolectó mediante filtración y se lavó con hexano. Las aguas madre resultantes contenían más sólido cristalizado en ellas, cuando se enfriaron de nuevo hasta 0 °C, este sólido también se separó mediante filtración. El disolvente se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título como un aceite amarillo;

35

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,82 (4H, s), 4,83 (1H, m), 4,62 (1H, m), 2,48-2,41 (2H, m), 2,14-2,07 (2H, m), 0,82 (9H, s), 0,00 (6H, s). La ^1H RMN indica la presencia de óxido de trifenilfosfina, material utilizado en el siguiente paso sin purificación adicional.

5 Paso 2: O-(3-((*tert*-Butildimetilsilil)oxi)ciclobutil)hidroxilamina

10 A una solución agitada de 2-(3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)ciclobutoxi)isoindolin-1,3-diona (producto impuro del paso 1) (2 g, 5,76 mmol) en MeOH (28,8 mL), se añadió hidrazina hidratada (0,480 mL, 6,33 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 5 horas, se formó un precipitado y la mezcla de reacción se separó por filtración. El disolvente se concentró a presión reducida y el residuo se valoró con DCM, el sólido gelatinoso resultante se separó por filtración para eliminar cualquier subproducto de ftalazina residual. El filtrado se secó con MgSO_4 y se concentró el disolvente a presión reducida. El aceite resultante se disolvió en Et_2O y se añadió hexano. Se formó un precipitado sólido, se dejó reposar la mezcla, el disolvente se separó por decantación y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título como un aceite de color amarillo pálido;

15 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 4,40 (1H, m), 4,10 (1H, m), 2,24 (2H, m), 1,94 (2H, m), 0,84 (9H, s), 0,00 (6H, s). La señal de NH_2 no se observó. La ^1H RMN indica la presencia de óxido de trifenilfosfina del paso previo, material utilizado en el siguiente paso sin purificación adicional.

20 Paso 3: 3-(6-Amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)ciclobutoxi)-4-metilbencenosulfonamida

25 A una solución agitada de O-(3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)ciclobutil)hidroxilamina (producto impuro del paso 2) (238 mg, 1,096 mmol) y DIPEA (239 μL , 1,371 mmol) en DMA (2741 μL), se añadió cloruro de 3-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-4-metilbenceno-1-sulfonilo (Intermedio E2) (200 mg, 0,548 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante toda la noche. La mezcla de reacción se añadió a agua (50 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera (50 mL) y se secó con MgSO_4 . El sólido se eliminó mediante filtración, se lavó con EtOAc y se concentró el disolvente a presión reducida. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash, eluyendo con un gradiente de 0-5% de MeOH en DCM en una columna de sílice de 4 g, introduciendo la muestra con DCM. Después de secar en un horno de vacío a 50 °C, el aceite resultante cristalizó para obtener el compuesto del título como un sólido blanco fino;

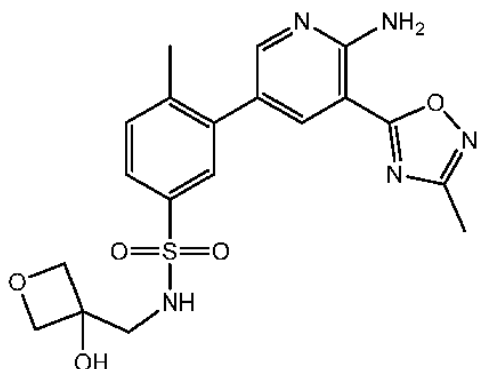
30 LCMS: t_R 1,69 min; MS m/z 546,7 [M+H] $^+$; Método 2minpHbajo.
 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,28 (1H, d), 8,22 (1H, d), 7,82 (1H, dd), 7,76 (1H, d), 7,18 (1H, s), 4,67 (1H, m), 4,56-4,34* (1H, m), 2,49 (3H, s), 2,38 (3H, s), 2,36-2,31* (2H, m), 2,20-2,08* (2H, m), 0,82 (9H, s), -0,03 (6H, s). La señal de NH_2 y de NH no se observó. La ^1H RMN indica la presencia de óxido de trifenilfosfina del paso previo y de amina del material de partida que no ha reaccionado, material utilizado en el siguiente paso sin purificación adicional.

35 * - se cree que las señales para la parte del ciclobutano del producto se encuentran en la región del espectro indicada pero que están ocultas por las señales del ciclobutano procedentes de la amina del material de partida y otras posibles impurezas.

40 Paso 4: *trans*-3-(6-Amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((1*r*,3*r*)-3-hidroxiciclobutoxi)-4-metilbencenosulfonamida

45 A una solución agitada de 3-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)ciclobutoxi)-4-metilbencenosulfonamida (producto impuro del paso 3) (15,8 mg, 0,029 mmol) en THF anhidro (145 μL), se añadió TBAF, 1 M en THF (43,4 μL , 0,043 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche a TA. La mezcla se vertió sobre agua (20 mL) y se extrajo con EtOAc (20 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera (20 mL) y se secó con MgSO_4 . El sólido se eliminó mediante filtración, se lavó con EtOAc y se concentró el disolvente a presión reducida. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash, eluyendo con un gradiente de 0-5% de MeOH en DCM en una columna de sílice de 4 g, introduciendo la muestra con DCM. Se dejó secar el aceite resultante durante toda la noche en un horno de vacío a 50 °C para obtener el compuesto del título como un aceite incoloro;

50 LCMS: t_R 1,07 min; MS m/z 432,6 [M+H] $^+$; Método 2minpHbajo.
 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,15 (1H, d), 8,10 (1H, d), 7,77 (1H, dd), 7,67 (1H, d), 7,58 (1H, s), 7,41 (1H, d), 4,69 (1H, m), 4,44 (1H, m), 2,43 (3H, s), 2,41-2,36 (2H, m), 2,34 (3H, s), 2,12 (2H, m). La señal de NH_2 y de NH no se observó. La RMN de tipo NOESY confirmó la esteoquímica *trans*.

Ejemplo 56:**3-(6-Amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-N-((3-hidroxi oxetan-3-il)metil)-4-metilbencenosulfonamida**

5

Paso 1: 3-(6-Amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-N-((3-hidroxi oxetan-3-il)metil)-4-metilbencenosulfonamida

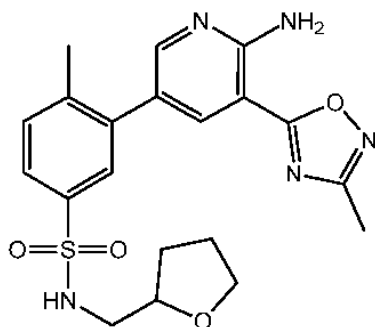
A una solución agitada de 3-(aminometil)oxetan-3-ol (42,4 mg, 0,411 mmol) y DIPEA (120 μ L, 0,685 mmol) en DMA (1371 μ L), se añadió cloruro de 3-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-4-metilbenceno-1-sulfonilo (Intermedio E2) (100 mg, 0,274 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a TA. La mezcla de reacción se añadió a agua (50 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera (50 mL) y se secó con MgSO₄. El sólido se eliminó mediante filtración, se lavó con EtOAc y se concentró el disolvente a presión reducida. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash, eluyendo con un gradiente de 0-5% de (NH₃ 2 M en MeOH) en DCM en una columna de sílice de 12 g, introduciendo la muestra con DCM. El aceite resultante se secó en un horno de vacío a 50 °C durante 5 horas. Después de secar, el aceite cristalizó para obtener el compuesto del título como un sólido amarillo;

15

LCMS: t_R 0,98 min; MS m/z 432,6 [M+H]⁺; Método 2minpHbajo.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,37 (1H, d), 8,20 (1H, d), 7,77 (1H, t), 7,73 (2H, m), 7,60 (2H, s a), 7,55 (1H, m), 5,85 (1H, s), 4,37 (4H, c), 2,99 (2H, d), 2,47 (3H, s), 2,38 (3H, s).

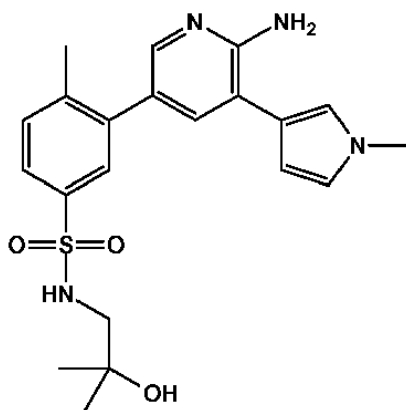
20

Ejemplo 57:**3-(6-Amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-4-metil-N-((tetrahidrofuran-2-il)metil)bencenosulfonamida**

25

LCMS: t_R 1,05min; m/z 430,2 [M+H]⁺; Método: 2minpHbajov01

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,36 (1 H, s a.), 8,18 (1 H, s a.), 7,68 (3 H, a. m), 7,64-7,50 (3 H, m), 3,81 (1 H, m), 3,68 (1 H, m), 3,57 (1 H, m), 2,80 (2 H, a), 2,47 (3 H, s solapado con el pico del disolvente), 2,38 (3 H, s), 1,85 (1 H, m), 1,77 (2 H, m), 1,55 (1 H, m).

Ejemplo 58:**Clorhidrato de metilbencenosulfonamida****3-(6-amino-5-(1-metil-1H-pirrol-3-il)piridin-3-il)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-**

5

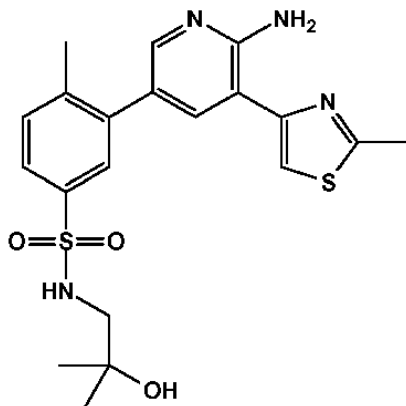
El compuesto del título se preparó de forma análoga al Ejemplo 4 utilizando 1-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrol y 3-(6-amino-5-bromopiridin-3-il)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida (Intermedio EE1). El residuo se arrastró en HCl 4 M en dioxano, se eliminó el disolvente a presión reducida, se añadió etanol (2 mL) y el producto se recristalizó en una nevera durante toda la noche. Después de la filtración, se obtuvo un sólido de color marrón pálido, el cual se secó en un horno durante 2 horas;

10

¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆) δ 7,99 (1H, d), 7,91 (1H, d), 7,74 (1H, dd), 7,72 (1H, mult), 7,69 (2H, a), 7,56 (1H, d), 7,50 (1H, t), 7,26 (1H, mult), 6,92 (1H, mult), 6,43 (1H, mult), 3,68 (3H, s), 2,62 (2H, d), 2,37 (3H, s), 1,06 (6H, s).

t_R = 0,72min MS m/z 415,3 [M+H]⁺; Método 2minpHbajov01.

15

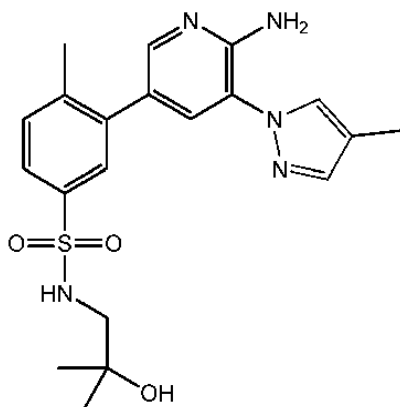
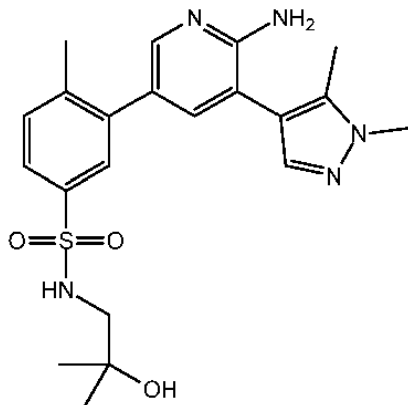
Ejemplo 59:**3-(6-Amino-5-(2-metiltiazol-4-il)piridin-3-il)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida**

20

El compuesto del título se preparó de forma análoga al Ejemplo 4 utilizando 2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)tiazol y 3-(6-amino-5-bromopiridin-3-il)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida (Intermedio EE1).

¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆) δ 8,00 (2H, mult), 7,97 (1H, d), 7,66 (2H, mult), 7,51 (1H, d), 7,44 (1H, t), 7,07 (2H, a), 4,39 (1H, s), 2,77 (3H, s), 2,61 (2H, d), 2,37 (3H, s), 1,06 (6H, s).

25

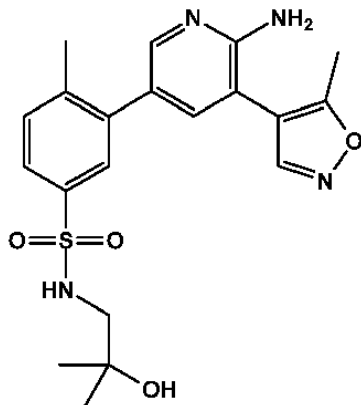
Ejemplo 60:**3-(6-Amino-5-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida**5 LCMS: t_R 0,89min; m/z 416,6 [M+H]⁺; Método: 2minpHbajov01**Ejemplo 61:****3-(6-Amino-5-(1,5-dimetil-4H-pirazol-1-il)piridin-3-il)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida**

10

El compuesto del título se preparó de forma análoga al Ejemplo 4 utilizando 1,5-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol y 3-(6-amino-5-bromopiridin-3-il)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida (Intermedio EE1);

15 LCMS: t_R 0,65min; m/z 430,5 [M+H]⁺; Método: 2minpHbajov01

¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆) δ 7,94 (1H, d, J~2,4Hz); 7,64-7,60 (2H, m); 7,50-7,41 (3H, m); 7,27 (1H, d, J~2,4Hz); 5,74 (2H, s); 4,40 (1H, s); 3,78 (3H, s); 2,59 (2H, d); 2,37 (3H, s); 2,20 (3H, s); 1,04 (6H, s).

Ejemplo 62:20 **3-(6-Amino-5-(5-metilisoxazol-4-il)piridin-3-il)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida**

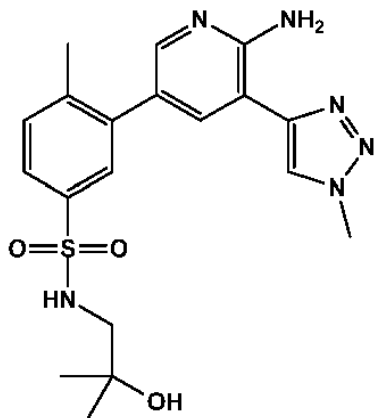
El compuesto del título se preparó de forma análoga al Ejemplo 4 utilizando 5-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoxazol y 3-(6-amino-5-bromopiridin-3-il)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida (Intermedio EE1);

LCMS $t_R = 0,75\text{min}$, MS m/z 417,3 $[M+H]^+$; Método 2minpHbajov01.

$^1\text{H RMN}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 8,64 (1H, d), 8,02 (1H, d), 7,64 (2H, mult), 7,50 (1H, d), 7,42 (2H, mult), 6,03 (2H, a), 4,39 (1H, s), 2,61 (2H, d), 2,40 (3H, s), 2,37 (3H, s), 1,05 (6H, s).

Ejemplo 63:

Clorhidrato de 3-(6-amino-5-(1-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida



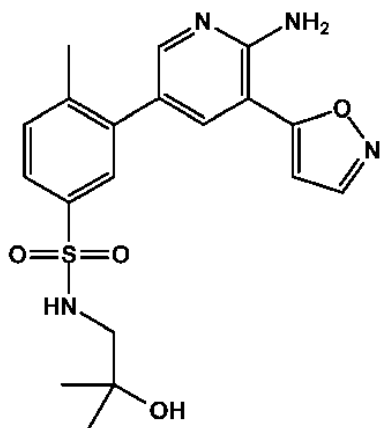
El compuesto del título se preparó de forma análoga al Ejemplo 35 utilizando *N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)bencenosulfonamida (Intermedio B2) y 5-bromo-3-(1-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-amina (isómero minoritario de la preparación del Intermedio C11)

LCMS: $t_R = 0,65\text{min}$ MS m/z 417,5 $[M+H]^+$; Método 2minpHbajov01.

$^1\text{H RMN}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 8,93 (1H, s), 8,45 (1H, a), 8,15 (1H, s), 7,77 (1H, d), 7,74 (1H, s), 7,59 (1H, d), 7,53 (1H, t), 4,17 (3H, s), 2,63 (2H, d), 2,38 (3H, s), 1,07 (6H, s).

Ejemplo 64:

3-(6-Amino-5-(isoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida



En un matraz de fondo redondo de 25 mL, se añadió *N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencenosulfonamida (Intermedio B2) (397 mg, 1,076 mmol), 5-bromo-3-(isoxazol-5-il)piridin-2-amina (preparada de forma análoga al Intermedio C5) (246 mg, 1,025 mmol), [1,1'-bis(di-*tert*-butilfosfina)ferroceno]dicloropaldio (II) $[\text{Pd-118}]$ (33,4 mg, 0,051 mmol) y K_3PO_4 (435 mg, 2,05 mmol) en dioxano (4 mL) y agua (1 mL) para obtener una solución marrón. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 1 hora. La mezcla resultante se extrajo en acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, la fase orgánica se separó, se secó con MgSO_4 , se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El producto crudo se añadió sobre sílice y se purificó mediante cromatografía en columna flash, eluyendo con TBME:MeOH (0-15%) en un cartucho de sílice de 12 g. Las fracciones del producto se combinaron y se eliminó el disolvente a presión reducida para proporcionar un residuo de color amarillo pálido. El producto se purificó adicionalmente mediante cromatografía preparativa dirigida por la masa utilizando un gradiente de pH bajo. Las fracciones del producto se combinaron, se extrajeron en DCM, se lavaron con una solución de bicarbonato de sodio sat., la fase

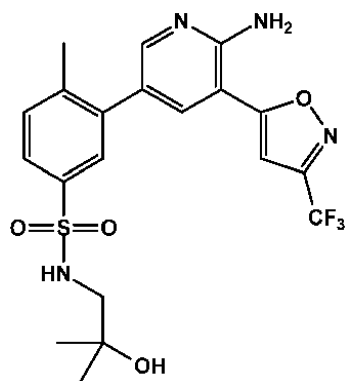
orgánica se separó, se secó con MgSO₄, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo.

LCMS: t_R = 0,88min MS m/z 403,5 [M+H]⁺; Método 2minpHbajov03.

¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆) δ 8,71 (1H, d), 8,17 (1H, d), 7,97 (1H, d), 7,68 (2H, mult), 7,52 (1H, d), 7,44 (1H, t), 7,04 (1H, d), 6,55 (2H, a), 4,39 (1H, s), 2,61 (2H, d), 2,36 (3H, s), 1,06 (6H, s).

Ejemplo 65:

Clorhidrato de 3-(6-amino-5-(3-(trifluorometil)isoxazol-5-il)piridin-3-il)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida



Paso 1: 5-Bromo-3-((trimetilsilil)etil)piridin-2-amina

A una mezcla de 5-bromo-3-yodopiridin-2-amina (4,98 g, 16,66 mmol), yoduro de cobre (I) (635 mg, 3,33 mmol), trietilamina (23,22 mL, 167 mmol) y PdCl₂(PPh₃)₂ (1,169 g, 1,666 mmol) en THF anhidro (70 mL) en atmósfera de nitrógeno a 0 °C, se añadió gota a gota una solución de etiniltrimetilsilano (1,8 g, 18,33 mmol) en THF anhidro (5 mL). A continuación, la mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó a TA durante 2 horas, después de lo cual la TLC (isohexano/EtOAc (2:1)) indicó un consumo completo de la aminopiridina de partida. La mezcla se diluyó con ácido cítrico al 5% (100 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 mL). Los extractos de EtOAc se combinaron, se lavaron con salmuera sat. (100 mL), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron para obtener un aceite de color marrón oscuro. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash en 80 g de gel de sílice utilizando 0-30% de EtOAc en isohexano durante 12 min como eluyente. Las fracciones puras se combinaron para obtener el compuesto del título; LCMS: t_R = 1,36min MS m/z 269,4 [M+H]⁺; Método 2minpHbajov01.

Paso 2: 5-Bromo-3-etinilpiridin-2-amina

Se suspendió 5-bromo-3-((trimetilsilil)etil)piridin-2-amina (2,36 g, 8,77 mmol) en MeOH (50 mL) y a esta mezcla agitada se le añadió K₂CO₃ (1,212 g, 8,77 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 25 min. La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 mL) y se extrajo con DCM (3 x 50 mL). La fase de DCM se separó, se lavó con salmuera sat. (50 mL), se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó para obtener el compuesto del título como un sólido marrón; LCMS: t_R = 0,89min MS m/z 197,2/199,2 [M+H]⁺; Método 2minpHbajov01.

Paso 3: Oxima del 2,2,2-trifluoroacetaldehído

En un matraz de fondo redondo de 50 mL, se añadió 2,2,2-trifluoro-1-metoxietanol (2 g, 15,38 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (1,122 g, 16,15 mmol) en metanol (3 mL) y agua (7 mL) para obtener una solución incolora. Se añadió lentamente a esto a 0 °C NaOH (solución al 50%, 3,69 g en 3,69 mL de agua). La reacción se calentó hasta TA con agitación durante 18 horas. Se añadió hexano y se separaron las fases. La fase acuosa se acidificó con HCl 2 M (10 mL) y se extrajo con éter (2 x 100 mL), las fases orgánicas se separaron, se combinaron, se secaron con MgSO₄, se filtraron y se eliminó el disolvente a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un aceite de color amarillo pálido; ¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆) δ 8,70 (1H, s), 7,53 (1H, m).

Paso 4: Bromuro de 2,2,2-trifluoro-N-hidroxiacetimidóilo

A una solución de la oxima del 2,2,2-trifluoroacetaldehído (1,78 g, 6,81 mmol) en DMF (5 mL), se añadió N-bromosuccinimida (1,273 g, 7,15 mmol) disuelta en DMF (3 mL) durante 5 min. Se dejó agitar la reacción a TA durante toda la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo en éter (2 x 50 mL), la fase orgánica se separó, se secó con MgSO₄, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo; ¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆) δ 10,31 (1H, s).

Paso 5: 5-Bromo-3-(3-(trifluorometil)isoxazol-5-il)piridin-2-amina

5 En un matraz de fondo redondo de 50 mL, se añadió 5-bromo-3-etilpiridin-2-amina (500 mg, 2,54 mmol) y ascorbato de sodio (0,254 mL, 0,254 mmol) en *t*-BuOH (10 mL) y agua (10 mL) en atmósfera de N₂ para obtener una suspensión marrón. Se añadió a la mezcla sulfato de cobre (II) pentahidratado (13 mg, 0,051 mmol, 2% mol) y NaHCO₃ (923 mg, 10,99 mmol) seguido de bromuro de 2,2,2-trifluoro-*N*-hidroxiacetimidoilo (1,239 g, 2,54 mmol) en porciones de 250 µL durante 15 min. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 hora. Se añadió a la mezcla bromuro de 2,2,2-trifluoro-*N*-hidroxiacetimidoilo (700 mg, 1,433 mmol) y se siguió agitando a TA durante toda la noche. La mezcla resultante se extrajo en acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, la fase orgánica se separó, se secó con MgSO₄, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash, elución con isohexano:acetato de etilo (0-20%) en un cartucho de sílice de 12 g. Las fracciones del producto se combinaron y se eliminó el disolvente a presión reducida para proporcionar un sólido amarillo. El producto se purificó mediante una segunda cromatografía en columna flash, elución con isohexano:acetato de etilo (0-20%) en un cartucho de sílice de 12 g. Las fracciones se combinaron y se eliminó el disolvente a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo;

15 LCMS: t_R = 1,20min MS m/z 308,4 [M+H]⁺; Método 2minpHbajov01.

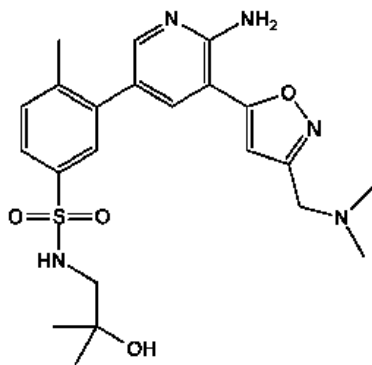
Paso 6: Clorhidrato de 3-(6-amino-5-(3-(trifluorometil)isoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida

20 En un vial para microondas de 5 mL, se añadió *N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)bencenosulfonamida (Intermedio B2) (171 mg, 0,464 mmol), 5-bromo-3-(3-(trifluorometil)isoxazol-5-il)piridin-2-amina (130 mg, 0,422 mmol) y aducto PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂ (17,23 mg, 0,021 mmol) y carbonato de sodio (0,528 mL, 1,055 mmol) en DME (4 mL). La mezcla de reacción se calentó en un microondas Biotage Initiator a 120 °C durante 2 horas. La mezcla resultante se extrajo en acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, la fase orgánica se separó, se secó con MgSO₄, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El producto crudo se añadió sobre sílice y se purificó mediante cromatografía en columna flash, elución con isohexano:acetato de etilo (0-100%) en un cartucho de sílice de 12 g. El producto purificado se arrastró con HCl 4 M en dioxano (2 mL). Después de 5 min, los componentes volátiles se evaporaron y el residuo se recristalizó en EtOH caliente para obtener un sólido;

25 LCMS: t_R = 1,06min MS m/z 471,4 [M+H]⁺; Método 2minpHbajov01.

30 ¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆) δ 8,27 (1H, d), 8,15 (1H, d), 7,72 (1H, mult), 7,70 (1H, s), 7,67 (1H, s), 7,54 (1H, d), 7,47 (1H, t), 2,61 (2H, d), 2,37 (3H, s), 1,06 (6H, s).

35 ¹⁹F RMN (400MHz, DMSO) δ -62,12.

Ejemplo 66:**3-(6-Amino-5-(3-(dimetilamino)metil)isoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida****Paso 1:** Oxima del (*E*)-2-cloroacetaldehído, oxima del (*Z*)-2-cloroacetaldehído

45 En un matraz de fondo redondo de 150 mL, se añadió 2-cloroacetaldehído (al 50% en agua) (4,93 mL, 38,2 mmol) y acetato de sodio (3,45 g, 42,0 mmol) en agua (50 mL) para obtener una solución incolora. Se añadió lentamente a la mezcla clorhidrato de hidroxilamina (2,92 g, 42 mmol) y la reacción se agitó a TA durante 1 hora. La mezcla resultante se extrajo con éter (2 x 100 mL), la fase orgánica se separó, se secó con MgSO₄, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida para obtener el compuesto del título (como una mezcla de isómeros *Z* y *E*) como un aceite transparente;

50 ¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆) δ 11,96 (1H, s), 7,43 (1H, t), 4,26 (2H, d).

La RMN indicó una mezcla 2:1 de los isómeros *E* y *Z*. Se proporcionan únicamente los datos del isómero mayoritario.

Paso 2: 5-Bromo-3-(3-(clorometil)isoxazol-5-il)piridin-2-amina

En un matraz de fondo redondo de 100 mL, se añadió 5-bromo-3-etinilpiridin-2-amina (Intermedio C15) (1,3 g, 6,60 mmol) y la oxima del 2-cloroacetaldehído (mezcla de isómeros del Paso 1) (1,424 g, 9,90 mmol) en THF (15 mL) en atmósfera de N₂ para obtener una solución marrón. A continuación, se añadió NaOCl (30 mL) gota a gota a la mezcla a 0 °C durante 90 min. La mezcla se agitó a TA durante toda la noche. La mezcla resultante se extrajo en DCM, se lavó con agua y salmuera, la fase orgánica se separó, se secó con MgSO₄, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash, elución con isohexano:acetato de etilo (0-50%) en un cartucho de sílice de 40 g. Las fracciones del producto se combinaron y se eliminó el disolvente a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un aceite marrón;
LCMS: t_R = 1,21min MS m/z 290,1 (isótopo de Br) [M+H]⁺; Método 2minpHbajov03.

Paso 3: 5-Bromo-3-(3-((dimetilamino)metil)isoxazol-5-il)piridin-2-amina

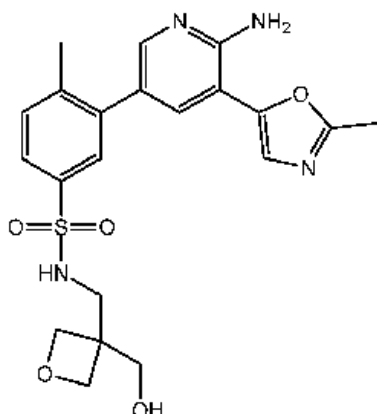
En un vial para microondas de 2-5 mL, se añadió 5-bromo-3-(3-(clorometil)isoxazol-5-il)piridin-2-amina (del paso 2) (290 mg, 1,005 mmol) y dimetilamina (2 M en THF) (1,005 mL, 2,010 mmol) en THF (3 mL) para obtener una solución marrón. La mezcla de reacción se calentó en un microondas Biotage Initiator a 80 °C durante 2 horas. La mezcla cruda se extrajo en acetato de etilo, se lavó con salmuera, la fase orgánica se separó, se secó con MgSO₄, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un aceite marrón;
LCMS: t_R = 0,46min MS m/z 297,2 (isótopo de Br) [M+H]⁺; Método 2minpHbajov03.

Se procedió con el material crudo.

Paso 4: 3-(6-Amino-5-(3-((dimetilamino)metil)isoxazol-5-il)piridin-3-il)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida

En un matraz de fondo redondo de 25 mL, se añadió N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)bencenosulfonamida (Intermedio B2) (320 mg, 0,866 mmol), 5-bromo-3-(3-((dimetilamino)metil)isoxazol-5-il)piridin-2-amina (del paso 3) (245 mg, 0,824 mmol), [1,1'-bis(di-tert-butilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) [Pd-118] (26,9 mg, 0,041 mmol) y K₃PO₄ (350 mg, 1,649 mmol) en dioxano (8 mL) y agua (2 mL) para obtener una solución marrón. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 1 hora. La mezcla resultante se extrajo en DCM, se lavó con agua y salmuera, la fase orgánica se separó, se secó con MgSO₄, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía preparativa dirigida por la masa utilizando un gradiente de disolventes de pH bajo. Las fracciones del producto se combinaron, se extrajeron en DCM, se lavaron con una solución de bicarbonato de sodio sat., la fase orgánica se separó, se secó con MgSO₄, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un de color marrón claro;
LCMS: t_R = 0,67min MS m/z 460,3 [M+H]⁺; Método 2minpHbajov03.
¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆) 8,16 (1H, d), 7,97 (1H, d), 7,68 (2H, mult), 7,52 (1H, d), 7,42 (1H, t), 7,00 (1H, s), 6,50 (2H, a), 4,37 (1H, s), 3,54 (2H, s), 2,63 (2H, d), 2,37 (3H, s), 2,23 (6H, s), 1,06 (6H, s).

Ejemplo 67: 3-(6-Amino-5-(2-metiloxazol-5-il)piridin-3-il)-N-((3-(hidroximetil)oxetan-3-il)metil)-4-metilbencenosulfonamida



Paso 1: 3-Bromo-N-((3-(hidroximetil)oxetan-3-il)metil)-4-metilbencenosulfonamida

Se añadió cloruro de 3-bromo-4-metilbenceno-1-sulfonilo (2,09, 7,76 mmol) en DMA (10 mL) gota a gota a una solución agitada de (3-(aminometil)oxetan-3-il)metanol (1,0 g, 8,54 mmol) y DIPEA (4,0 mL, 5,3 mmol) en DMA (5 mL) a 0 °C. Se dejó que la reacción se calentara hasta TA. Después de 15 min, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con NaHCO₃ ac. seguido de salmuera. El extracto orgánico se separó, se secó con MgSO₄ y se eliminó el disolvente para obtener un aceite, el cual solidificó para obtener un sólido oleoso. Una valoración con EtOAc y éter dietílico proporcionó un sólido cristalino blanco, el cual se recolectó mediante filtración. Se eliminó el disolvente del filtrado para obtener un

aceite, el cual se purificó mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con EtOAc para obtener más sólido cristalino blanco;

LCMS: t_R 1,01 min; MS m/z 352,5 [M+H]⁺; Método 2minpHbajov03

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,98 (1H, s), 7,85 (1H, t), 7,73 (1H, d), 7,61 (1H, d), 4,86 (1H, t), 4,27 (4H, m), 3,52 (2H, d), 2,93 (2H, d), 2,42 (3H, s).

Paso 2: *N*-((3-(Hidroximetil)oxetan-3-il)metil)-4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencenosulfonamida

Se añadió bis(pinacolato)diboro (1,2 g, 4,71 mmol) a una mezcla agitada de 3-bromo-*N*-((3-(hidroximetil)oxetan-3-il)metil)-4-metilbencenosulfonamida (Paso 1) (1,5 g, 4,28 mmol), aducto PdCl₂(dppf).DCM (0,175 g, 0,21 mmol) y acetato de potasio (0,63 g, 6,42 mmol) en DME anhidro (20 mL). La mezcla se desgasificó varias veces en atmósfera de nitrógeno, a continuación se calentó con agitación en atmósfera de nitrógeno a 50 °C durante 18 horas y después a 90 °C durante 3 horas. Se eliminó el disolvente y el residuo se diluyó con EtOAc y se lavó con NaHCO₃ ac. seguido de salmuera. El extracto orgánico se separó, se secó con MgSO₄ y se eliminó el disolvente a presión reducida para obtener un aceite. La cromatografía sobre sílice, eluyendo con EtOAc, seguida de un lavado con disgregación del aceite resultante con éter dietílico, proporcionó el producto como un sólido cristalino blanco;

LCMS: t_R 1,25 min; MS m/z 398,6 [M+H]⁺; Método 2minpHbajov03

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,24 (1H, s), 7,80 (1H, d), 7,35 (1H, d), 5,03 (1H, s a), 4,39 (4H, m), 4,00 (2H, s), 3,35 (2H, d), 2,62 (3H, s), 2,35 (1H, s a), 1,38 (12H, s).

Paso 3: 3-(6-Amino-5-(2-metiloxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((3-(hidroximetil)oxetan-3-il)metil)-4-metilbencenosulfonamida

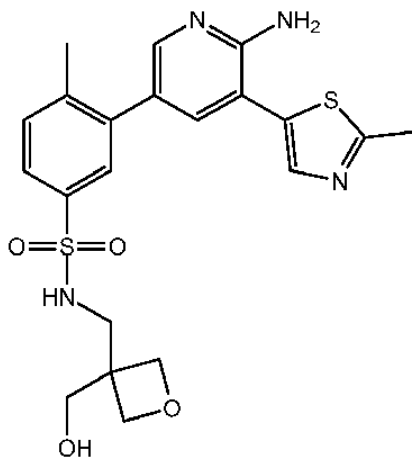
A una mezcla de 5-bromo-3-(2-metiloxazol-5-il)piridin-2-ilamina (intermedio C4) (100 mg, 0,394 mmol) en DME, se añadió *N*-((3-(hidroximetil)oxetan-3-il)metil)-4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencenosulfonamida (paso 2) (156 mg, 0,394 mmol), Na₂CO₃ (ac. 2,0 M) (590 μ L, 1,181 mmol) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (13,81 mg, 0,020 mmol). La reacción se trató en un microondas a 120 °C durante 1 hora. La mezcla resultante se añadió a agua (50 mL) y el producto se extrajo en EtOAc (50 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con MgSO₄ y se concentró a sequedad. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash, eluyendo con un gradiente de 0-10% de MeOH en DCM en una columna de Si de 4 g, para proporcionar el compuesto del título;

LCMS: t_R = 0,75 min; MS m/z 445,5 [M+H]⁺; Método 2minpHbajov03

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,05 (1H, d), 7,74 (1H, d), 7,73 (1H, s a), 7,70 (1H, dd), 7,65 (1H, d), 7,54 (1H, d), 7,50 (1H, s), 6,30 (2H, s), 4,84 (1H, a t), 4,27 (4H, c), 3,52 (2H, d), 2,95 (2H, a m), 2,48 (3H, s), 2,36 (3H, s).

Ejemplo 68:

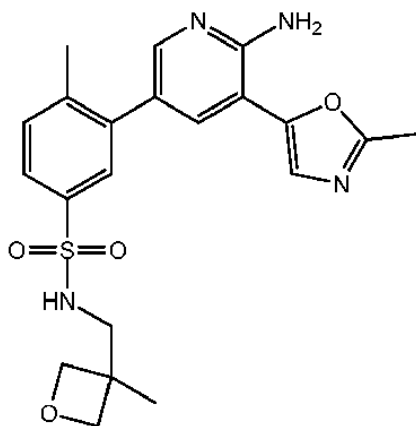
3-(6-Amino-5-(2-metiloxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((3-(hidroximetil)oxetan-3-il)metil)-4-metilbencenosulfonamida



A una mezcla de 5-bromo-3-(2-metiloxazol-5-il)piridin-2-ilamina (Intermedio C6) (100 mg, 0,370 mmol) en DME (1851 μ L), se añadió *N*-((3-(hidroximetil)oxetan-3-il)metil)-4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencenosulfonamida (Ejemplo 67, paso 2) (147 mg, 0,370 mmol), Na₂CO₃ (ac. 2,0 M) (555 μ L, 1,110 mmol) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (12,99 mg, 0,019 mmol). La mezcla de reacción se trató en un microondas a 120 °C durante 1 hora. La mezcla resultante se añadió a agua (50 mL) y el producto se extrajo en EtOAc (50 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con MgSO₄ y se concentró a sequedad. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash, eluyendo con un gradiente de 0-10% de MeOH en DCM en una columna de Si de 4 g, para proporcionar el compuesto del título;

LCMS: t_R = 0,75 min; MS m/z 461,5 [M+H]⁺; Método 2minpHbajov03

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,04 (1H, d), 7,83 (1H, s), 7,71 (1H, a m), 7,68 (1H, dd), 7,64 (1H, d), 7,52 (2H, m), 6,14 (2H, s), 4,84 (1H, a t), 4,27 (4H, c), 3,52 (2H, d), 2,94 (2H, d), 2,69 (3H, s), 2,37 (3H, s).

Ejemplo 69:**3-(6-Amino-5-(2-metiloxazol-5-il)piridin-3-il)-4-metil-N-((3-metiloxetan-3-il)metil)benzenosulfonamida**

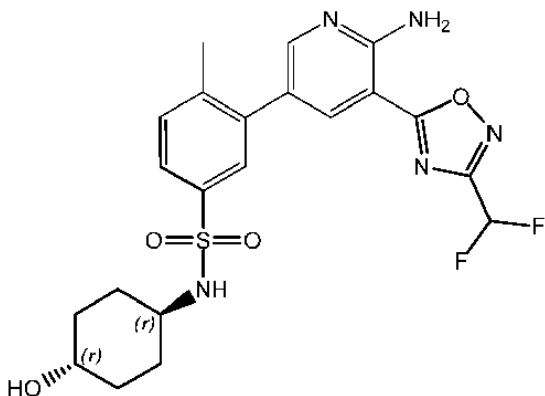
5

A una mezcla de 5-bromo-3-(2-metiloxazol-5-il)piridin-2-ilamina (Intermedio C4) (100 mg, 0,394 mmol) en DME, se añadió 4-metil-N-(3-metiloxetan-3-ilmetil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)benzenosulfonamida (Intermedio B7) (150 mg, 0,394 mmol), Na₂CO₃ (ac. 2,0 M) (590 µL, 1,181 mmol) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (13,81 mg, 0,020 mmol). La mezcla se trató en un microondas a 120 °C durante 1 hora. La mezcla resultante se añadió a agua (50 mL) y el producto se extrajo en EtOAc (50 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con MgSO₄ y se concentró a sequedad. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash, eluyendo con un gradiente de 0-10% de MeOH en DCM en una columna de Si de 4 g, para proporcionar el compuesto del título; LCMS: t_R = 0,85 min; MS m/z 429,4 [M+H]⁺; Método 2minpHbajov03
¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,05 (1H, d), 7,78 (1H, t), 7,74 (1H, d), 7,70 (1H, dd), 7,65 (1H, d), 7,54 (1H, d), 7,50 (1H, s), 6,30 (2H, s), 4,31 (2H, d), 4,16 (2H, d), 2,92 (2H, d), 2,48 (3H, s), 2,36 (3H, s), 1,20 (3H, s).

15

Ejemplo 70:**Clorhidrato de 3-(6-amino-5-(3-(difluorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-N-((1*r*,4*r*)-4-hidroxiciclohexil)-4-metilbenzenosulfonamida**

20

**Paso 1: (Z)-2,2-Difluoro-N'-hidroxiacetimidamida**

A una solución agitada de 2,2-difluoroacetonitrilo (1 g, 12,98 mmol) en EtOH (2,5 mL), en atmósfera de N₂, se añadió hidroxilamina (al 50% p en agua) (1,029 g, 15,58 mmol) gota a gota durante 30 min y la mezcla se agitó durante 24 horas a TA. La mezcla resultante se concentró a presión reducida y se añadió a agua (70 mL). El producto se extrajo en EtOAc (3 x 60 mL) y los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con MgSO₄ y se concentraron a sequedad para proporcionar el compuesto del título;
¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,92 (1H, s), 6,10 (1H, t), 5,89 (1H, s a).

30

Paso 2: 5-Bromo-3-(3-(difluorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-2-amina

A una suspensión agitada del ácido 2-amino-5-bromonicotínico (500 mg, 2,304 mmol) en DCM (11,5 mL), se añadió 1-cloro-N,N,2-trimetil-1-propenilamina (reactivo de Ghosez) (0,366 mL, 2,76 mmol). Se dejó agitar la mezcla de reacción durante 1,5 h. Se añadió 2,2-difluoro-N'-hidroxiacetimidamida (paso 1) (507 mg, 4,61 mmol) y a continuación DIPEA (0,805 mL, 4,61 mmol), y la mezcla se agitó durante toda la noche. Se añadió T3P® (4,04 mL, 6,91 mmol) y la mezcla se calentó

35

utilizando radiación de microondas durante 135 min a 100 °C. La mezcla se añadió a agua (100 mL) y el producto se extrajo en EtOAc (2 x 90 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con MgSO₄ y se concentró a sequedad. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash, eluyendo con un gradiente de 0-10% de (NH₃ 2 M en MeOH) en DCM en una columna de Si de 24 g, para proporcionar el compuesto del título;

LCMS: t_R = 1,11 min; MS m/z 291,4 [M+H]⁺; Método 2minpHbajov01

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,43 (1H, d), 8,39 (1H, d), 7,55 (2H, s a), 7,47 (1H, t).

Paso 3: Clorhidrato de 3-(6-amino-5-(3-(difluorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-N-((1*r*,4*r*)-4-hidroxiciclohexil)-4-metilbencenosulfonamida

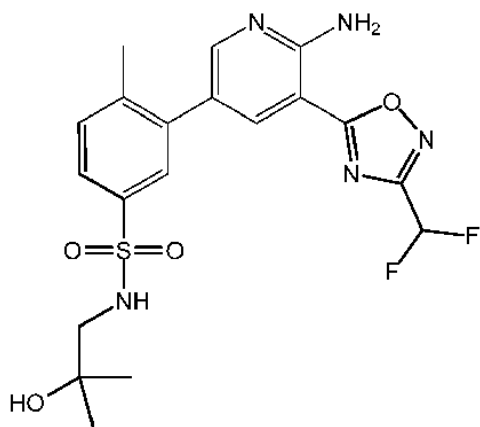
A una solución de *trans*-N-(4-hidroxiciclohexil)-4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)bencenosulfonamida (Intermedio B5) (163 mg, 0,412 mmol) en DME (1718 µL), se añadió 5-bromo-3-(3-(difluorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-2-amina (paso 2) (100 mg, 0,344 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (12,06 mg, 0,017 mmol) y Na₂CO₃ (ac. 2,0 M) (515 µL, 1,031 mmol). La mezcla se trató en un microondas a 120 °C durante 90 min. Se añadieron 0,05 eq más de cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (12,06 mg, 0,017 mmol) y la reacción se trató en un microondas a 120 °C durante 60 min. La mezcla resultante se añadió a agua (50 mL) y el producto se extrajo en EtOAc (2 x 50 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con MgSO₄ y una resina de Si-TMT para eliminar el Pd. Los sólidos se eliminaron mediante filtración, se lavaron con EtOAc y el filtrado se concentró a sequedad. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash, eluyendo con un gradiente de 0-10% de (NH₃ 2 M en MeOH) en DCM en una columna de Si de 12 g, introduciendo la muestra con DCM. El aceite resultante se disolvió en MeOH (1 mL) y se añadió HCl 4 M en dioxano (1 mL). La mezcla se concentró a sequedad y la goma resultante se recristalizó en EtOH caliente (~2 mL). Al enfriar, cristalizó un sólido, el cual se recolectó mediante filtración y se secó para proporcionar el compuesto del título;

LCMS: t_R = 1,00 min; MS m/z 480,4 [M+H]⁺; Método 2minpHbajov01

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,42 (1H, d), 8,30 (1H, d), 7,80-7,67 (2H, a m), 7,59 (1H, d), 7,54 (1H, d), 7,49 (1H, t), 3,29 (1H, m), 2,93 (1H, m), 2,38 (3H, s), 1,67 (4H, dd), 1,13 (4H, m).

Ejemplo 71:

Clorhidrato de 3-(6-amino-5-(3-(difluorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida

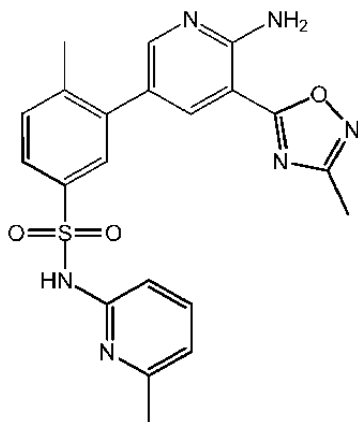


A una solución de N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)bencenosulfonamida (Intermedio B2) (152 mg, 0,412 mmol) en DME (1,7 mL), se añadió 5-bromo-3-(3-(difluorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-2-amina (Ejemplo 70, paso 2) (100 mg, 0,344 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (12,06 mg, 0,017 mmol) y Na₂CO₃ (ac. 2,0 M) (515 µL, 1,031 mmol). La mezcla se trató en un microondas a 120 °C durante 90 min. Se añadieron 0,05 eq más de cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (12,06 mg, 0,017 mmol) y la reacción se trató en un microondas a 120 °C durante 60 min. La mezcla se añadió a agua (50 mL) y el producto se extrajo en EtOAc (2 x 50 mL).

La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con MgSO₄ y una resina de Si-TMT para eliminar el Pd. Los sólidos se eliminaron mediante filtración, se lavaron con EtOAc y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash, eluyendo con un gradiente de 0-10% de (NH₃ 2 M en MeOH) en DCM en una columna de Si de 12 g. El aceite resultante se disolvió en MeOH (1 mL) y se añadió HCl 4 M en dioxano (1 mL). La mezcla se concentró a sequedad y la goma resultante se recristalizó en EtOH: EtOH (2:1) caliente (~4 mL). Al enfriar, cristalizó un sólido, el cual se recolectó mediante filtración y se secó para proporcionar el compuesto del título;

LCMS: t_R = 1,04 min; MS m/z 454,6 [M+H]⁺; Método 2minpHbajov01

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,44 (1H, d), 8,31 (1H, d), 7,75-7,69 (2H, a m), 7,55 (1H, d), 7,49 (1H, t), 7,47 (1H, d), 6,29-5,29 (3H, s a), 2,63 (2H, d), 2,38 (3H, s), 1,07 (6H, s).

Ejemplo 72:**3-(6-Amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-4-metil-N-(6-metilpiridin-2-il)bencenosulfonamida**

5

A una solución de 4-metil-N-(6-metilpiridin-2-il)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencenosulfonamida (Intermedio B6) (152 mg, 0,392 mmol) en DME (1960 μ L), se añadió 5-bromo-3-[1,2,4]oxadiazol-5-ilpiridin-2-ilamina (Intermedio C3) (100 mg, 0,392 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (13,76 mg, 0,020 mmol) y Na_2CO_3 (ac. 2,0 M) (588 μ L, 1,176 mmol). La mezcla de reacción se trató en un microondas a 120 °C durante 90 min. La mezcla resultante se añadió a agua (50 mL) y el producto se extrajo en EtOAc (2 x 50 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con MgSO_4 y se añadió una resina de Si-TMT para eliminar el Pd. Los sólidos se eliminaron mediante filtración, se lavaron con EtOAc y el filtrado se concentró a sequedad. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash, eluyendo con un gradiente de 0-10% de (NH_3 2 M en MeOH) en DCM en una columna de Si de 12 g, introduciendo la muestra con DCM. El aceite resultante se disolvió en MeOH (1 mL) y se añadió HCl 4 M en dioxano (1 mL). La mezcla se concentró a sequedad, a continuación se lavó disgregándola con Et_2O y se secó. El producto se introdujo en un cartucho de SCX-2 de 10 g de Isolute®, se purgó con MeOH (50 mL) y a continuación se eluyó con NH_3 2 M en MeOH (50 mL). La fase de amoníaco se concentró a sequedad para proporcionar el compuesto del título;

10

15

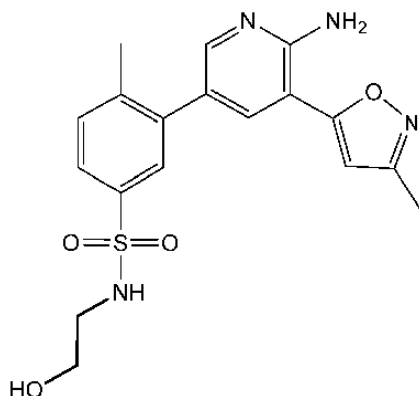
LCMS: t_R = 0,99 min; MS m/z 437,6 $[\text{M}+\text{H}]^+$; Método 2minpHbajov01

20

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,30 (1H, d), 8,11 (1H, d), 7,74 (1H, m), 7,63 (1H, t), 7,58 (2H, s), 7,47 (1H, d), 7,07 (1H, d), 6,69 (1H, d), 2,47 (3H, s), 2,33 (3H, s), 2,31 (3H, s).

Ejemplo 73:**3-(6-Amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-N-(2-hidroxiethyl)-4-metilbencenosulfonamida**

25



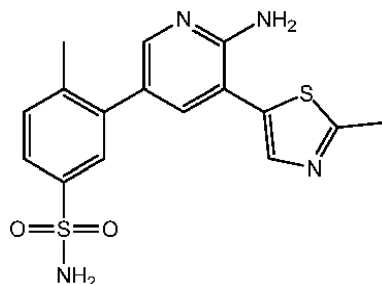
30

A una solución agitada de cloruro de 3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-4-metilbenceno-1-sulfonilo (Intermedio E3) (50 mg, 0,125 mmol) en DMA (625 μ L), en atmósfera de N_2 , se añadió 2-aminoetanol (11,28 μ L, 0,187 mmol) y DIPEA (87 μ L, 0,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 4 horas a TA. La mezcla resultante se añadió a agua (10 mL) y el producto se extrajo en EtOAc (15 mL). El extracto orgánico se recolectó pipeteando EtOAc en un separador de fases y concentrando a sequedad. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash, eluyendo con un gradiente de 0-10% de (NH_3 2,0 M en MeOH) en DCM. El sólido resultante se lavó disgregándolo con Et_2O y se secó para proporcionar el compuesto del título.

35

LCMS: t_R = 0,79 min; MS m/z 389,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; Método 2minpHbajov01

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,16 (1H, d), 7,91 (1H, d), 7,68 (1H, d), 7,65 (1H, s), 7,56 (1H, s), 7,53 (1H, d), 6,90 (1H, s), 6,50 (2H, d), 3,68 (1H, t), 3,38 (2H, c), 2,80 (2H, t), 2,37 (3H, s), 2,30 (3H, s).

Ejemplo 74:**3-(6-Amino-5-(2-metiltiazol-5-il)piridin-3-il)-4-metilbencenosulfonamida**

5 **Paso 1:** 4-Metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencenosulfonamida

Una mezcla agitada de 3-bromo-4-metilbencenosulfonamida (5,7 g, 22,79 mmol), KOAc (3,35 g, 34,2 mmol), aducto PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂ (0,931 g, 1,139 mmol) y 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (5,79 g, 22,79 mmol) en DME (114 mL), en atmósfera de N₂, se calentó a 90 °C durante toda la noche. La mezcla se añadió a agua (200 mL) y el producto se extrajo en EtOAc (2 x 200 mL). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera y se secaron con MgSO₄. Los sólidos se eliminaron mediante filtración, se lavaron con EtOAc y el filtrado se concentró a presión reducida. El aceite crudo de color negro se diluyó con DCM (20 mL) y se dejó reposar. El precipitado resultante se recolectó mediante filtración y se lavó con la cantidad mínima de DCM para eliminar toda coloración marrón y proporcionar el compuesto del título. Al enfriar y dejar reposar, se formó más precipitado a partir de las aguas madre. Este se recolectó y se lavó con DCM para obtener el lote dos del compuesto del título;

LCMS: t_R = 1,22 min; MS m/z 298,2 [M+H]⁺; Método 2minpHbajov01

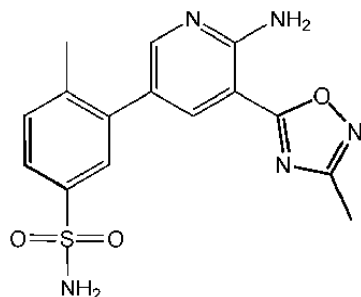
¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,09 (1H, d), 7,78 (1H, d), 7,39 (1H, d), 7,28 (2H, s), 2,53 (3H, s), 1,33 (12H, s).

20 **Paso 2:** 3-(6-Amino-5-(2-metiltiazol-5-il)piridin-3-il)-4-metilbencenosulfonamida

A una mezcla de 5-bromo-3-(2-metiltiazol-5-il)piridin-2-ilamina (Intermedio C6) (100 mg, 0,370 mmol) en DME (3702 μL), se añadió 4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencenosulfonamida (paso 1) (110 mg, 0,370 mmol), Na₂CO₃ (ac. 2,0 M) (555 μL, 1,110 mmol) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (12,99 mg, 0,019 mmol). La mezcla se trató en un microondas a 120 °C durante 1 hora. La mezcla resultante se añadió a agua (100 mL) y el producto se extrajo en EtOAc (2 x 80 mL). El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó con MgSO₄ y se añadió una resina de Si-TMT. Los sólidos se eliminaron mediante filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó añadiendo MeOH (5 mL) al aceite transparente resultante. Al calentar, se disolvió el aceite, se dejó enfriar la solución hasta TA y el sólido resultante se recolectó mediante filtración, se lavó con MeOH y se secó para proporcionar el compuesto del título;

LCMS: t_R = 0,68 min; MS m/z 361,4 [M+H]⁺; Método 2minpHbajov03

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,02 (1H, d), 7,83 (1H, d), 7,68 (1H, s), 7,66 (1H, s), 7,48 (2H, m), 7,28 (2H, s), 6,13 (2H, s), 2,69 (3H, s), 2,35 (3H, s).

Ejemplo 75:**3-(6-Amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-4-metilbencenosulfonamida**

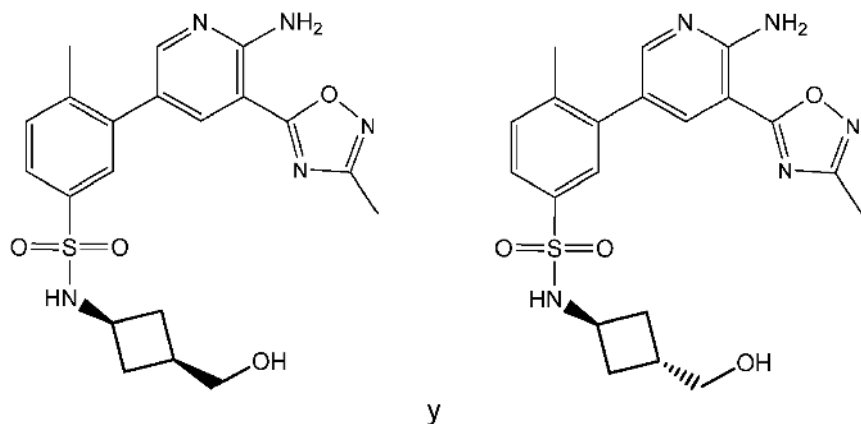
40 A una solución de 4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencenosulfonamida (Ejemplo 74, paso 1) (140 mg, 0,470 mmol) en DME (2 mL), se añadió 5-bromo-3-[1,2,4]oxadiazol-5-ilpiridin-2-ilamina (Intermedio C3) (100 mg, 0,392 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (13,76 mg, 0,020 mmol) y Na₂CO₃ (ac. 2,0 M) (588 μL, 1,176 mmol). La mezcla de reacción se trató en un microondas a 120 °C durante 30 min. La mezcla se añadió a agua (50 mL) y el producto se extrajo en EtOAc (2 x 50 mL). El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó con MgSO₄ y una resina de Si-TMT para eliminar el Pd. Los sólidos se eliminaron mediante filtración, se lavaron con EtOAc y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash, eluyendo con un gradiente de 0-10%

de (NH₃ 2 M en MeOH) en DCM en una columna de Si de 12 g, introduciendo la muestra con DCM, para proporcionar el compuesto del título;

LCMS t_R = 0,92 min; MS m/z 346,5 [M+H]⁺; Método 2minpHbajov01

¹H RMN: (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,35 (1H, d), 8,17 (1H, d), 7,72 (2H, m), 7,60 (2H, s), 7,52 (1H, d), 7,32 (2H, s), 2,47 (3H, s), 2,37 (3H, s).

Ejemplo 76a: *cis*-3-(6-Amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(-3-(hidroximetil)ciclobutil)-4-metilbencenosulfonamida y **Ejemplo 76b** *trans*-3-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((1*r*,3*r*)-3-(hidroximetil)ciclobutil)-4-metilbencenosulfonamida



Se preparó una mezcla de *cis*- y *trans*-3-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(-3-(hidroximetil)ciclobutil)-4-metilbencenosulfonamida de forma análoga al Ejemplo 37 partiendo de cloruro de 3-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-4-metilbenceno-1-sulfonilo (Intermedio E2) y (3-aminociclobutil)metanol.HCl. La mezcla se separó en los isómeros individuales utilizando cromatografía de tipo SFC.

Detalles del método:

Columna: Chiralcel AD-H 250 x 10 mm, 5 μm a 35 °C;
Fase móvil: 40% de isopropanol + 0.1% v/v de DEA / 60% de CO₂;
Flujo: 10 mL/min;
Detección: UV a 220 nm;
Berger Minigram SFC Sistema 2

Ejemplo 76a: Primer pico eluido: Tiempo de retención de SFC = 6,71 min

cis-3-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((1*s*,3*s*)-3-(hidroximetil)ciclobutil)-4-metilbencenosulfonamida
LCMS: t_R = 1,05 min; MS m/z 430,2 [M+H]⁺; Método 2minpHbajov03

¹H RMN (400 MHz, MeOD-d₄) δ 8,25 (2H, s), 7,77 (1H, dd), 7,73 (1H, d), 7,53 (1H, d), 3,68 (1H, m), 3,41 (2H, d), 2,50 (3H, s), 2,41 (3H, s), 2,16 (2H, m), 2,04 (1H, m), 1,56 (2H, m).

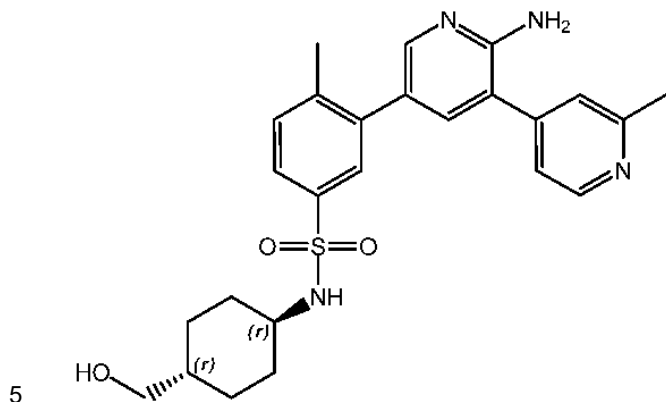
Ejemplo 76b: Segundo pico eluido: Tiempo de retención de SFC = 8,72 min

trans-3-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((1*s*,3*s*)-3-(hidroximetil)ciclobutil)-4-metilbencenosulfonamida como segundo pico eluido t_R; 8,72 min

LCMS: t_R = 1,01 min; MS m/z 430,2 [M+H]⁺; Método 2minpHbajov03

¹H RMN (400 MHz, MeOD-d₄) δ 8,25 (2H, s), 7,76 (1H, dd), 7,72 (1H, d), 7,53 (1H, d), 3,87 (1H, m), 3,51 (2H, d), 2,50 (3H, s), 2,41 (3H, s), 2,25 (1H, m), 1,97 (4H, m).

La asignación de *cis* o *trans* se determinó mediante RMN de tipo NOESY.

Ejemplo 77:**Clorhidrato de metilbencenosulfonamida*****trans*-3-(2-amino-2'-metil-[3,4'-bipiridin]-5-il)-*N*-(4-(hidroximetil)ciclohexil)-4-****Paso 1:** 5-Bromo-2'-metil-[3,4'-bipiridin]-2-amina

10 A una solución de 2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (1,246 g, 5,69 mmol) en DME (28,4 mL), se añadió 5-bromo-3-yodopiridin-2-amina (1,7 g, 5,69 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,200 g, 0,284 mmol) y Na₂CO₃ (ac. 2,0 M) (8,53 mL, 17,06 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 90 °C y se agitó durante 24 horas. La mezcla se añadió a agua (100 mL) y el producto se extrajo en EtOAc (2 x 100 mL). El extracto orgánico se lavó con salmuera y se secó con MgSO₄. Los sólidos se eliminaron mediante filtración, se lavaron con EtOAc y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante sonicación en DCM (~2 mL). El sólido resultante se recolectó mediante filtración, se lavó con DCM y se secó para proporcionar el compuesto del título;

LCMS: t_R = 0,69 min; MS m/z 264,2 [M+H]⁺; Método 2minpHbajov01¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,50 (1H, d), 8,07 (1H, d), 7,56 (1H, d), 7,35 (1H, s), 7,28 (1H, d), 6,08 (2H, s). Cabe esperar que el metilo se encuentre debajo del DMSO**Paso 2:** *trans*-3-Bromo-*N*-(4-(hidroximetil)ciclohexil)-4-metilbencenosulfonamida

25 A una solución agitada de *trans*-4-aminociclohexil)metanol (1,5 g, 11,61 mmol) en DMF (58,0 mL), en atmósfera de N₂, se añadió cloruro de 3-bromo-4-metilbenceno-1-sulfonilo (3,13 g, 11,61 mmol) y DIPEA (4,46 mL, 25,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a sequedad, se añadió a HCl 0,1 M (150 mL) y el producto se extrajo en EtOAc (200 mL). El extracto orgánico se lavó con Na₂CO₃ sat. (150 mL) y salmuera, se secó con MgSO₄ y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título;

LCMS: Se observaron dos picos t_R 1,08, 0,95 min; MS m/z 364,1 [M+H]⁺; Método 2minpHbajov01¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,95 (1H, s), 7,71 (2H, d), 7,57 (1H, d), 4,33 (1H, t), 3,13 (2H, t), 2,87 (1H, m), 2,42 (3H, s), 1,63 (4H, d), 1,19 (1H, m), 1,11 (2H, c), 0,81 (2H, c).**Paso 3:** *N*-(*trans*-4-(Hidroximetil)ciclohexil)-4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencenosulfonamida

35 Una mezcla agitada de 3-bromo-*N*-(*trans*-4-(hidroximetil)ciclohexil)-4-metilbencenosulfonamida (paso 2) (4,1 g, 11,32 mmol), KOAc (1,666 g, 16,98 mmol), aducto PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂ (0,462 g, 0,566 mmol) y 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (3,16 g, 12,45 mmol) en DME (56,6 mL), en atmósfera de N₂, se calentó a 90 °C durante toda la noche. La mezcla se añadió a agua (100 mL) y el producto se extrajo en EtOAc (100 mL). El extracto orgánico se lavó con salmuera y se secó con MgSO₄. Los sólidos se eliminaron mediante filtración, se lavaron con EtOAc y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash, eluyendo con un gradiente de 0-100% de EtOAc en hexano en una columna de Si de 80 g, para proporcionar el compuesto del título.

LCMS: t_R = 1,27 min; MS m/z 410,4 [M+H]⁺; Método 2minpHbajov01¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,05 (1H, d), 7,76 (1H, dd), 7,59 (1H, d), 7,39 (1H, d), 4,33 (1H, t), 3,12 (2H, t), 2,82 (1H, m), 2,54 (3H, s), 1,62 (4H, d), 1,33 (12H, s), 1,17 (1H, m), 1,10 (2H, c), 0,78 (2H, c).**Paso 4:** Clorhidrato de *trans*-3-(2-amino-2'-metil-[3,4'-bipiridin]-5-il)-*N*-((1*r*,4*r*)-4-(hidroximetil)ciclohexil)-4-metilbencenosulfonamida

50 A una solución de *N*-(*trans*-4-(hidroximetil)ciclohexil)-4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencenosulfonamida (paso 3) (280 mg, 0,683 mmol) en DME (3414 μL), se añadió 5-bromo-2'-metil-[3,4'-bipiridin]-2-amina (paso 1) (150 mg, 0,683 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (23,96 mg, 0,034 mmol) y Na₂CO₃ (ac. 2,0 M) (1024 μL, 2,049 mmol). La mezcla de reacción se trató en un microondas a 120 °C durante 30 min. La mezcla se añadió a agua (60 mL) y el producto se extrajo en EtOAc (2 x 60 mL). El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó

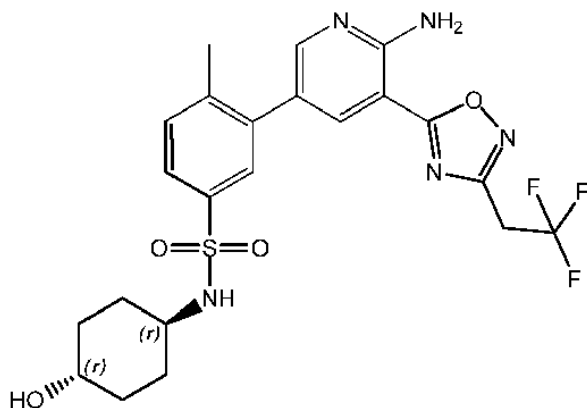
con MgSO₄ y una resina de Si-TMT para eliminar el Pd. Los sólidos se eliminaron mediante filtración, se lavaron con EtOAc y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash, eluyendo con un gradiente de 0-10% de (NH₃ 2 M en MeOH) en DCM en una columna de Si de 12 g. El aceite resultante se disolvió en MeOH (1 mL) y se añadió HCl 4,0 M en dioxano (1 mL). La mezcla se concentró a presión reducida y el producto se cristalizó en *i*-PrOH (~10 mL). El sólido resultante se recolectó mediante filtración, se lavó con *i*-PrOH y se secó para proporcionar el compuesto del título.

LCMS: t_R = 0,62 min; MS m/z 467,7 [M+H]⁺; Método 2minpHbajov01

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,83 (1H, d), 8,24 (1H, s), 8,03 (1H, s), 7,98-7,90 (2H, a m), 7,77-7,67 (2H, a m), 7,63 (1H, s), 7,55 (3H, d encima de una banda a), 3,78 (1H, t), 3,13 (2H, d), 2,89 (1H, m), 2,75 (3H, s), 2,38 (3H, s), 1,65 (4H, m), 1,24-1,08 (3H, m), 0,79 (2H, c).

Ejemplo 78:

***trans*-3-(6-Amino-5-(3-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((1*r*,4*r*)-4-hidroxiciclohexil)-4-metilbencenosulfonamida**



Paso 1: (Z)-3,3,3-Trifluoro-*N*'-hidroxipropanimidamida

A una solución agitada de 3,3,3-trifluoropropanonitrilo (2 g, 18,34 mmol) en EtOH (3,67 mL), en atmósfera de N₂, se añadió hidroxilamina (al 50% p en agua) (1,454 g, 22,01 mmol) gota a gota durante 30 min. La mezcla de reacción se agitó durante 72 horas a temperatura ambiente. La mezcla se concentró y se añadió a agua (70 mL). El producto se extrajo en EtOAc (100 mL). El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó con MgSO₄ y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título;

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,32 (1H, s), 5,62 (2H, s), 3,01 (2H, c).

Paso 2: 5-Bromo-3-(3-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-2-amina

A una suspensión agitada del ácido 2-amino-5-bromonicotínico (2,3 mg, 10,60 mmol) en DCM (53,0 mL), se añadió 1-cloro-*N,N*,2-trimetil-1-propenilamina (reactivo de Ghosez) (1,683 mL, 12,72 mmol). Se dejó agitar la mezcla de reacción durante 1,5 horas. A continuación, se añadió 3,3,3-trifluoro-*N*'-hidroxipropanimidamida (paso 1) (1,656 g, 11,66 mmol) seguida de DIPEA (3,70 mL, 21,20 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche. Se añadió T3P® (18,56 mL, 31,8 mmol) a la mezcla y esta se trató en un microondas durante 3 horas a 100 °C. La mezcla se añadió a agua (100 mL) y el producto se extrajo en EtOAc (2 x 90 mL). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron con MgSO₄ y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó añadiendo MeOH (~10 mL). La mezcla se sometió a sonicación y el sólido resultante se recolectó mediante filtración, se lavó con MeOH y se secó para proporcionar el compuesto del título;

LCMS: t_R = 1,17 min; MS m/z 325,0 [M+H]⁺; Método 2minpHbajov01

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,40 (1H, d), 8,35 (1H, d), 7,59 (2H, s a), 4,21 (2H, c).

Paso 3: *trans*-3-(6-Amino-5-(3-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((1*r*,4*r*)-4-hidroxiciclohexil)-4-metilbencenosulfonamida

A una solución de *trans*-*N*-(4-hidroxi-2-ciclohexil)-4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)bencenosulfonamida (Intermedio B5) (147 mg, 0,371 mmol) en DME (1548 μL), se añadió 5-bromo-3-(3-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-2-amina (Paso 2) (100 mg, 0,310 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (10,86 mg, 0,015 mmol) y Na₂CO₃ (ac. 2,0 M) (464 μL, 0,929 mmol). La mezcla de reacción se trató en un microondas a 120 °C durante 90 min. Se añadieron 0,05 eq más de cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (10,86 mg, 0,015 mmol) y la mezcla de reacción se trató en un microondas a 120 °C durante 60 min. La mezcla se añadió a agua (50 mL) y el producto se extrajo en EtOAc (2 x 50 mL). El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó con MgSO₄ y una resina de Si-TMT para eliminar el Pd. Los sólidos se eliminaron mediante filtración, se lavaron con EtOAc y el filtrado se concentró a presión

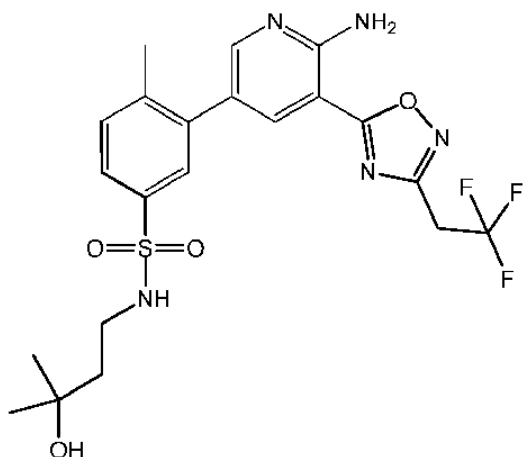
reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash, eluyendo con un gradiente de 0-10% de MeOH en DCM en una columna de Si de 12 g, para proporcionar el compuesto del título.

LCMS: $t_R = 1,12$ min; MS m/z 512,3 $[M+H]^+$; Método 2minpHbajov01

1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,83 (1H, d), 8,21 (1H, d), 7,75-7,67 (2H, m), 7,61 (2H, s a), 7,55 (2H, c), 4,48 (1H, s), 4,22 (2H, c), 3,28 (1H, m), 2,93 (1H, m), 2,38 (3H, s), 1,72 (2H, m), 1,62 (2H, m), 1,13 (4H, m).

Ejemplo 79:

3-(6-Amino-5-(3-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-N-(3-hidroxi-3-metilbutil)-4-metilbencenosulfonamida



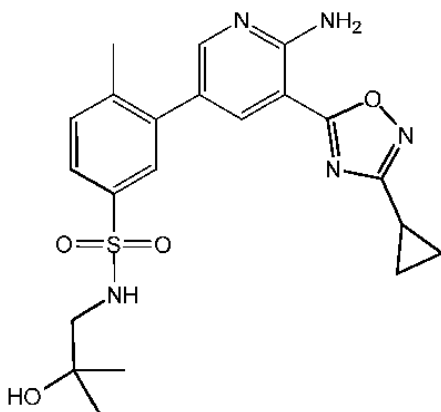
El compuesto del título se preparó de forma análoga al Ejemplo 78 partiendo de *N*-(3-hidroxi-3-metilbutil)-4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencenosulfonamida (Intermedio B3) y 5-bromo-3-(3-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-2-amina (Ejemplo 78, paso 2);

LCMS: $t_R = 1,18$ min; MS m/z 500,3 $[M+H]^+$; Método 2minpHbajov01

1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,39 (1H, d), 8,22 (1H, d), 7,72-7,53 (5H, m), 7,41 (1H, t), 4,28 (1H, s), 4,22 (2H, c), 2,84 (2H, m), 2,38 (3H, s), 1,51 (2H, m), 1,03 (6H, s).

Ejemplo 80:

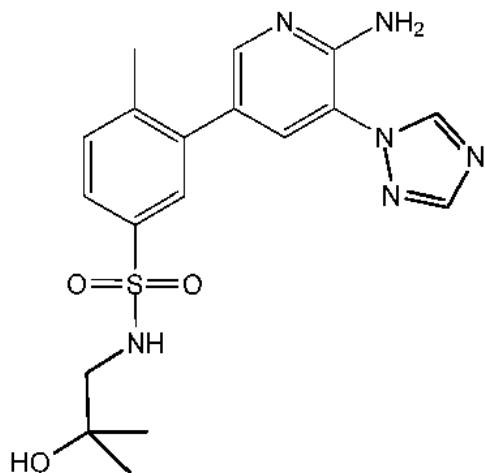
Clorhidrato de 3-(6-amino-5-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida



El compuesto del título se preparó de forma análoga al Ejemplo 78 partiendo de *N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencenosulfonamida (Intermedio B2) y 5-bromo-3-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-2-amina (preparada de forma análoga al Intermedio C3). El aceite resultante se disolvió en MeOH (1 mL) y se añadió HCl 4,0 M en dioxano (1 mL). La mezcla se concentró a presión reducida y el sólido se recrystalizó en EtOH / EtOAc (1:1) caliente (~2 mL). Al enfriar, cristalizó un sólido blanco, este se recolectó mediante filtración y se secó para proporcionar el compuesto del título;

LCMS: $t_R = 1,09$ min; MS m/z 444,5 $[M+H]^+$; Método 2minpHbajov01

1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,38 (1H, s), 8,26 (1H, s), 7,71 (2H, s), 7,54 (1H, d), 7,48 (1H, t), 2,63 (2H, d), 2,37 (3H, s), 2,24 (1H, m), 1,14 (4H, m), 1,06 (6H, s).

Ejemplo 81:**Clorhidrato de metilbencenosulfonamida****de 3-(6-amino-5-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)piridin-3-il)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-****Paso 1:** 5-Bromo-3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)piridin-2-amina

Una mezcla de 5-bromo-3-yodopiridin-2-amina (1 g, 3,35 mmol), 1*H*-1,2,4-triazol (0,254 g, 3,68 mmol), *N,N*-dimetilglicina (0,034 g, 0,335 mmol), Cs₂CO₃ (3,27 g, 10,04 mmol) y CuI (0,064 g, 0,335 mmol) en DMA (16,73 mL) se trató en un microondas a 150 °C durante 2 horas. La mezcla se añadió a agua (100 mL) y el producto se extrajo en EtOAc (2 x 90 mL). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron con MgSO₄ y se concentraron a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash, eluyendo con un gradiente modificado de 0-10% de (NH₃ 2 M en MeOH) en DCM en una columna de Si de 40 g. El producto se disolvió en MeOH (5 mL) y se introdujo en un cartucho de SCX-2 de Isolute® empapado previamente (10 g). La columna se purgó con MeOH (50 mL) y el producto se eluyó con NH₃ 2,0 M en MeOH (40 mL). El amoniaco/MeOH se eliminó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título;

LCMS: t_R = 0,67 min; MS m/z 240,0 [M+H]⁺; Método 2minLCv003

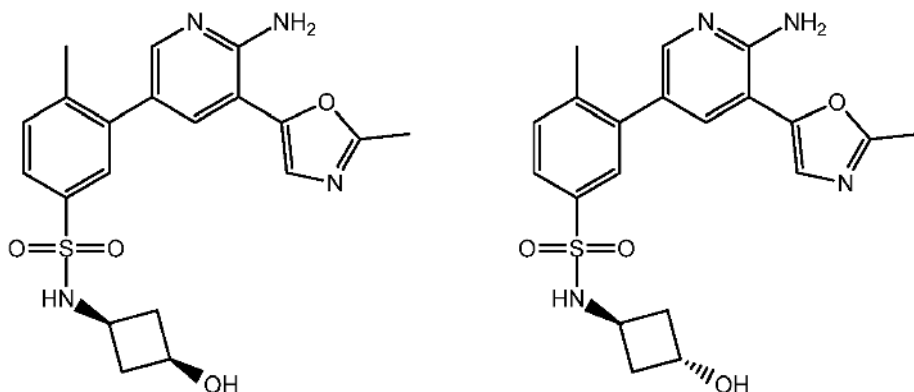
El material se utilizó en el crudo directamente para el siguiente paso, con una pureza estimada de ~70%.

Paso 2: Clorhidrato de 3-(6-amino-5-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)piridin-3-il)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida

A una solución de *N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencenosulfonamida (Intermedio B2) (154 mg, 0,417 mmol) en DME (2083 µL), se añadió 5-bromo-3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)piridin-2-amina (Paso 1) (100 mg, 0,417 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (14,62 mg, 0,021 mmol) y Na₂CO₃ (ac. 2,0 M) (625 µL, 1,250 mmol). La mezcla de reacción se trató en un microondas a 120 °C durante 30 min. La mezcla se añadió a agua (50 mL) y el producto se extrajo en EtOAc (60 mL). El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó con MgSO₄ y una resina de Si-TMT para eliminar el Pd. Los sólidos se eliminaron mediante filtración, se lavaron con EtOAc y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash, eluyendo con un gradiente modificado de 0-10% de (NH₃ 2 M en MeOH) en DCM en una columna de Si de 12 g. El aceite resultante se disolvió en DCM (1 mL) y se añadió HCl 4,0 M en dioxano (1 mL), la mezcla se concentró a presión reducida y el sólido se recristalizó en EtOH caliente (~1 mL). Al enfriar, cristalizó un sólido de color amarillo pálido, el cual se recolectó mediante filtración, se lavó con EtOH y se secó para proporcionar el compuesto del título.

LCMS: t_R = 0,78 min; MS m/z 403,7 [M+H]⁺; Método 2minpHbajov01¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) más una gota de D₂O δ 9,04 (1H, s), 8,35 (1H, s), 8,18 (1H, d), 8,08 (1H, d), 7,72 (1H, s), 7,71 (1H, s), 7,54 (1H, d), 2,60 (2H, s), 2,37 (3H, s), 1,05 (6H, s).

Ejemplo 82a: *cis*-3-(6-Amino-5-(2-metiloxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((1*s*,3*s*)-3-hidroxiciclobutil)-4-metilbencenosulfonamida y **Ejemplo 82b:** *trans*-2-(6-amino-5-(3-metiloxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((1*r*,3*r*)-3-hidroxiciclobutil)-4-metilbencenosulfonamida



5

y

Paso 1: 3-(6-Amino-5-(2-metiloxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(3-hidroxiciclobutil)-4-metilbencenosulfonamida

A una mezcla de 5-bromo-3-(2-metiloxazol-5-il)piridin-2-amina (Intermedio C4) (150 mg, 0,590 mmol) en DME (3 mL), se añadió *N*-(3-hidroxiciclobutil)-4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencenosulfonamida (Intermedio B9) (217 mg, 0,590 mmol), Na₂CO₃ (ac. 2,0 M) (886 µL, 1,771 mmol) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (20,72 mg, 0,030 mmol). La mezcla de reacción se trató en un microondas a 120 °C durante 1 hora. La mezcla se añadió a agua (50 mL) y el producto se extrajo en EtOAc (50 mL). El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó con MgSO₄ y se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash, eluyendo con un gradiente de 0-10% de (NH₃ 2 M en MeOH) en DCM en una columna de Si de 12 g, para obtener el compuesto del título como una mezcla de estereoisómeros; LCMS: t_R = 0,72, 0,74 min; MS m/z 415,3 [M+H]⁺; Método 2minpHbajov03

Paso 5: *cis*-3-(6-Amino-5-(2-metiloxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((1*s*,3*s*)-3-hidroxiciclobutil)-4-metilbencenosulfonamida y *trans*-3-(6-amino-5-(3-metiloxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((1*r*,3*r*)-3-hidroxiciclobutil)-4-metilbencenosulfonamida

La mezcla se separó en los isómeros geométricos individuales utilizando cromatografía de tipo SFC.

Detalles del método:

25

Columna: Chiralpak IC 250 x 10 mm, 5 µm;
Fase móvil: 50% de isopropanol + 0.1% v/v de DEA / 50% de CO₂;
Flujo: 10 mL/min;
Detección: UV a 220 nm;
Sistema: Berger Minigram SFC 2

30

Ejemplo 82a: Primer pico eluido: Tiempo de retención de SFC = 1,44 min *cis*-3-(6-Amino-5-(2-metiloxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(3-hidroxiciclobutil)-4-metilbencenosulfonamida como el primer compuesto eluido

35

LCMS; t_R = 0,81 min; MS m/z 415,3 [M+H]⁺; Método 2minpHbajov03
¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,02 (1H, d), 7,82 (1H, d), 7,72 (1H, d), 7,65 (1H, d), 7,60 (1H, d), 7,51 (2H, m), 6,32 (2H, s), 5,01 (1H, d), 3,66 (1H, m), 3,12 (1H, m), 2,49 (3H, s), 2,35 (3H, s), 2,23 (2H, m), 1,58 (2H, m).

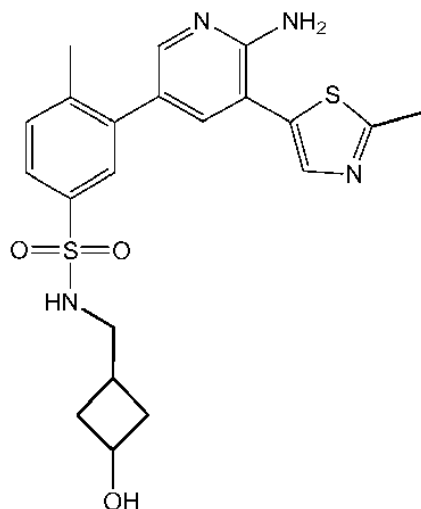
Ejemplo 82b: Segundo pico eluido: Tiempo de retención de SFC = 15,81 min

40

trans-3-(6-amino-5-(2-metiloxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(3-hidroxiciclobutil)-4-metilbencenosulfonamida
LCMS; t_R = 0,76 min; MS m/z 415,3 [M+H]⁺; Método 2minpHbajov03
¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,03 (1H, d), 7,86 (1H, d), 7,72 (1H, d), 7,64 (1H, dd), 7,57 (1H, d), 7,52 (1H, s), 7,51 (1H, s), 6,32 (2H, s), 4,93 (1H, d), 4,13 (1H, m), 3,74 (1H, m), 2,49 (3H, s), 2,35 (3H, s), 1,98 (2H, m), 1,78 (2H, m).

45

La asignación de los compuestos como isómeros *cis* o *trans* se realizó utilizando RMN de tipo NOESY.

Ejemplo 83:***cis/trans*-3-(6-Amino-5-(2-metiltiazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((3-hidroxiciclobutil)metil)-4-metilbencenosulfonamida**

5

Paso 1: 3-(2-Metiltiazol-5-il)-5-(*o*-tolil)piridin-2-amina

A una mezcla de 5-bromo-3-(2-metiltiazol-5-il)piridin-2-amina (Intermedio C6) (750 mg, 2,78 mmol) en DME (13,900 mL), se añadió el ácido *o*-tolilborónico (377 mg, 2,78 mmol), Na₂CO₃ (ac. 2,0 M) (4,16 mL, 8,33 mmol) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (97 mg, 0,139 mmol). La mezcla de reacción se trató en un microondas a 120 °C durante 1 hora. Se añadió cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (97 mg, 0,139 mmol) y ácido *o*-tolilborónico (150 mg) en la mezcla de reacción se trató en un microondas a 120 °C durante 1 hora. La mezcla se añadió a agua (100 mL) y el producto se extrajo en EtOAc (100 mL). El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó con MgSO₄ y se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash, eluyendo con un gradiente de 0-10% de MeOH en DCM en una columna de Si de 24 g, para obtener el compuesto del título, el cual se utilizó sin purificación adicional;

10

15

LCMS; t_R = 0,90 min; MS m/z 282,2 [M+H]⁺; Método 2minpHbajov03

20

Paso 2: Cloruro de 3-(6-amino-5-(2-metiltiazol-5-il)piridin-3-il)-4-metilbenceno-1-sulfonilo

A una solución agitada enfriada (0 °C) de 3-(2-metiltiazol-5-il)-5-(*o*-tolil)piridin-2-amina (Paso 1) (550 mg, 1,955 mmol) en CHCl₃ (9,77 mL), en atmósfera de N₂, se añadió ácido clorosulfónico (3,142 mL, 46,9 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 0 °C, a continuación se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. La reacción se desactivó añadiendo gota a gota la mezcla a una mezcla agitada de NaHCO₃ sat. (80 mL) y DCM (60 mL) frío (baño de hielo). El extracto de DCM se recolectó con un separador de fases, se lavó con salmuera y se secó con MgSO₄. Se añadió HCl 4 M en dioxano (1,5 mL) al DCM y la solución se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título, el cual se utilizó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional.

25

30

Paso 3: 3-(6-Amino-5-(2-metiltiazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((3-hidroxiciclobutil)metil)-4-metilbencenosulfonamida

A una solución agitada de 3-(aminometil)ciclobutanol (48,6 mg, 0,480 mmol) en DMA (1201 µL), en atmósfera de N₂, se añadió DIPEA (126 µL, 0,721 mmol) y cloruro de 3-(6-amino-5-(2-metiltiazol-5-il)piridin-3-il)-4-metilbenceno-1-sulfonilo.HCl (Paso 2) (100 mg, 0,240 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente. La mezcla se añadió a agua (15 mL) y el producto se extrajo en EtOAc (2 x 10 mL). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con NaHCO₃ sat. y salmuera, y se concentraron a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash, eluyendo con un gradiente de 0-10% de (NH₃ 2 M en MeOH) en DCM en una columna de Si de 4 g. El aceite resultante se sometió a sonicación en Et₂O hasta que se formó un precipitado fino, el Et₂O se separó del sólido por decantación y el sólido se secó para obtener el compuesto del título;

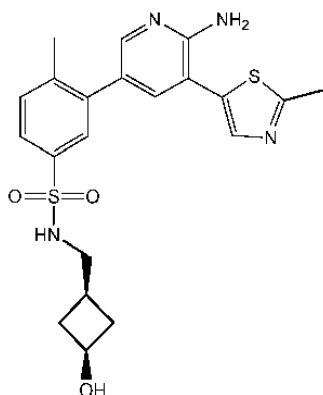
35

LCMS; t_R = 0,77 min; MS m/z 445,2 [M+H]⁺; Método 2minpHbajov03

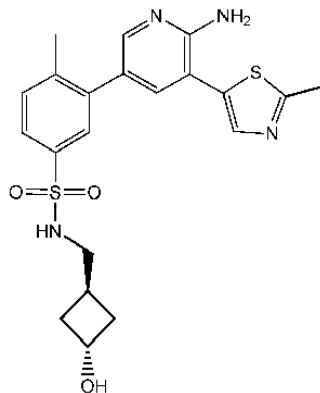
¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,03 (1H, d), 7,83 (1H, s), 7,63 (1H, dd), 7,60 (1H, s), 7,51 (3H, m), 6,15 (2H, s), 4,92 (1H, s), 3,83 (1H, c), 5,07 (2H, m), 2,69 (3H, s), 2,36 (3H, s), 2,15 (2H, m), 1,72 (1H, m), 1,39 (2H, m).

40

Ejemplo 83a: *cis*-3-(6-Amino-5-(2-metiltiazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((3-hidroxiciclobutil)metil)-4-metilbencenosulfonamida y **Ejemplo 83b:** *trans*-3-(6-amino-5-(2-metiltiazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((3-hidroxiciclobutil)metil)-4-metilbencenosulfonamida



5 isómero *cis*



isómero *trans*

La separación quiral de la mezcla de *cis/trans*-3-(6-amino-5-(2-metiltiazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((3-hidroxiciclobutil)metil)-4-metilbencenosulfonamida (Ejemplo 83) utilizando cromatografía de fluidos supercríticos proporcionó los enantiómeros individuales:

DETALLES DEL MÉTODO:

Columna:	Phenomenex LUX-C2 250 x 10 mm, 5 μ m a 35 °C
Fase móvil:	45% de metanol + 0.1% v/v de DEA / 55% de CO ₂
Flujo:	10 mL/min
Detección:	UV a 220 nm
Instrumento:	Berger Minigram SFC1

15 **Ejemplo 83a:** *cis*-3-(6-amino-5-(2-metiltiazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((3-hidroxiciclobutil)metil)-4-metilbencenosulfonamida

Tiempo de retención de SFC = 16,40 min
LCMS: t_R = 0,79 min; MS m/z 446,5 [M+H]⁺; Método: 2minpHbajov03

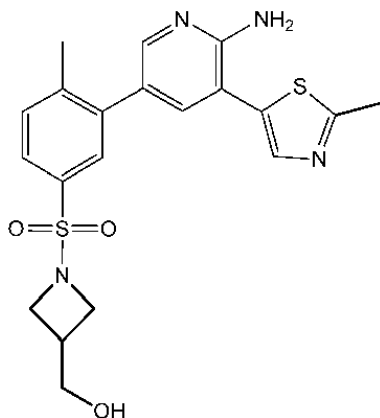
20

Ejemplo 83b: *trans*-3-(6-amino-5-(2-metiltiazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((3-hidroxiciclobutil)metil)-4-metilbencenosulfonamida

Tiempo de retención de SFC = 21,07 min
LCMS: t_R = 0,81 min; MS m/z 445,3 [M+H]⁺; Método 2minpHbajov03

25

Ejemplo 83.1:
(1-((3-(6-Amino-5-(2-metiltiazol-5-il)piridin-3-il)-4-metilfenil)sulfonyl)azetidín-3-il)metanol



30

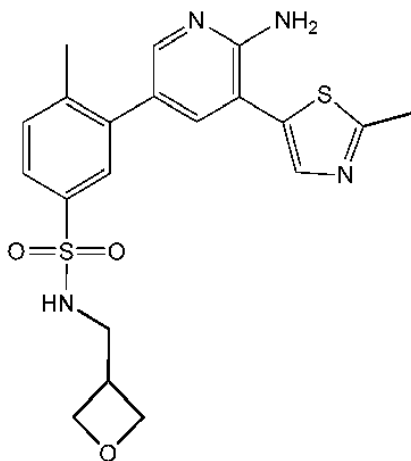
El compuesto del título se preparó de forma análoga al Ejemplo 83 utilizando azetidín-3-ilmetanol.

LCMS: $t_R = 0,79$ min; MS m/z 431,2 $[M+H]^+$; Método 2minpHbajov03

1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,05 (1H, d), 7,84 (1H, s), 7,67 (1H, dd), 7,61 (1H, d), 7,51 (2H, m), 6,16 (2H, s), 4,68 (1H, t), 3,72 (2H, t), 3,46 (2H, m), 3,24 (2H, t), 2,69 (3H, s), 2,49 (1H, m), 2,40 (3H, s).

Ejemplo 83.2:

3-(6-Amino-5-(2-metiltiazol-5-il)piridin-3-il)-4-metil-N-(oxetan-3-ilmetil)bencenosulfonamida



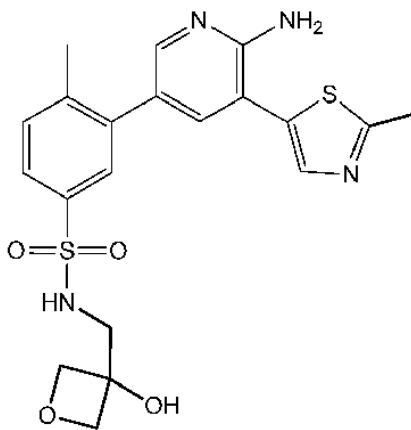
El compuesto del título se preparó de forma análoga al Ejemplo 83 utilizando oxetan-3-ilmetanamina.

LCMS: $t_R = 0,83$ min; MS m/z 431,3 $[M+H]^+$; Método 2minpHbajov03

1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,04 (1H, d), 7,84 (1H, s), 7,72 (1H, s a), 7,66 (1H, dd), 7,61 (1H, d), 7,52 (2H, m), 6,16 (2H, s), 4,52 (2H, t), 4,18 (2H, t), 3,06-2,91 (3H, m), 2,69 (3H, s), 2,36 (3H, s).

Ejemplo 83.3:

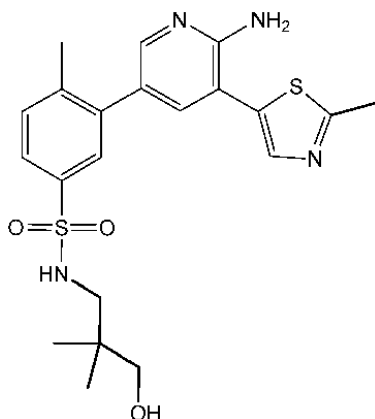
3-(6-amino-5-(2-metiltiazol-5-il)piridin-3-il)-N-((3-hidroxioxetan-3-il)metil)-4-metilbencenosulfonamida



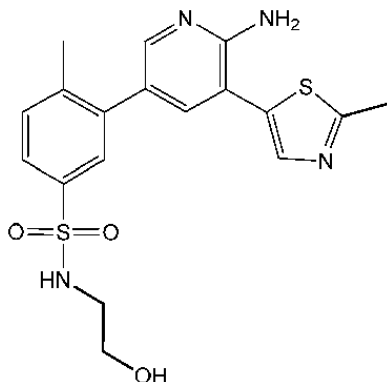
A una solución agitada de 3-(aminometil)oxetan-3-ol (24,8 mg, 0,240 mmol) en DMA (0,6 mL), en atmósfera de nitrógeno, se añadió DIPEA (62,9 μ L, 0,360 mmol) y cloruro de 3-(6-amino-5-(2-metiltiazol-5-il)piridin-3-il)-4-metilbenceno-1-sulfonilo (Ejemplo 83, Paso 2) (50 mg, 0,120 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente, a continuación se añadió a agua (15 mL) y el producto se extrajo en EtOAc (2 x 10 mL). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con $NaHCO_3$ sat. y salmuera, y se concentraron a sequedad. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash, eluyendo con un gradiente de 0-10% de $(NH_3$ 2 M en MeOH) en DCM en una columna de sílice de 4 g, introduciendo la muestra con DCM. El aceite resultante se sometió a sonicación en éter dietílico hasta que se formó un precipitado fino. El éter dietílico se separó del sólido por decantación y el sólido se secó al vacío para obtener el compuesto del título como un sólido blanco.

LCMS: $t_R = 0,78$ min; MS m/z 447,2 $[M+H]^+$; Método 2minpHbajov03

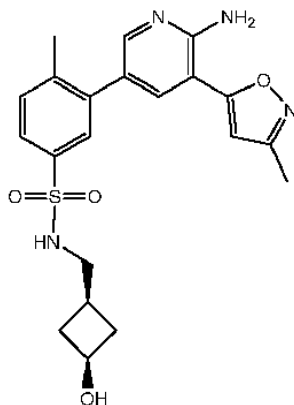
1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,04 (1H, d), 7,83 (1H, s), 7,76 (1H, s a), 7,68 (2H, m), 7,51 (2H, m), 6,15 (2H, s), 5,85 (1H, s a), 4,35 (4H, c), 2,96 (2H, s a), 2,69 (3H, s), 2,36 (3H, s).

Ejemplo 83.4:**3-(6-Amino-5-(2-metilthiazol-5-il)piridin-3-il)-N-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-4-metilbencenosulfonamida**

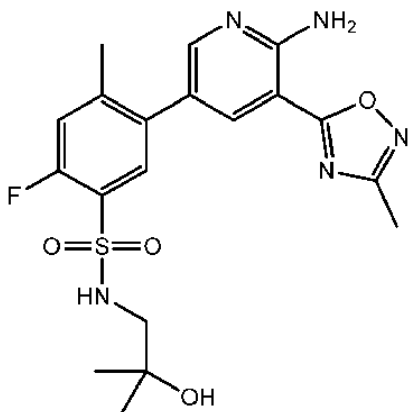
- 5 El compuesto del título se preparó de forma análoga al Ejemplo 83 utilizando 3-amino-2,2-dimetilpropan-1-ol.
 LCMS: $t_R = 0,90$ min; MS m/z 447,3 $[M+H]^+$; Método 2minpHbajov03
 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,03 (1H, d), 7,83 (1H, s), 7,64 (2H, m), 7,50 (2H, m), 7,34 (1H, s a), 6,15 (2H, s), 4,45 (1H, s a), 3,08 (2H, d), 2,69 (3H, s), 2,54 (2H, a m), 2,35 (3H, s), 0,76 (6H, s).

10 Ejemplo 83.5:**3-(6-Amino-5-(2-metilthiazol-5-il)piridin-3-il)-N-(2-hidroxi-etil)-4-metilbencenosulfonamida**

- 15 El compuesto del título se preparó de forma análoga al Ejemplo 83 utilizando 2-aminoetanol.
 LCMS: $t_R = 0,71$ min; MS m/z 405,1 $[M+H]^+$; Método 2minpHbajov03
 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,03 (1H, d), 7,83 (1H, s), 7,65 (1H, dd), 7,62 (1H, m), 7,54 (1H, t), 7,51 (2H, m), 6,15 (2H, s), 4,69 (1H, t), 4,62 (2H, m), 2,78 (2H, c), 2,69 (3H, s), 2,36 (3H, s).

20 Ejemplo 84:**cis-3-(6-Amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-N-(((1s,3s)-3-hidroxiciclobutil)metil)-4-metilbencenosulfonamida**

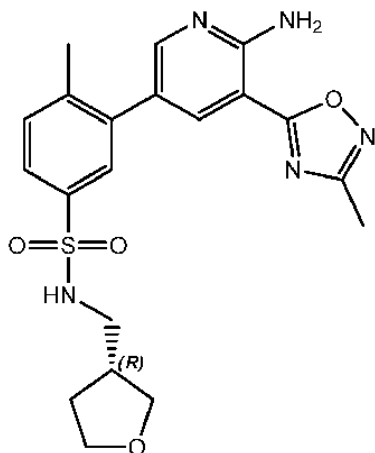
A una solución agitada de 3-(aminometil)ciclobutanol (30,3 mg, 0,300 mmol) en *N,N*-dimetilacetamida (2 mL), se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,175 mL, 0,999 mmol) seguida de cloruro de 3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-4-metilbenceno-1-sulfonilo (Intermedio E3) (100 mg, 0,250 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h. La mezcla de reacción se vertió sobre DCM y se lavó con Na₂CO₃ 1 M. La fase orgánica se separó mediante un separador de fases. El disolvente se eliminó a presión reducida. El aceite resultante se disolvió en MeOH y se hizo pasar a través de un cartucho de SCX-2 de 1 g de Isolute®. El cartucho se lavó completamente con MeOH y la solución resultante procedente de este cartucho se descartó. El cartucho se eluyó con amoníaco 7 M en metanol y las fracciones amoniacaes se redujeron a sequedad para obtener el compuesto del título. Se confirmó que la estructura era *cis* mediante espectroscopía de RMN de tipo NOESY;
 LCMS: t_R. 2,56min; MS m/z 429,5 [M+H]⁺; Método 8minpHbajov01.
¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,15 (1 H, d), 7,90 (1 H, d), 7,69 - 7,61 (2 H, m), 7,53 (2 H, d), 6,90 (1 H, s), 6,50 (2 H, s), 4,89 (1 H, d), 3,89 - 3,80 (1 H, m), 2,73 (2 H, s a.), 2,36 (3 H, s), 2,30 (3 H, s), 2,21 - 2,12 (2 H, m), 1,79 - 1,69 (1 H, m), 1,45 - 1,36 (2 H, m)

Ejemplo 85:**5-(6-Amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-2-fluoro-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida****Paso 1:** 5-Bromo-2-fluoro-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida

A una solución agitada de cloruro de 5-bromo-2-fluoro-4-metilbenceno-1-sulfonilo (1 g, 3,48 mmol) en DCM (15 mL), se añadió 1-amino-2-metilpropan-2-ol (0,341 g, 3,83 mmol) y trietilamina (0,969 mL, 6,96 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas y a continuación se diluyó con DCM y se lavó con HCl 1 M. La mezcla resultante se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio, se secó con MgSO₄, se filtró y se evaporó el disolvente para obtener el compuesto del título como un sólido blanco;
 LCMS: t_R. 1,02min; MS m/z 341,0, [M+H]⁺; Método: 2minpHbajov01.
¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆) δ 7,88 (1H, d) 7,84 (1H, t) 7,53 (1H, d) 2,79 (2H, d) 2,41 (3H, s) 1,05 (6H, s)

Paso 2: 5-(6-Amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-2-fluoro-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida

En un vial para microondas, se añadió 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (82 mg, 0,323 mmol), 5-bromo-3-[1,2,4]oxadiazol-5-ilpiridin-2-ilamina (Intermedio C3) (75,0 mg, 0,294 mmol), aducto PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂ (12,00 mg, 0,015 mmol) y acetato de potasio (43,3 mg, 0,441 mmol) en DME (2 mL). El vial se colocó en un microondas durante 1 hora a 120 °C. Se añadió a la mezcla de reacción el aducto PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂ (12,00 mg, 0,015 mmol), 5-bromo-2-fluoro-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida (paso 1) (100 mg, 0,294 mmol) y Na₂CO₃ (0,441 mL, 0,882 mmol) y el vial se colocó en el microondas durante 30 minutos a 120 °C. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. La fase orgánica se recolectó, se secó con MgSO₄, se filtró y se eliminó el disolvente en un evaporador rotatorio para obtener un aceite marrón. El producto crudo se disolvió en DMSO y se purificó mediante LCMS preparativa para obtener el compuesto del título;
 LCMS: t_R. 3,93min; MS m/z 436,0, [M+H]⁺; Método: 10minpHbajo.
¹H RMN (400MHz, MeOD-d₄) δ 8,20 (1H,s) 8,18 (1H, s) 7,70 (1H, d) 7,29 (1H, d) 2,95 (2H, s) 2,48 (3H, s) 2,37 (3H, s) 1,20 (6H, s)

Ejemplo 86:**(R)-3-(6-Amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-4-metil-N-((tetrahidrofuran-3-il)metil)bencenosulfonamida**

5

10

15

Se añadió agua (0,500 mL) a (R)-4-metil-N-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencenosulfonamida (Intermedio B8) (75 mg, 0,197 mmol), 5-bromo-3-[1,2,4]oxadiazol-5-ilpiridin-2-ilamina (Intermedio C3) (50,2 mg, 0,197 mmol), fosfato de potasio (84 mg, 0,393 mmol) y [1,1'-bis(di-*tert*-butilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II) (6,41 mg, 9,83 μ mol) en 1,4-dioxano (2 mL). La mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 15 min en un microondas. La mezcla de reacción se vertió sobre agua y el producto se extrajo utilizando EtOAc. La fase orgánica se separó y se lavó con NaHCO₃ sat., agua y salmuera, a continuación se secó con MgSO₄. Se añadió una resina de Si-TMT al filtrado y esto se agitó durante 1 h y se filtró. El disolvente se eliminó a presión reducida. El producto crudo se columnó mediante una cromatografía de tipo ISCO, eluyendo con un gradiente de un 0% a un 5% de TBME:MeOH, en un cartucho de sílice de 4 g. Las fracciones del producto se combinaron y se eliminó el disolvente para obtener un aceite transparente. Se añadió Et₂O al aceite y el producto precipitó. El producto se filtró y se secó para obtener el compuesto del título como un sólido blanco;

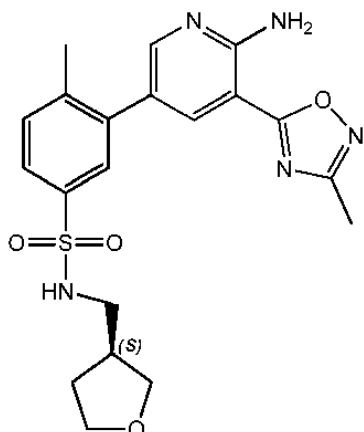
LCMS: t_R 3,41 min; MS m/z 430,2 [M+H]⁺; Método 8minpHbajov01

20

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,25 (2 H, m), 7,83 - 7,73 (2 H, m), 7,47 (1 H, d), 6,95 (2 H, ancho s), 4,85 (1 H, t), 3,87 (1 H, m), 3,80 - 3,68 (2 H, m), 3,54 - 3,47 (1 H, m), 3,01 (2 H, t), 2,55 (3 H, s), 2,45 (1H, m), 2,40 (3 H, s), 2,05 (1 H, m), 1,60 (1 H, m).

Ejemplo 87:**(S)-3-(6-Amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-4-metil-N-((tetrahidrofuran-3-il)metil)bencenosulfonamida**

25



30

En un vial para microondas, se añadió (S)-3-bromo-4-metil-N-((tetrahidrofuran-3-il)metil)bencenosulfonamida (preparada de forma análoga al isómero (R) que se ha descrito en el Paso 1 del Intermedio B8 reemplazando el clorhidrato de (R)-(tetrahidrofuran-3-il)metanamina por el isómero (S)) (564 mg, 1,687 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (471 mg, 1,856 mmol), aducto PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂ (276 mg, 0,337 mmol) y acetato de potasio (248 mg, 2,53 mmol) en DME (2 mL). El vial se colocó en un microondas durante 1 hora a 120 °C. Se añadió a la mezcla de reacción el aducto PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂ (276 mg, 0,337 mmol), 5-bromo-3-[1,2,4]oxadiazol-5-ilpiridin-2-ilamina (Intermedio C3) y carbonato de sodio 2 M (2,53 mL, 5,06 mmol) y el vial se colocó en el microondas durante 45 minutos a 120 °C. La mezcla

35

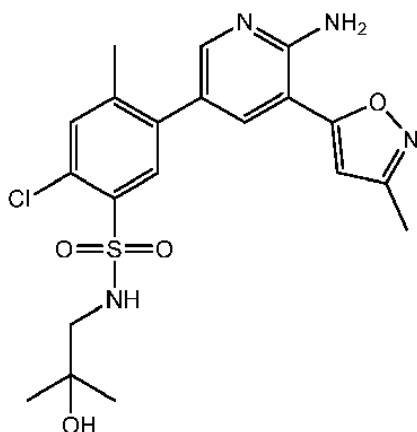
de reacción se vertió sobre agua y el producto se extrajo utilizando EtOAc. La fase orgánica se separó y se lavó con NaHCO₃ sat., agua y salmuera, a continuación se secó con MgSO₄. Se añadió una resina de Si-TMT al filtrado y esto se agitó durante 1 h y se filtró. El disolvente se eliminó a presión reducida. El producto crudo se columnó mediante una cromatografía de tipo ISCO, eluyendo con un gradiente de un 0% a un 5% de TBME:MeOH, en un cartucho de sílice de 40 g, el producto crudo se introdujo en seco en la columna. Las fracciones del producto se combinaron y se eliminó el disolvente para obtener un aceite transparente. Se añadió Et₂O al aceite y el producto precipitó. El producto se filtró y se secó para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino;

LCMS: t_R 2,76 min; MS m/z 430,5 [M+H]⁺; Método 8minpHbajov01

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) - δ 8,36 (1 H, d), 8,18 (1 H, d), 7,5 - 7,8 (6 H, m), 3,53 - 3,70 (3 H, m), 3,29 - 3,42 (1 H, m), 2,73 (2 H, m), 2,47 (3 H, s), 2,38 (3 H, s), 2,21 - 2,34 (1 H, m), 1,88 (1 H, m), 1,50 (1 H, m).

Ejemplo 88:

5-(6-Amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-2-cloro-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida



Paso 1: 5-Bromo-2-cloro-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida

En un matraz de fondo redondo, se añadió 1-bromo-4-cloro-2-metilbenceno (2 g, 9,73 mmol) en CHCl₃ (50 mL). La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y se añadió ácido clorosulfónico (15,64 mL, 234 mmol) cuidadosamente. Se dejó agitar la mezcla de reacción y se calentó lentamente hasta TA durante 3 horas. La mezcla de reacción se añadió cuidadosamente a agua enfriada con hielo y se extrajo con DCM. La fase orgánica se hizo pasar a través de un separador de fases y se evaporó el disolvente en un evaporador rotatorio. El producto se disolvió en DCM (~20 mL) y a esto se le añadió 1-amino-2-metilpropan-2-ol (0,954 g, 10,71 mmol) en trietilamina (2,71 mL, 19,47 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante toda la noche durante 20 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con HCl 1 M y salmuera saturada. La fase orgánica se recolectó, se secó con MgSO₄, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida para obtener el compuesto del título como un sólido blanco;

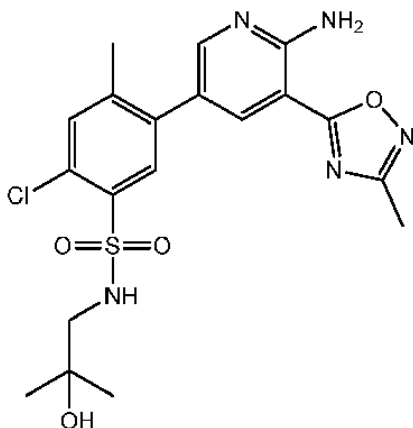
LCMS: t_R 1,19 min; MS m/z 356,0 [M+H]⁺; Método 2minpHbajov03

Paso 2: 5-(6-Amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-2-cloro-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida

En un vial para microondas, se añadió 5-bromo-2-cloro-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida (250 mg, 0,701 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (196 mg, 0,771 mmol), aducto PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂ (28,6 mg, 0,035 mmol) y acetato de potasio (103 mg, 1,051 mmol) en DME (4 mL). El vial se colocó en un microondas a 120 °C durante una hora. Se añadió a la mezcla de reacción 5-bromo-3-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-2-ilamina (Intermedio C5) (178 mg, 0,701 mmol), Na₂CO₃ (1,051 mL, 2,103 mmol) y aducto PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂ (28,6 mg, 0,035 mmol). La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. La fase orgánica se recolectó y se añadió una resina de Si-TMT. Se dejó agitar la mezcla de reacción durante 15 minutos. El sólido se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida para obtener un aceite marrón. El producto crudo se lavó disgregándolo en MeOH y se filtró el sólido. A continuación, el sólido se introdujo en una columna de SCX-2 de Isolute® y la columna se lavó con MeOH y se descartó la fracción recolectada. La columna se eluyó con NH₃/MeOH y la fracción se recolectó y se eliminó el disolvente a presión reducida para obtener un sólido blanco. El sólido recolectado se secó en un horno durante toda la noche para proporcionar el compuesto del título;

LCMS: t_R 3,07 min; MS m/z 451,3 [M+H]⁺; Método 8minpHbajov01

¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆) - δ 8,15 (1H, s) 7,91 (1H, s) 7,74 (1H, s) 7,65 (1H, s) 6,90 (1H, s) 6,53 (2H, s) 6,52 (1H, s) 4,42 (1H, s) 2,79 (2H, s) 2,34 (3H, s) 2,30 (3H, s) 1,06 (6H, s)

Ejemplo 89:**5-(6-Amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-2-cloro-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida**

5

El compuesto del título se preparó de forma análoga al Ejemplo 88 partiendo de 5-bromo-3-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-2-amina (Intermedio C3);

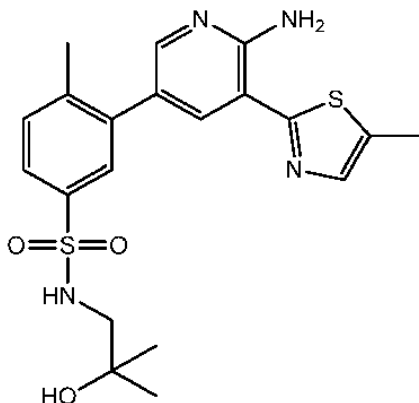
LCMS: t_R 3,53 min; MS m/z 452,3 [M+H]⁺; Método 8minpHbajov01

¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆) - δ 8,35 (1H, s) 8,20 (1H, s) 7,77 (1H, s) 7,66 (1H, s) 7,62 (2H, s) 7,55 (1H, s) 4,42 (1H, s) 2,80 (2H, s) 2,47 (3H, s) 2,36 (3H, s) 1,06 (6H, s).

10

Ejemplo 90:**3-(6-Amino-5-(5-metiltiazol-2-il)piridin-3-il)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida**

15

**Paso 1:** 3-(5-Metiltiazol-2-il)piridin-2-amina

En un vial para microondas de 2-5 mL, se añadió el éster pinacólico del ácido 2-aminopiridin-3-borónico (200 mg, 0,909 mmol), 2-bromo-5-metiltiazol (147 mg, 0,826 mmol) y fosfato de potasio (351 mg, 1,652 mmol). Se añadió 1,4-dioxano (3305 μ L), agua (826 μ L) y Pd-118 (25,4 mg, 0,041 mmol) y la mezcla de reacción se calentó en un reactor de microondas con un nivel de absorbancia «muy elevado» durante 90 minutos a 120 °C. La mezcla de reacción se añadió a agua (50 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera (50 mL) y se secó con MgSO₄. El sólido se separó por filtración, se lavó con EtOAc y se concentró el disolvente a presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash, eluyendo con un gradiente de 0-5% de MeOH en DCM utilizando una columna de sílice de 12 g, introduciendo la muestra con DCM. Las fracciones adecuadas se concentraron a presión reducida para obtener el compuesto del título como un sólido de color marrón claro;

25

LCMS: t_R 0,53 min; MS m/z 191,7 [M+H]⁺; Método 2minpHbajov03.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,05 (1H, dd), 7,85 (1H, dd), 7,61 (1H, d), 7,52 (2H, s a), 6,65 (1H, c). Se cree que la señal del metilo aromático se encuentra debajo del pico del disolvente DMSO.

30

Paso 2: 5-Bromo-3-(5-metiltiazol-2-il)piridin-2-amina

Se disolvió 3-(5-metiltiazol-2-il)piridin-2-amina (del paso 1) (80 mg, 0,418 mmol) en THF anhidro (5 mL). Se añadió NBS (82 mg, 0,460 mmol) a 0 °C, en atmósfera de N₂, y se dejó que la mezcla de reacción se calentara hasta TA. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a TA. Se añadió EtOAc (25 mL) a la mezcla de reacción, la fase orgánica se lavó con

35

una solución de NaOH 0,1 M (2 x 25 mL) y salmuera (25 mL), y se secó con MgSO₄. El sólido se separó por filtración, se lavó con EtOAc y se concentró el disolvente a presión reducida para obtener el compuesto del título como un sólido marrón;

LCMS: t_R 1,27 min, MS m/z 272,3 [M+H]⁺; 2minpHbajov03.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,08 (1H, d), 7,93 (1H, d), 7,51 (1H, d), 7,35 (2H, s a), 2,55 (3H, d).

Paso 3: 3-(6-Amino-5-(5-metiltiazol-2-il)piridin-3-il)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida

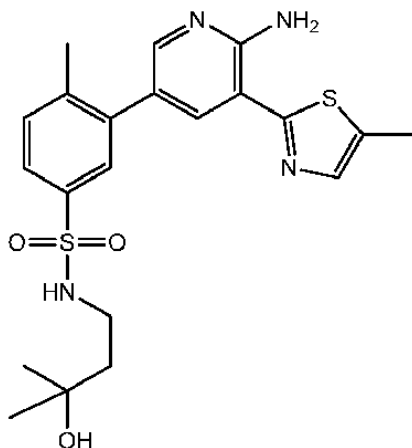
En un vial para microondas de 0,5-2 mL, se añadió 5-bromo-3-(5-metiltiazol-2-il)piridin-2-amina (del Paso 2) (40 mg, 0,148 mmol), N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencenosulfonamida (Intermedio B2) (60,1 mg, 0,163 mmol) y fosfato de potasio (62,9 mg, 0,296 mmol). Se añadió 1,4-dioxano (592 µL), agua (148 µL) y Pd-118 (4,56 mg, 7,40 µmol) y la mezcla de reacción se calentó en un reactor de microondas con un nivel de absorbancia «muy elevado» durante 90 minutos a 120 °C. La mezcla de reacción se añadió a agua (50 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera (50 mL), se secó con MgSO₄, el sólido se separó por filtración, se lavó con EtOAc y se concentró el disolvente a presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash, eluyendo con un gradiente de 0-5% de MeOH en DCM utilizando una columna de sílice de 4 g, introduciendo la muestra con DCM. El aceite de color naranja pálido resultante se lavó disgregándolo con Et₂O:hexano (~ 2:1) y el sólido resultante se separó por filtración y se lavó con Et₂O. El sólido se secó en un horno de vacío a 50 °C durante 4 horas para obtener el compuesto del título como un sólido de color marrón claro;

LCMS: t_R 0,96 min, MS m/z 433,8 [M+H]⁺; Método 2minpHbajov03.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,11 (1H, d), 7,85 (1H, d), 7,73 (2H, s a), 7,68-7,65 (3H, m), 7,52 (1H, d), 7,45 (1H, t), 4,39 (1H, s), 2,62 (2H, d), 2,37 (3H, s), 1,06 (6H, s). Una señal de 3H de metilo no se observó - probablemente está oculta por el pico del disolvente DMSO.

Ejemplo 91:

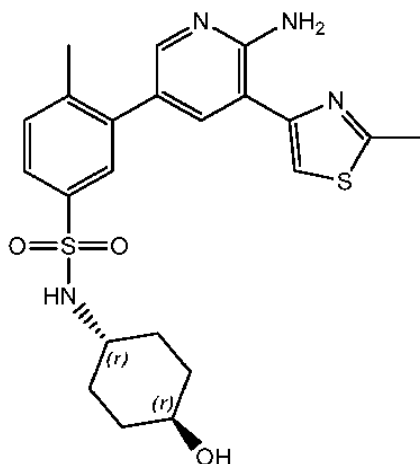
3-(6-Amino-5-(5-metiltiazol-2-il)piridin-3-il)-N-(3-hidroxi-3-metilbutil)-4-metilbencenosulfonamida



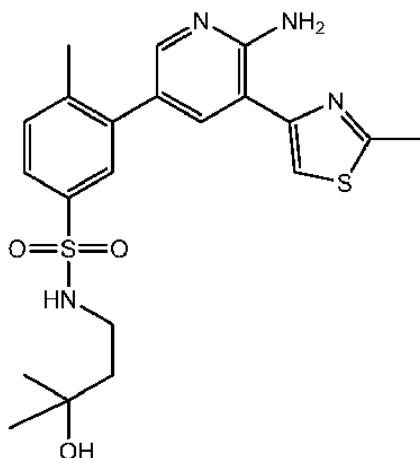
En un vial para microondas de 0,5-2 mL, se añadió 5-bromo-3-(5-metiltiazol-2-il)piridin-2-amina (Ejemplo 90, paso 2) (40 mg, 0,148 mmol), N-(3-hidroxi-2-metilbutil)-4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencenosulfonamida (Intermedio B3) (62,4 mg, 0,163 mmol) y fosfato de potasio (62,9 mg, 0,296 mmol). Se añadió 1,4-dioxano (592 µL), agua (148 µL) y Pd-118 (4,56 mg, 7,40 µmol) y la mezcla de reacción se calentó en un reactor de microondas con un nivel de absorbancia «muy elevado» durante 90 minutos a 120 °C. La mezcla de reacción se añadió a agua (50 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera (50 mL) y se secó con MgSO₄. El sólido se separó por filtración, se lavó con EtOAc y se concentró el disolvente a presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash, eluyendo con un gradiente de 0-5% de MeOH en DCM utilizando una columna de sílice de 4 g, introduciendo la muestra con DCM. El aceite naranja resultante se lavó disgregándolo con Et₂O:hexano (~ 2:1) y el sólido resultante se separó por filtración y se lavó con Et₂O. Se dejó secar el sólido en un horno de vacío a 50 °C durante 4 horas para obtener el compuesto del título como un sólido de color crema;

LCMS: t_R 0,97 min, MS m/z 447,3 [M+H]⁺; 2minpHbajov03.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,10 (1H, d), 7,85 (1H, d), 7,73 (2H, s a), 7,68-7,63 (3H, m), 7,54 (1H, d), 7,41 (1H, t), 4,27 (1H, s), 2,86-2,81 (2H, m), 2,38 (3H, s), 1,51 (2H, t), 1,02 (6H, s). Una señal de 3H de metilo no se observó - probablemente está oculta por el pico del disolvente DMSO como para el compuesto relacionado del Ejemplo 90.

Ejemplo 92:**3-(6-Amino-5-(2-metiltiazol-4-il)piridin-3-il)-N-((1*r*,4*r*)-4-hidroxiciclohexil)-4-metilbencenosulfonamida**

- 5 En un vial para microondas de 0,5-2 mL, se añadió 5-bromo-3-(2-metiltiazol-4-il)piridin-2-amina (Intermedio C6) (100 mg, 0,370 mmol), *trans*-N-(4-hidroxiciclohexil)-4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)bencenosulfonamida (Intermedio B5) (161 mg, 0,407 mmol) y fosfato de potasio (157 mg, 0,740 mmol). Se añadió 1,4-dioxano (1481 μ L), agua (370 μ L) y Pd-118 (11,40 mg, 0,019 mmol) y la mezcla de reacción se calentó en un reactor de microondas con un nivel de absorbancia «muy elevado» durante 90 minutos a 120 °C. La mezcla de reacción se añadió a agua (50 mL) y se extrajo
- 10 de EtOAc (50 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera (50 mL) y se secó con MgSO₄. El sólido se separó por filtración, se lavó con EtOAc y se concentró el disolvente a presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash, eluyendo con un gradiente de 0-5% de MeOH en DCM utilizando una columna de sílice de 12 g, introduciendo la muestra con DCM, y mediante HPLC preparativa de fase inversa (método «pH bajo gradiente de 10-35%»). Los contenidos de los viales preparativos adecuados se añadieron a una solución saturada de NaHCO₃ (20 mL) y la fase acuosa se extrajo con DCM (2 x 20 mL). La fase orgánica se separó utilizando un separador de fases y se concentró el disolvente a presión reducida. El aceite incoloro resultante se lavó disgregándolo con Et₂O:hexano (~ 2:1) y el sólido resultante se separó por filtración y se lavó con Et₂O. Se dejó secar el sólido en un horno de vacío a 50 °C durante toda la noche para obtener el compuesto del título como un sólido blanco;
- 15 LCMS: t_R 0,78 min, MS m/z 459,7 [M+H]⁺; 2minpHbajov03.
- 20 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,00 (1H, s), 7,98 (1H, d), 7,96 (1H, d), 7,68 (1H, s), 7,65 (1H, s), 7,55 (1H, d), 7,50 (1H, d), 7,07 (2H, s), 4,46 (1H, d), 3,33-3,25 (1H, m), 2,95-2,87 (1H, m), 2,77 (3H, s), 2,47 (3H, s), 1,72-1,60 (4H, m), 1,21-1,03 (4H, m).

Ejemplo 93:**3-(6-Amino-5-(2-metiltiazol-4-il)piridin-3-il)-N-(3-hidroxi-3-metilbutil)-4-metilbencenosulfonamida**

- 30 En un vial para microondas de 0,5-2 mL, se añadió 5-bromo-3-(2-metiltiazol-2-il)piridin-2-amina (Ejemplo 92, paso 1) (100 mg, 0,370 mmol), N-(3-hidroxi-2-metilbutil)-4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencenosulfonamida (Intermedio B3) (156 mg, 0,407 mmol) y fosfato de potasio (157 mg, 0,740 mmol). Se añadió 1,4-dioxano (1481 μ L), agua (370 μ L) y Pd-118 (11,40 mg, 0,019 mmol) y la mezcla de reacción se calentó en un reactor de microondas con un nivel de absorbancia «muy elevado» durante 90 minutos a 120 °C. La mezcla de reacción se añadió a agua (50 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera (50 mL) y se secó con MgSO₄. El sólido se separó por filtración, se lavó con EtOAc y se concentró el disolvente a presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía

en columna flash, eluyendo con un gradiente de 0-10% de MeOH en DCM utilizando una columna de sílice de 12 g, introduciendo la muestra con DCM, y mediante HPLC preparativa de fase inversa (método «pH bajo gradiente de 10-35%»). Las fracciones del producto se añadieron a una solución saturada de NaHCO₃ (10 mL) y la fase acuosa se extrajo con DCM (2 x 10 mL). La fase orgánica se separó utilizando un separador de fases y se concentró el disolvente a presión

reducida para obtener el compuesto del título como un sólido blanco;

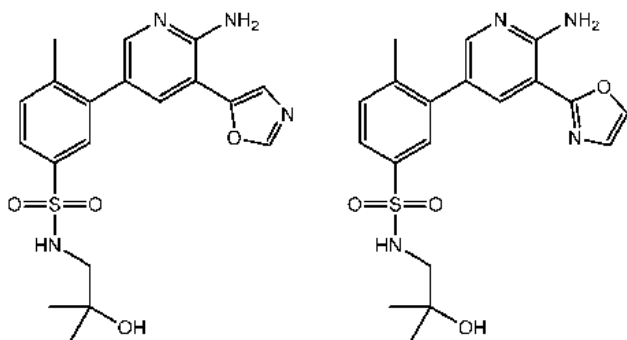
LCMS: t_R 0,82 min, MS m/z 447,3 [M+H]⁺; 2minpHbajov03.
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,97 (1H, d), 7,86 (1H, d), 7,80 (1H, dd), 7,77 (1H, d), 7,48 (1H, s), 7,45 (1H, d), 7,24 (2H, s a), 5,69 (1H, t), 3,17 (2H, c), 2,82 (3H, s), 2,40 (3H, s), 1,68 (2H, t), 1,21 (6H, s).

Ejemplo 94a:

3-(6-amino-5-(oxazol-5-il)piridin-3-il)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida

y Ejemplo 94b:

3-(6-amino-5-(oxazol-2-il)piridin-3-il)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida



A una mezcla del ácido piválico (23 μL, 0,200 mmol), carbonato de potasio (207 mg, 1,500 mmol), Pd(OAc)₂ (5,6 mg, 0,025 mmol), di(adamantan-1-il)(butil)fosfina (17,9 mg, 0,050 mmol) y 3-(6-amino-5-bromopiridin-3-il)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida (Intermedio EE1) (207 mg, 0,5 mmol), se añadió DMA anhidra (2.3 mL) seguida de oxazol (66 μL, 1,003 mmol). La mezcla se desoxigenó utilizando una corriente de nitrógeno y se calentó en atmósfera de nitrógeno a 110 °C durante 16 horas. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se purificó mediante cromatografía en sílice (80 g, introducción de la muestra en seco sobre sílice, eluyendo con THF/isohehexano 30-65%). Se obtuvieron dos productos, pero ambos contenían impurezas. La 3-(6-amino-5-(oxazol-5-il)piridin-3-il)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida impura (Ejemplo 94a) se purificó mediante intercambio iónico [SCX-2 10 g, lavando con MeOH y eluyendo con amoniaco 2 M en MeOH] y se purificó adicionalmente mediante un lavado con disgregación en acetato de etilo/éter dietílico para obtener 3-(6-amino-5-(oxazol-5-il)piridin-3-il)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida (Ejemplo 94a) como un sólido blanquecino.

LCMS: t_R 2,24 min; MS m/z 403,2 [M+H]⁺; Método: 8minpHbajov01

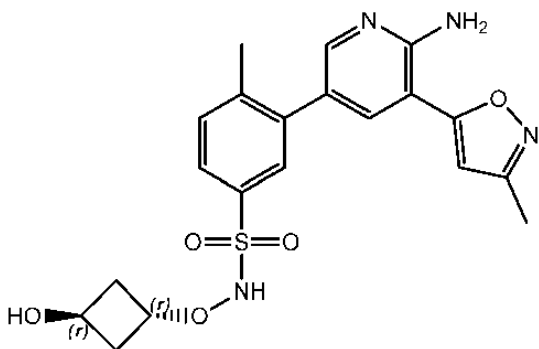
¹H RMN (400MHz, CDCl₃) δ 8,10 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,03, (1H, s), 7,79-7,72 (3H, m), 7,47-7,42 (2H, m), 5,35 (2H, s a), 4,99-4,96 (1H, m), 2,96-2,94 (2H, m), 2,40 (3H, s), 1,27 (6H, s).

La 3-(6-amino-5-(oxazol-2-il)piridin-3-il)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida impura (Ejemplo 94b) se purificó mediante intercambio iónico [SCX-2 10 g, lavando con MeOH y eluyendo con amoniaco 2 M en MeOH] y se purificó adicionalmente mediante HPLC dirigida por la masa para obtener 3-(6-amino-5-(oxazol-2-il)piridin-3-il)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida (Ejemplo 94b) como un sólido blanco.

LCMS: t_R 0,89 min, m/z 403,3 [M+H]⁺; Nombre del método: 2minpHbajov03

Ejemplo 95:

trans-3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-N-((1*r*,3*r*)-3-hidroxibutoxi)-4-metilbencenosulfonamida



A una solución agitada de *O*-(3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)ciclobutil)hidroxilamina (producto impuro del Ejemplo 55, paso 2) (358 mg, 1,649 mmol) y DIPEA (360 μ L, 2,061 mmol) en DMA (4,1 mL), se añadió cloruro de 3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-4-metilbenceno-1-sulfonylo (Intermedio E3) (300 mg, 0,825 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche, a continuación se añadió a agua (50 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera saturada (50 mL) y se secó con MgSO₄. El sólido se eliminó mediante filtración, se lavó con EtOAc y se concentró el disolvente a presión reducida. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash, eluyendo con un gradiente de 0-5% de MeOH en DCM en una columna de sílice de 24 g, introduciendo la muestra con DCM. Se dejó secar el aceite naranja resultante en un horno de vacío a 50 °C durante el fin de semana.

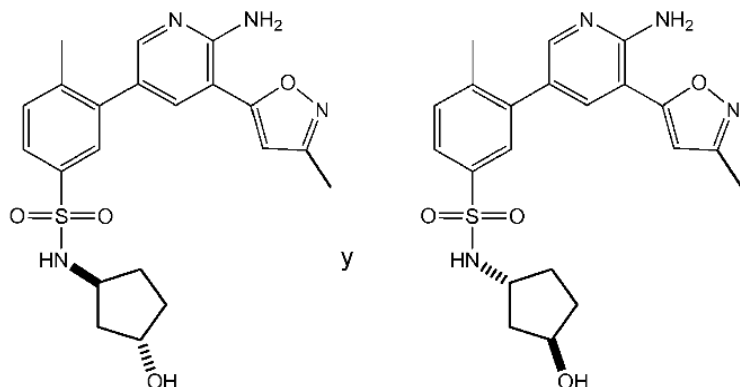
Se añadió TBAF 1 M en THF (832 μ L, 0,832 mmol) a una solución del material resultante en THF anhidro (2,77 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche, a continuación se vertió sobre agua (50 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 100 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera saturada (50 mL) y se secó con MgSO₄. El sólido se eliminó mediante filtración, se lavó con EtOAc y se concentró el disolvente a presión reducida. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash, eluyendo con un gradiente de 0-5% de MeOH en DCM en una columna de sílice de 12 g, introduciendo la muestra con DCM. Se dejó secar el sólido blanco resultante durante toda la noche en un horno de vacío a 50 °C. Una purificación adicional mediante cromatografía quiral de fluidos supercríticos (Chiralcel AS-H 250 x 10 mm, 5 μ m; 40% de IPA + 0.1% de DEA / 60% de CO₂) proporcionó el compuesto del título (estereoisómero *trans*).

LCMS: *t*_R 0,93 min; MS *m/z* 431,2 [M+H]⁺; Método: 2minpHbajov03

¹H RMN (400MHz, *d*₆-DMSO) δ 10,30 (1H, s), 8,16 (1H, s), 7,92 (1H, s), 7,72 (1H, d), 7,66 (1H, s), 7,57 (1H, d), 6,90 (1H, s), 6,52 (2H, s), 5,07 (1H, d), 4,54 (1H, m), 4,20 (1H, m), 2,39 (3H, s), 2,30 (3H, s), 2,21 (2H, m), 2,00 (2H, m).

Ejemplo 96:

trans-3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(3-hidroxiciclopentil)-4-metilbencenosulfonamida



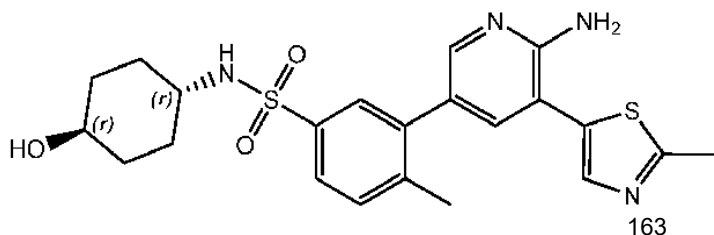
A una solución agitada de clorhidrato de *trans*-3-aminociclopentanol (68,8 mg, 0,500 mmol) en DMA (1,25 mL), en atmósfera de nitrógeno, se añadió DIPEA (175 μ L, 0,999 mmol) y cloruro de 3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-4-metilbenceno-1-sulfonylo (Intermedio E3) (100 mg, 0,250 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente, a continuación se añadió a agua (50 mL) y el producto se extrajo en acetato de etilo (50 mL). El extracto orgánico se lavó con salmuera y se concentró a presión reducida, a continuación se purificó mediante cromatografía en columna flash, eluyendo con un gradiente de 0-10% de (NH₃ 2 M en MeOH) en DCM en una columna de Si de 12 g, introduciendo la muestra con DCM. El aceite resultante se sometió a sonicación en éter dietílico hasta que se formó un precipitado fino. Una parte del éter dietílico en exceso se separó del sólido por decantación y el sólido se secó a presión reducida para obtener un sólido blanco.

LCMS: *t*_R 0,89 min; MS *m/z* 429,4 [M+H]⁺; Método: 2minpHbajov03

¹H RMN (400MHz, *d*₆-DMSO) δ 8,14 (1H, s), 7,90 (1H, s), 7,68 (1H, d), 7,64 (1H, s), 7,59 (1H, d), 7,53 (1H, d), 6,90 (1H, s), 6,51 (2H, s), 4,44 (1H, d), 4,05 (1H, s a), 3,62 (1H, c), 3,37 (3H, s), 2,30 (3H, s), 1,79 (2H, m), 1,57 (1H, m), 1,43 (1H, m), 1,29 (2H, m).

Ejemplo 97:

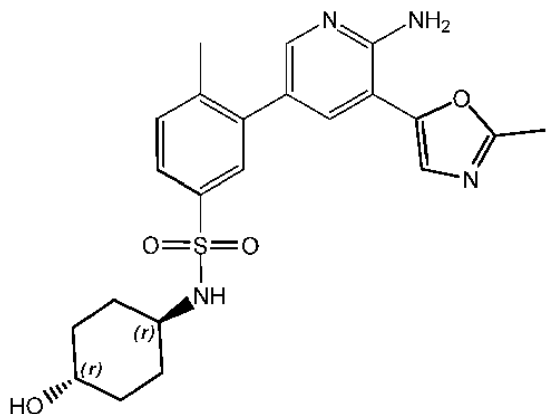
3-(6-amino-5-(2-metilthiazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((1*r*,4*r*)-4-hidroxiciclohexil)-4-metilbencenosulfonamida



Se preparó por analogía al Ejemplo 28 partiendo de *trans*-*N*-(4-hidrox ciclohexil)-4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)benzenosulfonamida (Intermedio B5).
LCMS: t_R 0,74 min; m/z 459,2 [M+H]⁺; Método: 2minpHbajov02

5

Ejemplo 98:
clorhidrato de 3-(6-amino-5-(2-metiloxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((1*r*,4*r*)-4-hidrox ciclohexil)-4-metilbenzenosulfonamida



10

Se preparó por analogía al Ejemplo 69 partiendo de *trans*-*N*-(4-hidrox ciclohexil)-4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)benzenosulfonamida (Intermedio B5). El aceite resultante se disolvió en una pequeña cantidad de MeOH (1 mL) y se añadió HCl en dioxano (1 mL).

15

La mezcla se concentró a sequedad y el sólido se recrystalizó en EtOH caliente (~2 mL). Al añadir EtOAc (~2 mL), enfriar y raspar con una espátula, cristalizó un sólido blanco, el cual se recolectó mediante filtración y se secó.

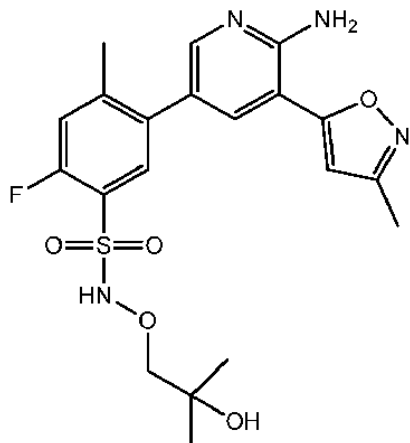
LCMS: t_R 0,74 min; MS m/z 443,5 [M+H]⁺; Método: 2minpHbajov01

20

¹H RMN (400MHz, d6-DMSO) δ 8,18 (2H, m), 8,05-7,80 (1H, s a), 7,76 (1H, d), 7,72 (1H, s), 7,67 (1H, s), 7,63 (1H, d), 7,56 (1H, s), 4,03 (1H, c), 3,45 (1H, c), 3,30 (1H, m), 2,93 (1H, m), 2,36 (3H, s), 1,71 (2H, m), 1,64 (2H, m), 1,25-1,00 (4H, m). Una señal de metilo quedó oculta por el pico de DMSO.

Ejemplo 99:
5-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-2-fluoro-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-metilbenzenosulfonamida

25



Paso 1: 5-bromo-2-fluoro-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-metilbenzenosulfonamida

30

Al cloruro de 5-bromo-2-fluoro-4-metilbenzeno-1-sulfonilo (200 mg, 0,696 mmol), se le añadió 1-(aminooxi)-2-metilpropan-2-ol (1,46 g, 13,91 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas, a continuación se diluyó con EtOAc y se extrajo con una solución de hidróxido de sodio 1 M. La fase acuosa se neutralizó con HCl y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida para obtener un aceite amarillo, el cual se purificó mediante cromatografía en columna flash, eluyendo con un gradiente de un 0% a un 60% de hexanos:EtOAc, en un cartucho de sílice de 4 g. Las fracciones relevante se combinaron y se evaporaron para obtener un sólido blanco.

35

LCMS: t_R 1,17min; m/z 356,4 [M+H]⁺ Método: 2minpHbajov03.

Paso 2: 5-(6-amino-5-(3-metiloxazol-5-il)piridin-3-il)-2-fluoro-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-metilbencenosulfonamida

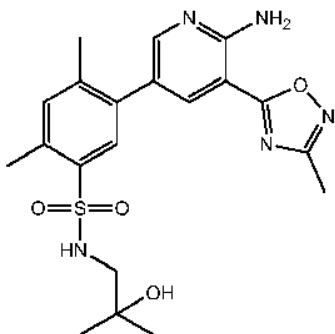
5 Una mezcla de 5-bromo-2-fluoro-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-metilbencenosulfonamida (Paso 1) (80 mg, 0,225 mmol), bis(pinacolato)diboro (62,7 mg, 0,247 mmol), acetato de potasio (33,1 mg, 0,337 mmol) y aducto PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂ (9,2 mg, 0,011 mmol) en DME (3 mL) se calentó en un microondas durante 1 hora a 120 °C. Se añadió 5-bromo-3-(3-metiloxazol-5-il)piridin-2-ilamina (Intermedio C5) (57,1 mg, 0,225 mmol), aducto PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂ (9,2 mg, 0,011 mmol) y carbonato de sodio 2 M (0,337 mL, 0,674 mmol) y la mezcla resultante se calentó en un microondas a 120 °C durante una hora. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. La fase orgánica se recolectó y se añadió Si-TMT. El sólido se eliminó por filtración y se eliminó el disolvente en un evaporador rotatorio para obtener un aceite marrón. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash, eluyendo con un gradiente de un 0% a un 10% de NH₃/MeOH:DCM, en un cartucho de sílice de 4 g. Las fracciones relevantes se combinaron y se eliminó el disolvente para obtener un sólido blanquecino.

15 LCMS: t_R 2,96min; m/z 451,2, [M+H]⁺. Método: 8minpHbajov01

¹H RMN (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,64 (1H, s), 8,12 (1H, s), 7,88 (1H, s), 7,61 (1H, d), 7,49 (1H, d), 6,88 (1H, s), 6,52 (2H, s), 4,50 (1H, s), 3,71 (2H, s), 2,37 (3H, s), 2,31 (3H, s), 1,04 (6H, s).

Ejemplo 100:

20 **5-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-2,4-dimetilbencenosulfonamida**



Paso 1: 5-bromo-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-2,4-dimetilbencenosulfonamida

25 A una solución de 1-amino-2-metilpropan-2-ol (123 mg, 1,375 mmol) y DIPEA (0,240 mL, 1,375 mmol) en THF (6 mL) enfriada (baño de hielo), se añadió gota a gota una solución de cloruro de 5-bromo-2,4-dimetilbenceno-1-sulfonilo (390 mg, 1,375 mmol) en THF (6mL). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a TA, a continuación se diluyó con EtOAc, se lavó con HCl 1 M, NaHCO₃ sat., agua y salmuera, y se secó con MgSO₄. Se evaporó el disolvente a presión reducida para obtener el compuesto del título.

30 LCMS: t_R 1,08min; m/z 336,2 [M-H]⁻; Método: 2minpHbajov01

Paso 2: 5-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-2,4-dimetilbencenosulfonamida

35 A una mezcla de 5-bromo-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-2,4-dimetilbencenosulfonamida (79 mg, 0,235 mmol), aducto PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂ (9,6 mg, 0,012 mmol), acetato de potasio (34,6 mg, 0,353 mmol), se añadió una solución de bis(pinacolato)diboro (65,7mg, 0,259 mmol) en DME (2 mL). La mezcla resultante se calentó en un microondas durante 1 hora a 120 °C. Se añadió a la mezcla de reacción una solución de 5-bromo-3-[1,2,4]oxadiazol-5-il-piridin-2-ilamina (Intermedio C3) (60 mg, 0,235 mmol) en DME (2 mL), Na₂CO₃ (0,353 mL, 0,706 mmol) y aducto PdCl₂(dppf). CH₂Cl₂ (9,6 mg, 0,012 mmol). La mezcla resultante se calentó en un microondas durante 1 hora a 120 °C. La mezcla de reacción se lavó a través de un cartucho de Si-TMT con acetonitrilo. Se eliminó el disolvente del producto crudo a presión reducida (Genevac) para obtener un sólido de color marrón oscuro.

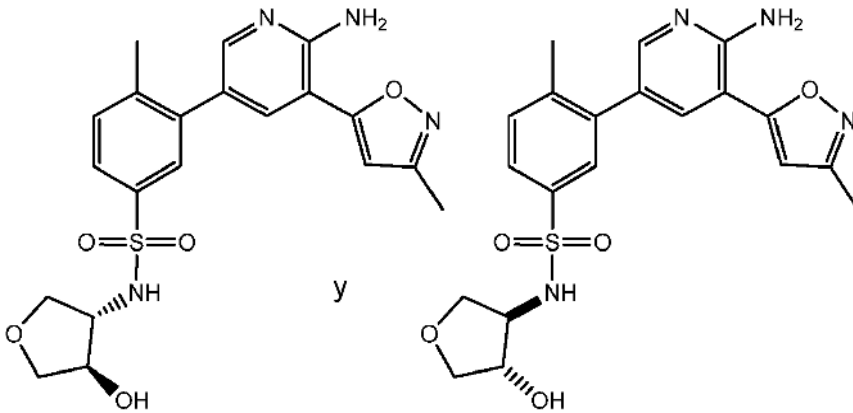
45 El sólido crudo se disolvió en 1 mL de DMSO y se purificó por HPLC preparativa. Las fracciones que contenían el producto se evaporaron (Genevac) y se disolvieron de nuevo en MeOH, a continuación se lavaron a través de una columna de Si-CO₃ con el fin de obtener los compuestos en forma de base libre. A continuación, se evaporó el disolvente (Genevac) para obtener el compuesto del título.

LCMS: t_R 3,42min; m/z 432,8 [M+H]⁺; Método 8minpHbajov01

¹H RMN (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,33 (1H, s) 8,15 (1H, s) 7,65 (1H, s) 7,55 (2H, s) 7,45 (1H, s) 7,35 (1H, s) 4,38 (1H, s) 2,71 (2H, s) 2,58 (3H, s) 2,45 (3H, s) 2,32 (3H, s) 1,03 (6H, s)

Ejemplo 101.1:

3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-N-(*trans*-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)-4-metilbencenosulfonamida:ácido trifluoroacético 1:1



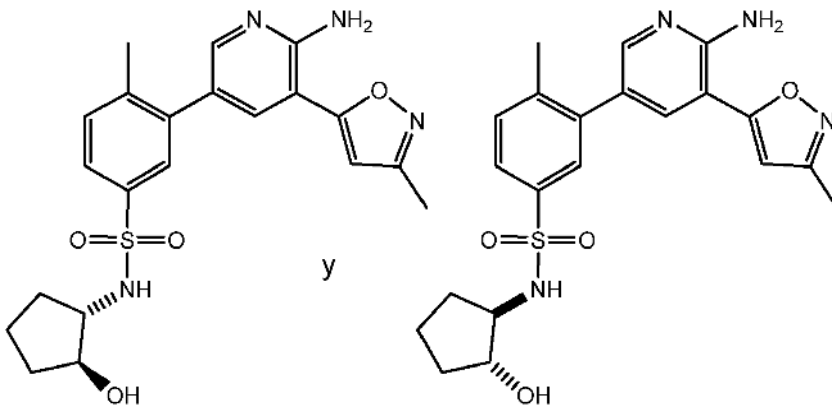
5

LCMS: t_R 0,73 min; MS m/z 431,5 [M+H]⁺; Método 2minpHbajov01.

Ejemplo 101.2:

3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-N-(*trans*-2-hidroxiciclopentil)-4-metilbencenosulfonamida

10

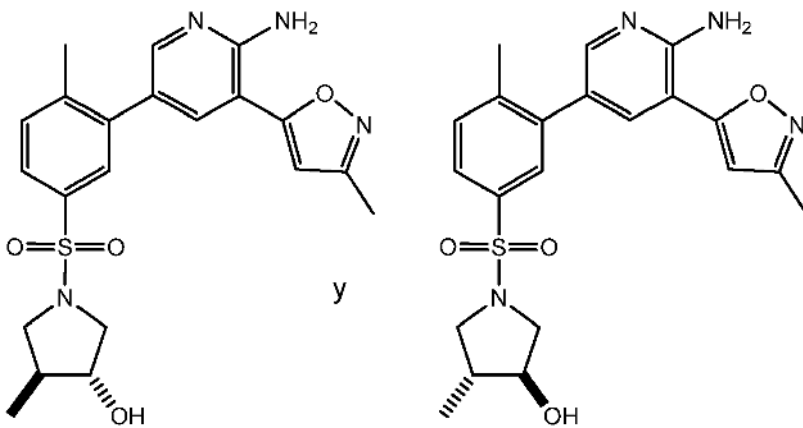


LCMS: t_R 0,8 min; MS m/z 429,5 [M+H]⁺; Método 2minpHbajov01.

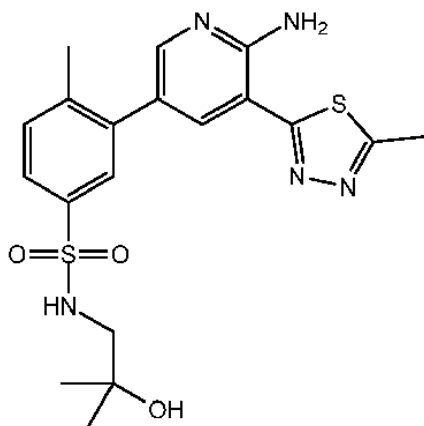
Ejemplo 101.3:

***trans*-1-((3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-4-metilfenil)sulfonyl)-4-metilpirrolidin-3-ol**

15



LCMS: t_R 0,82 min; MS m/z 429,5 [M+H]⁺; Método 2minpHbajov01.

Ejemplo 102:**3-(6-amino-5-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)piridin-3-il)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida**

5

Paso 1: *N*-acetil-2-amino-5-bromonicotinohidrazida

10 A una mezcla del ácido 2-amino-5-bromonicotínico (2 g, 9,22 mmol), acetohidrazida (0,819 g, 11,06 mmol) y TEA (5,14 mL, 36,9 mmol) en DMF (60 mL) en atmósfera de N₂, se añadió T3P (al 50% en DMF) (8,23 mL, 27,6 mmol) durante 5 min y se dejó agitar la reacción a temperatura ambiente durante 3 días.

15 La mezcla resultante se añadió a HCl 1 M (10 mL) y se extrajo en EtOAc, se lavó con NaOH 1 M (10 mL) y salmuera, y se secó con sulfato de magnesio, antes de concentrarla a presión reducida. Los lavados ácidos se neutralizaron mediante la adición de NaOH y se extrajeron de nuevo en EtOAc, se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de magnesio y se concentraron a presión reducida. Se utilizaron sin purificación adicional.

LCMS: t_R = 0,38min MS m/z [M+H]⁺ = 273,3 (isótopo de Br más pequeño descrito) Método: 2minpHbajov01

Paso 2: 5-bromo-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)piridin-2-amina

20 A una dispersión agitada de *N*-acetil-2-amino-5-bromonicotinohidrazida (Paso 1, 100 mg, 0,366 mmol) en THF (1,8 mL), se añadió el reactivo de Lawesson (222 mg, 0,549 mmol). La reacción se calentó hasta 70 °C durante 3 horas. A otra solución de *N*-acetil-2-amino-5-bromonicotinohidrazida (Paso 1, 1 g, 3,66 mmol) en THF (18,3 mL), se añadió el reactivo de Lawesson (1,925 g, 4,76 mmol). La reacción se calentó hasta 60 °C durante 3 horas. Las mezclas de reacción combinadas se filtraron para eliminar los sólidos y el filtrado se concentró a presión reducida, a continuación se purificó mediante cromatografía en columna flash (sílice, gradientes de acetato de etilo/hexano). El sólido gomoso resultante se diluyó con NaHCO₃ sat. y el producto se extrajo en EtOAc. Esta mezcla se agitó durante 30 min y el extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó con sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida para obtener un sólido blanco, el cual se utilizó sin purificación adicional en los pasos posteriores.

30 LCMS: t_R 1,03 min; MS m/z 273,4 [M+H]⁺, el mayor de los isótopos de Br descrito; Método: 2minpHbajov03.

Paso 3: 3-(6-amino-5-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)piridin-3-il)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida

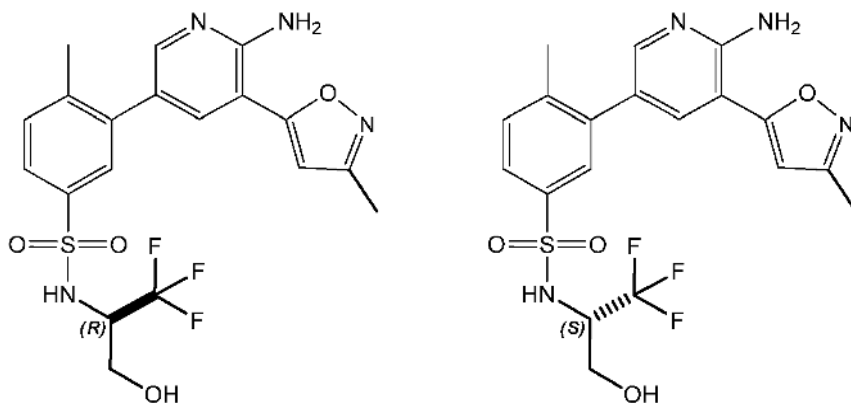
35 A una mezcla de 5-bromo-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)piridin-2-amina (Paso 2, 90 mg, 0,332 mmol) en DME (1,6 mL), se añadió *N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)bencenosulfonamida (Intermedio B2) (123 mg, 0,332 mmol), carbonato de sodio acuoso 2 M (498 µL, 0,996 mmol) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (11,65 mg, 0,017 mmol). La reacción se calentó en un microondas a 120 °C durante 1 hora. Se añadió más cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (35 mg, 0,051 mmol) y la reacción se calentó en un microondas durante 4 horas a 140 °C. La mezcla resultante se añadió a agua (50 mL) y el producto se extrajo en EtOAc (2 x 50 mL). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de magnesio que contenía Si-TMT para eliminar el Pd y se concentraron a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante un lavado con disgregación en MeOH al 5% en DCM para obtener 22 mg de un sólido amarillo.

LCMS: t_R = 0,94 min; MS m/z 434,5 [M+H]⁺; Método 2minpHbajov03

40 ¹H RMN (400MHz, d6-DMSO) δ 8,20 (1H, s), 7,91 (1H, s), 7,73 (2H, s), 7,69 (2H, s), 7,53 (1H, d), 7,45 (1H, t), 4,40 (1H, s), 2,78 (3H, s), 2,63 (2H, d), 2,37 (3H, s), 1,07 (6H, s).

45

Ejemplo 103a: (*R* o *S*)-3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-4-metil-*N*-(1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-il)bencenosulfonamida y **Ejemplo 103b:** (*R* o *S*)-3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-4-metil-*N*-(1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-il)bencenosulfonamida



5

y

A una solución agitada de 2-amino-3,3,3-trifluoropropan-1-ol.HCl (83 mg, 0,500 mmol) en DMA (1,25 mL), en atmósfera de nitrógeno, se añadió DIPEA (175 μ L, 0,999 mmol) y cloruro de 3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-4-metilbenceno-1-sulfonilo (Intermedio E3) (100 mg, 0,250 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 24 horas a TA, a continuación se añadió a agua (50 mL) y el producto se extrajo en EtOAc (50 mL). El extracto orgánico se lavó con salmuera y se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash automatizada, eluyendo con un gradiente de 0-10% de (NH₃ 2 M en MeOH) en DCM en una columna de Si de 12 g, introduciendo la muestra con DCM. El aceite resultante se sometió a sonicación en éter dietílico hasta que se formó un precipitado fino. Una parte del éter dietílico en exceso se separó del sólido por decantación y el sólido se secó al vacío. La separación quiral del racemato formado utilizando cromatografía de fluidos supercríticos (Chiralpak AS-H, 250 x 10 mm, 5 μ m, fase móvil: 40% de IPA + 0.1% de DEA / 60% de CO₂, flujo: 10 mL/min, detección: UV a 220 nm) proporcionó los enantiómeros individuales (Ejemplos 103a y 103b). Las fracciones recolectadas se analizaron mediante SFC analítica quiral (Chiralpak AS-H, 250 x 10 mm, 5 μ m, fase móvil: 40% de IPA + 0.1% de DEA / 60% de CO₂, flujo: 10 mL/min, detección: UV a 220 nm).

20

Ejemplo 103a: Primer pico eluido: (*R*)-3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-4-metil-*N*-(1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-il)bencenosulfonamida o (*S*)-3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-4-metil-*N*-(1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-il)bencenosulfonamida
SFC (Chiralpak AS-H, 250 x 10 mm, 5 μ m, fase móvil: 40% de IPA + 0.1% de DEA / 60% de CO₂, flujo: 10 mL/min, detección: UV a 220 nm): t_R 2,40 min
LCMS: t_R = 1,00 min; MS m/z 457,3 [M+H]⁺; 2minpHbajov03

25

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,46 (1H, s), 8,14 (1H, s), 7,89 (1H, m), 7,73 (1H, s), 7,71 (1H, s), 7,52 (1H, d), 6,89 (1H, s), 6,50 (2H, s), 5,04 (1H, t), 4,02 (1H, m), 3,50 (1H, t), 3,41 (1H, t), 2,37 (3H, s), 2,31 (3H, s).

30

Ejemplo 103b: Segundo pico eluido: (*R*)-3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-4-metil-*N*-(1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-il)bencenosulfonamida o (*S*)-3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-4-metil-*N*-(1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-il)bencenosulfonamida
SFC (Chiralpak AS-H, 250 x 10 mm, 5 μ m, fase móvil: 40% de IPA + 0.1% de DEA / 60% de CO₂, flujo: 10 mL/min, detección: UV a 220 nm): t_R 2,95 min
LCMS: t_R = 0,98 min; MS m/z 457,2 [M+H]⁺; 2minpHbajov03

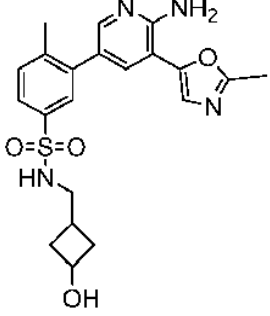
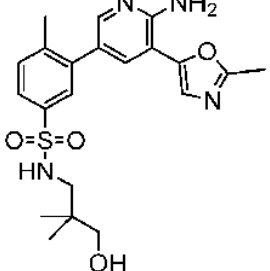
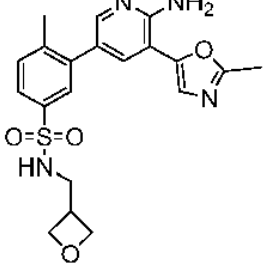
35

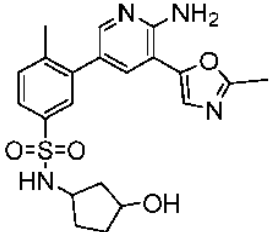
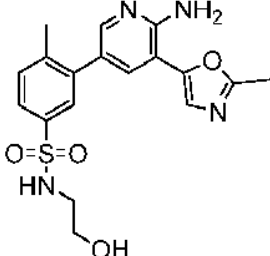
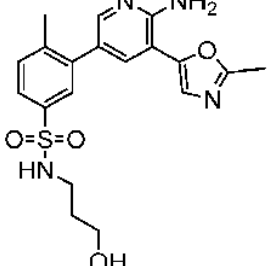
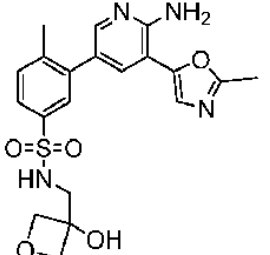
La ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) es la misma que para su enantiómero del Ejemplo 103a.

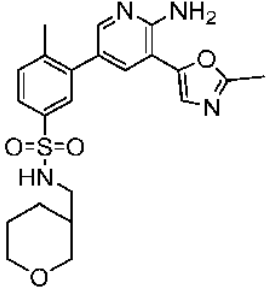
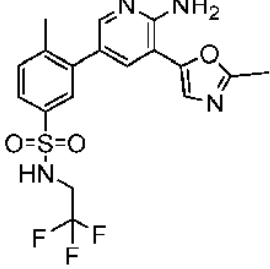
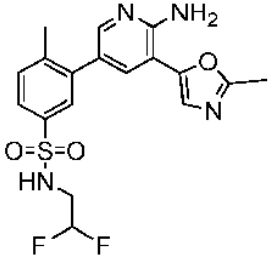
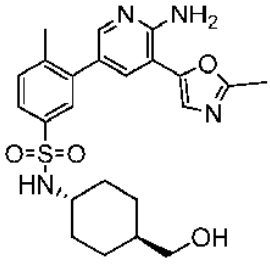
Los siguientes ejemplos 104.1 a 104.16 se prepararon por analogía al Ejemplo 19 partiendo de una amina adecuada que se puede adquirir de proveedores comerciales y cloruro de 3-(6-amino-5-(2-metiloxazol-5-il)piridin-3-il)-4-metilbenceno-1-sulfonilo (Intermedio E4).

40

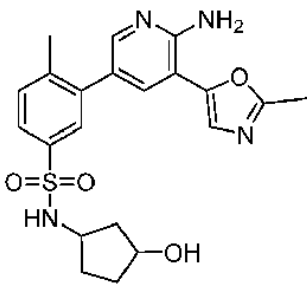
Los espectros de masas se registraron en un sistema de LCMS HPLC Agilent 1100/espectrómetro de masas Micromass ZMD utilizando ionización por nebulización y una columna Waters XBridge C18.

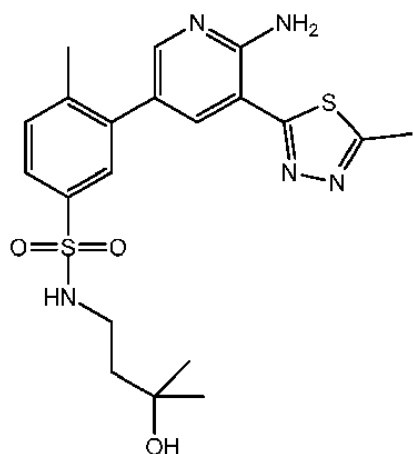
Ej. #	Estructura	Nombre	tr (min)	MS [M+H] ⁺
104.1	 <p>The structure shows a central pyridine ring with an amino group at position 6 and a 2-methyl-5-oxazolyl group at position 3. This pyridine ring is attached at its 3-position to a 4-methylphenyl ring. The phenyl ring has a sulfonamide group (-SO₂NH-) at the para position, which is further substituted with a methylcyclobutyl group.</p>	3-(6-amino-5-(2-metiloxazol-5-il)piridin-3-il)-N-((3-hidroxiciclobutil)metil)-4-metilbencenosulfonamid a	4,09	429,50
104.2	 <p>The structure is similar to 104.1, but the sulfonamide group is substituted with a 3-hydroxy-2,2-dimethylpropyl group.</p>	3-(6-amino-5-(2-metiloxazol-5-il)piridin-3-il)-N-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-4-metilbencenosulfonamid a	4,26	431,53
104.3	 <p>The structure is similar to 104.1, but the sulfonamide group is substituted with a 3-methyloxetanyl group.</p>	3-(6-amino-5-(2-metiloxazol-5-il)piridin-3-il)-4-metil-N-(oxetan-3-ilmetil)bencenosulfonamida	4,14	415,52

104.4		<p>(+/-)-<i>trans</i>-3-(6-amino-5-(2-metiloxazol-5-il)piridin-3-il)-<i>N</i>-(3-hidroxiciclopentil)-4-metilbencenosulfonamid a</p>	4,05	429,56
104.5		<p>3-(6-amino-5-(2-metiloxazol-5-il)piridin-3-il)-<i>N</i>-(2-hidroxietyl)-4-metilbencenosulfonamid a</p>	4,01	389,53
104.6		<p>3-(6-amino-5-(2-metiloxazol-5-il)piridin-3-il)-<i>N</i>-(3-hidroxiampil)-4-metilbencenosulfonamid a</p>	3,92	403,54
104.7		<p>3-(6-amino-5-(2-metiloxazol-5-il)piridin-3-il)-<i>N</i>-((3-hidroxioketan-3-il)metil)-4-metilbencenosulfonamid a</p>	4,03	431,55

104.8		3-(6-amino-5-(2-metiloxazol-5-il)piridin-3-il)-4-metil-N-((tetrahidro-2H-piran-3-il)metil)bencenosulfonamida	4,41	443,60
104.9		3-(6-amino-5-(2-metiloxazol-5-il)piridin-3-il)-4-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)bencenosulfonamida	4,57	427,53
104.10		3-(6-amino-5-(2-metiloxazol-5-il)piridin-3-il)-N-(2,2-difluoroetil)-4-metilbencenosulfonamida	4,28	409,53
104.11		3-(6-amino-5-(2-metiloxazol-5-il)piridin-3-il)-N-((1r,4r)-4-(hidroximetil)ciclohexil)-4-metilbencenosulfonamida	4,24	457,65

104.12		3-(6-amino-5-(2-metiloxazol-5-il)piridin-3-il)- <i>N</i> -(ciclopropilmetil)-4-metilbencenosulfonamid a	4,52	399,58
104.13		3-(6-amino-5-(2-metiloxazol-5-il)piridin-3-il)- <i>N</i> -((4-(hidroximetil)tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)-4-metilbencenosulfonamid a	4,13	473,65
104.14		3-(6-amino-5-(2-metiloxazol-5-il)piridin-3-il)- <i>N</i> -ciclopropil-4-metilbencenosulfonamid a	4,44	385,61
104.15		<i>rac</i> -3-(6-amino-5-(2-metiloxazol-5-il)piridin-3-il)- <i>N</i> -(2-hidroxiopropil)-4-metilbencenosulfonamid a	4,26	403,63

104.16		<p>(+/-)-<i>cis</i>-3-(6-amino-5-(2-metiloxazol-5-il)piridin-3-il)-<i>N</i>-(3-hidroxiciclopentil)-4-metilbencenosulfonamida</p>	4,09	429,54
--------	---	--	------	--------

Ejemplo 105:**3-(6-amino-5-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)piridin-3-il)-*N*-(3-hidroxi-3-metilbutil)-4-metilbencenosulfonamida**

5

El compuesto del título se preparó por analogía al Ejemplo 102, utilizando *N*-(3-hidroxi-3-metilbutil)-4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencenosulfonamida (Intermedio B3).

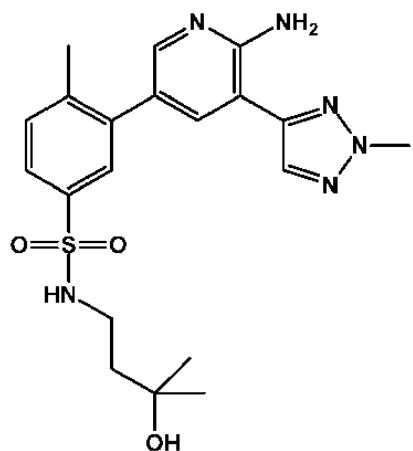
LCMS: $t_R = 0,97$ min; MS m/z 448,3 $[M+H]^+$; Método 2minpHbajov03

1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,19 (1H, d), 7,91 (1H, d), 7,73 (2H, s), 7,69 (1H, d), 7,65 (1H, s), 7,55 (1H, d), 7,41 (1H, s), 4,28 (1H, s), 2,84 (2H, s a), 2,78 (3H, s), 2,37 (3H, s), 1,51, (2H, t), 1,03 (6H, s).

10

Ejemplo 106:**3-(6-amino-5-(2-metil-2*H*-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)-*N*-(3-hidroxi-3-metilbutil)-4-metilbencenosulfonamida**

15



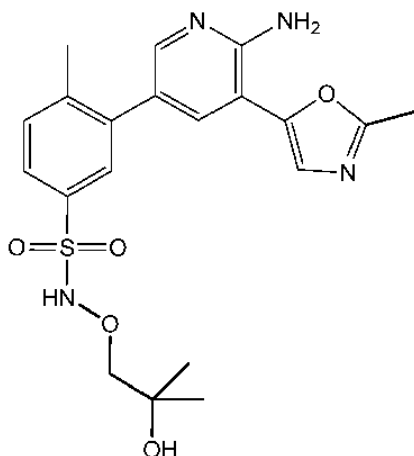
El compuesto del título se preparó por analogía al Ejemplo 4,4, utilizando *N*-(3-hidroxi-3-metilbutil)-4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencenosulfonamida (Intermedio B3).

LCMS: $t_R = 0,72$ min; MS m/z 431,7 $[M+H]^+$; Método 2minpHbajov01.

20

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,56 (2H, mult), 8,18 (2H, s a), 7,75 (1H, d), 7,72 (1H, s a), 7,60 (1H, d), 7,49 (1H, t), 4,29 (3H, s), 2,84 (2H, mult), 2,38 (3H, s), 1,52 (2H, mult), 1,03 (6H, s).

5 **Ejemplo 107:**
Clorhidrato de 3-(6-amino-5-(2-metiloxazol-5-il)piridin-3-il)-N-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-metilbencenosulfonamida

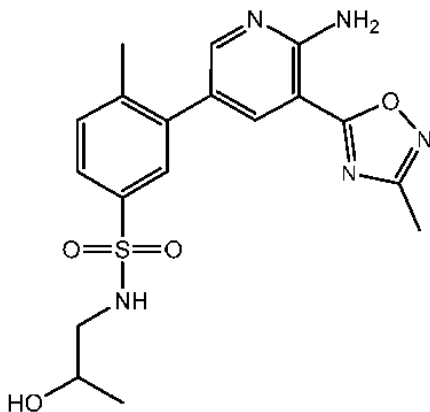


LCMS: *t_R* = 0,77 min; MS *m/z* 433,3 [M+H]⁺; 2minpHbajov01

10 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,46 (1H, s), 8,17 (1H, s), 8,12 (1H, s), 7,80 (1H, d), 7,74 (1H, s), 7,63 (2H, m), 3,72 (2H, s), 2,39 (3H, s), 1,05 (6H, s).

Un CH₃ se encuentra debajo del DMSO y el NH₂/NH₃ (sal) no se puede observar. Pico del agua ancho.

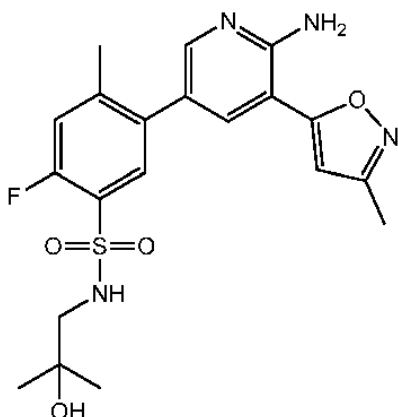
15 **Ejemplo 108:**
***rac*-3-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-N-(2-hidroxi-2-propil)-4-metilbencenosulfonamida**



20 A una solución agitada de 1-aminopropan-2-ol (20 mg, 0,266 mmol) y cloruro de 3-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-4-metilbenceno-1-sulfonilo (Intermedio E2) (50 mg, 0,125 mmol) en THF (1 mL), se añadió piridina (50 μL, 0,618 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 24 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con agua. La fase orgánica se recolectó y se secó haciéndola pasar a través de un separador de fases. La evaporación a presión reducida y la purificación mediante HPLC dirigida por la masa proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco.

LCMS: *t_R* 0,91 min; *m/z* 404,2 [M+H]⁺; Método: 2minpHbajov01

25 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,36 (1 H, d, J=2,5 Hz), 8,19 (1 H, d, J=2,5 Hz), 7,71-7,67 (2 H, m), 7,63-7,5 (4H, m), 4,68 (1 H, d, J=5 Hz), 3,61 (1 H, m), 2,72-2,59 (2 H, m), 2,47 (3 H, s), 2,38 (3 H, s), 1,01 (3 H, d).

Ejemplo 109:**5-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-2-fluoro-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida**

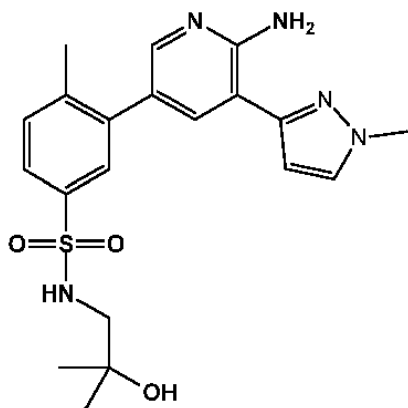
5

El compuesto del título se preparó por analogía al Ejemplo 85 utilizando 5-bromo-3-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-2-ilamina (Intermedio C5).

LCMS: t_R 2,86min; m/z 435,6 $[M+H]^+$. Método: 8minpHbajov01.

1H RMN (400MHz, DMSO- d_6) δ 8,13 (1H, s), 7,89 (1H, s), 7,67 (1H, s), 7,58 (1H, d), 7,43 (1H, d), 6,89 (1H, s), 6,49 (2H, s), 4,42 (1H, s), 2,80 (2H, m), 2,34 (3H, s), 2,30 (3H, s), 1,07 (6H, s)

10

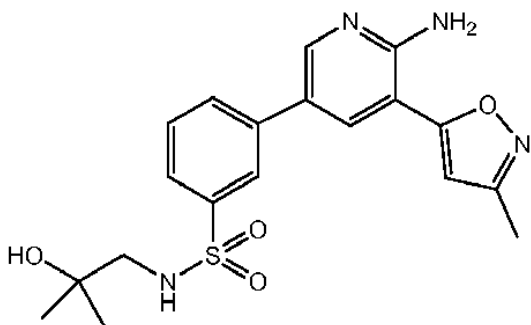
Ejemplo 110:**3-(6-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida**

15

LCMS: t_R 2,05min; m/z 416,6 $[M+H]^+$; Método 8minpHbajov01

1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,96 (1 H, s), 7,79-7,67 (3 H, m), 7,46-7,37 (2 H, m), 6,66 (2 H, s a.), 6,58 (1 H, m), 5,71 (1 H, t, $J=6,4$ Hz), 3,98 (3 H, s), 2,94 (2 H, d, $J=6,4$ Hz), 2,38 (3 H, s), 1,27 (6 H, s). Un protón no se observó - probablemente el OH enmascarado por un pico del agua.

20

Ejemplo 111:**3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)bencenosulfonamida**

25

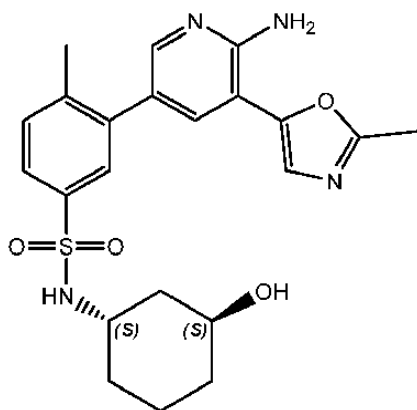
Una mezcla de bis(pinacolato)diboro (0,152 g, 0,600 mmol), 3-bromo-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)bencenosulfonamida (preparada por analogía al Intermedio A2, 0,154 g, 0,5 mmol), acetato de potasio (0,074 g, 0,750 mmol) y aducto PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂ (0,082 g, 0,100 mmol) se calentó en un microondas a 120 °C durante 1 h. La mezcla resultante se añadió a 5-bromo-3-(3-metiloxazol-5-il)piridin-2-ilamina (Intermedio C5, 63,5 mg, 0,250 mmol), carbonato de sodio ac. 2 M (0,375 mL, 0,750 mmol) y aducto PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂ (40,8 mg, 0,050 mmol) en DME (6 mL) para obtener una suspensión negra. La mezcla de reacción se desgasificó y se sometió a una atmósfera de nitrógeno, y se calentó hasta 120 °C durante 45 min en un microondas, a continuación se agitó con 0,6 g de Si-TMT durante 15 min. Se añadió sílice y se evaporaron los disolventes. El producto se purificó mediante cromatografía en columna flash utilizando una columna flash de sílice de 12 g eluyendo con un gradiente de 0-10% de MeOH/DCM. Las fracciones se combinaron y se concentraron. El sólido resultante se lavó disgregándolo en acetato de etilo y se filtró para obtener 3 lotes. Los 3 lotes se combinaron, se suspendieron en éter dietílico y se evaporaron para obtener el compuesto del título.

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,43 (1 H, d), 8,22 (1 H, d), 8,10 (1 H, m), 7,89 (1 H, d), 7,83 (1 H, d), 7,66 (1 H, t), 6,79 (1 H, s), 2,82 (2 H, s), 2,38 (3 H, s), 1,19 (6 H, s)

LC-MS: t_R 2,70 min; MS m/z 403,4 [M+H]⁺; 8minpHbajov01

Ejemplo 112:

3-(6-amino-5-(2-metiloxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((1*S*,3*S*)-3-hidroxiclohexil)-4-metilbencenosulfonamida

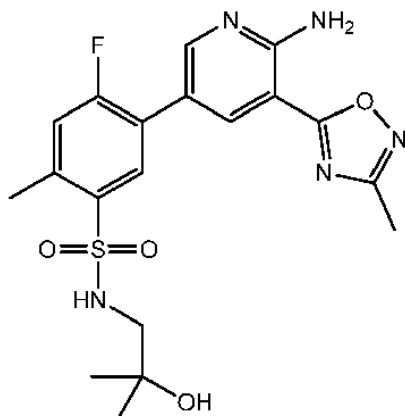


El compuesto del título se preparó por analogía al Ejemplo 19 partiendo de la amina adecuada (se puede preparar como se describe en Brocklehurst *et al.*, *Org. Proc. Res. Dev.*, 2011, 15, 294-300) y cloruro de 3-(6-amino-5-(2-metiloxazol-5-il)piridin-3-il)-4-metilbenceno-1-sulfonilo (Intermedio E4).

LCMS: t_R = 0,81 min; MS m/z 443,4 [M+H]⁺; Método: 2minpHbajov03

Ejemplo 113:

5-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-4-fluoro-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-2-metilbencenosulfonamida



Se preparó por analogía al Ejemplo 99 Paso 2 utilizando 5-bromo-3-[1,2,4]oxadiazol-5-ilpiridin-2-ilamina (Intermedio C3) y 5-bromo-4-fluoro-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-2-metilbencenosulfonamida (que se preparó a su vez por analogía al Intermedio A2 partiendo del cloruro de 5-bromo-4-fluoro-2-metilbenceno-1-sulfonilo).

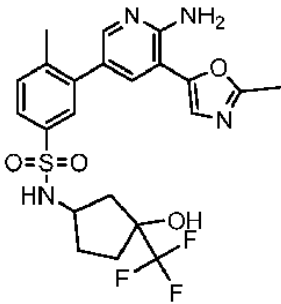
¹H RMN (400MHz, d₆-DMSO) δ 8,52 (1H, m), 8,35 (1H, m), 7,97 (1H, d), 7,68 (2H, s), 7,63 (1H, s), 7,43 (1H, d), 4,41 (1H, s), 2,76 (2H, s), 2,62 (3H, s), 2,47 (3H, s), 1,05 (6H, s).

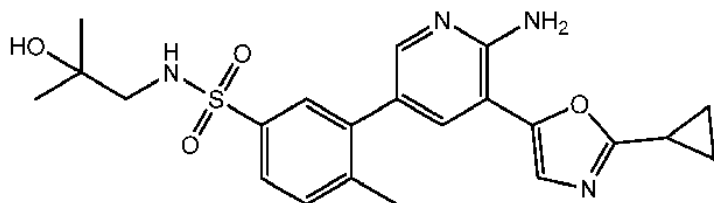
LCMS: t_R = 3,49min; MS m/z 436,4 [M+H]⁺; Método: 8minpHbajov01

Los siguientes ejemplos 114.1 a 114.4 se prepararon por analogía al Ejemplo 19 partiendo de una amina adecuada que se puede adquirir de proveedores comerciales y cloruro de 3-(6-amino-5-(2-metiloxazol-5-il)piridin-3-il)-4-metilbenceno-1-sulfonilo (Intermedio E4). Los datos de LCMS se obtuvieron utilizando el método 2minpHbajov03.

5

Ej. #	Estructura	Nombre	t _R (min)	MS [M+H] ⁺
114.1		3-(6-amino-5-(2-metiloxazol-5-il)piridin-3-il)- <i>N</i> -((1-hidroxiciclopropil)metil)-4-metilbencenosulfonamida	0,80	415,3
114.2		3-(6-amino-5-(2-metiloxazol-5-il)piridin-3-il)-4-metil- <i>N</i> -(1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-il)bencenosulfonamida	0,87	457,4
114.3		3-(6-amino-5-(2-metiloxazol-5-il)piridin-3-il)- <i>N</i> -((4-hidroxitetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)-4-metilbencenosulfonamida	0,78	459,4

114.4		3-(6-amino-5-(2-metiloxazol-5-il)piridin-3-il)-N-(3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclopentil)-4-metilbencenosulfonamida	0,99	497,4
-------	---	--	------	-------

Ejemplo 115**3-(6-Amino-5-(2-ciclopropiloxazol-5-il)piridin-3-il)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida**

5

10

15

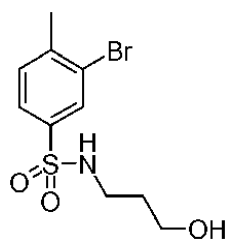
Se añadió 5-bromo-3-(2-ciclopropiloxazol-5-il)piridin-2-amina (Intermedio F, 100 mg, 0,357 mmol), acetato de potasio (52,6 mg, 0,535 mmol), carbonato de sodio 2 M (0,535 mL, 1,071 mmol) y aducto PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂ (14,58 mg, 0,018 mmol) a DME (4 mL) para obtener una solución de color marrón/naranja. La mezcla de reacción se calentó en un microondas en atmósfera de nitrógeno a 120 °C durante 45 min. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (20 mL) y agua (20 mL). La fase orgánica se lavó con NaHCO₃ (20 mL). La fase orgánica se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró. El producto se disolvió en DCM (10 mL) y se trató con una resina de Si-TMT (sílice con 2,4,6-trimercaptotriazina, 1 g de resina suelta), se filtró y se concentró a presión reducida. El producto se purificó mediante cromatografía en columna flash de sílice eluyendo con un gradiente de 50-100% de EtOAc/hexano. Las fracciones se combinaron y se concentraron para proporcionar un aceite amarillo.

¹H RMN (400MHz), CDCl₃ δ 8,05 (1H, s), 7,78 (1H, d), 7,73 (1H, s), 7,69 (1H, s), 7,45 (1H, d), 7,24 (1H, s), 5,32 (2H, s), 5,17 (1H, m), 2,94 (2H, d), 2,39 (3H, s), 2,16 (1H, m), 2,5-1,5 (1H, ancho intercambiable), 1,28 (6H, s), 1,15 (4H, m).

LC-MS: t_r 2,63 min; MS m/z 443/444/445 {M+H}⁺; Método 8minpHbajov01

20

Preparación de los intermedios:

Bromuros (A)**Intermedio A1****3-Bromo-N-(3-hidroxi-3-propil)-4-metilbencenosulfonamida**

25

A una solución agitada de cloruro de 3-bromo-4-metilbenceno-1-sulfonilo (2 g, 7,42 mmol) en THF (37 mL) en atmósfera de N₂, se añadió 3-amino-1-propanol (0,568 mL, 7,42 mmol) y DIPEA (1,56 mL, 8,9 mmol) y la mezcla resultante se agitó a TA durante 24 horas. Se eliminó el disolvente a presión reducida y el material crudo se añadió a HCl 0,1 M (100 mL). La mezcla se extrajo con EtOAc (150 mL) y el extracto orgánico se lavó con Na₂CO₃ sat. (60 mL) y salmuera, se secó con MgSO₄ y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título;

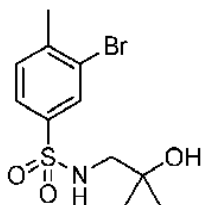
30

LCMS: t_R 0,89 min; MS m/z 310,1 [M+H]⁺; Método 2minLC_v003

Intermedio A2

3-Bromo-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida

5



10

A una solución agitada de 1-amino-2-metilpropan-2-ol (17,86 g, 200 mmol) en THF (500 mL), se añadió DIPEA (42,0 mL, 240 mmol) seguida de cloruro de 3-bromo-4-metilbenceno-1-sulfonilo (54 g, 200 mmol). La reacción fue exotérmica y la temperatura subió hasta 45 °C después de la adición del cloruro de sulfonilo. La reacción volvió a 20 °C después de 10 min. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min más a TA, a continuación se eliminó el disolvente a presión reducida. El producto crudo se diluyó en EtOAc y se lavó con HCl 0,1 M, NaHCO₃ sat. y salmuera, se secó con MgSO₄ y se concentró a sequedad. El sólido resultante se colocó en un horno de vacío durante toda la noche para obtener 61,31 g de un sólido amarillo;

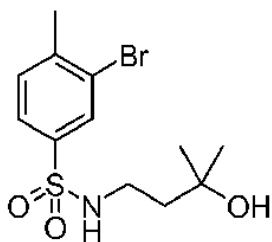
15

LCMS: t_R 0,99 min; MS m/z 322,3 [M-H]⁻; Método 2minpHbajov01

Intermedio A3

3-Bromo-N-(3-hidroxi-3-metilbutil)-4-metilbencenosulfonamida

20



25

A una solución agitada de cloruro de 3-bromo-4-metilbenceno-1-sulfonilo (100 g, 371 mmol) en THF (500 mL) en atmósfera de nitrógeno, se añadió 4-amino-2-metilbutan-2-ol (38,3 g, 371 mmol) en THF (50 mL) y DIPEA (78 mL, 445 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche, a continuación se concentró a presión reducida y se repartió entre acetato de etilo (500 mL) y HCl 0,1 M (450 mL). La fase orgánica se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener un aceite amarillo. El aceite solidificó al enfriarse. Se añadió DCM (100 mL) y a continuación se formó un precipitado espeso. Este precipitado se filtró y se lavó con DCM y éter dietílico para proporcionar una masa húmeda retenida sobre el filtro blanca, la cual se secó en un horno de vacío para obtener 90,18 gramos del compuesto del título;

30

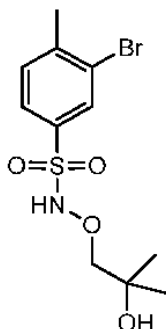
LCMS: t_R 0,97min; MS m/z 334,1 y 336,0 [M-H]⁻, isótopos de Br; Método: 2minpHbajo

El filtrado se concentró a presión reducida y se trató con éter dietílico. El precipitado se filtró y se lavó con éter dietílico. El sólido blanco resultante se secó en un horno de vacío a 40 °C para obtener 11 g más del compuesto del título.

Intermedio A4

3-Bromo-N-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-metilbencenosulfonamida

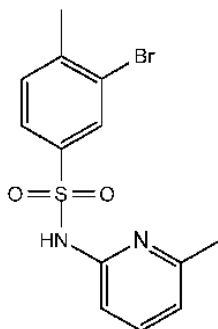
35



A una solución de 1-(aminoxil)-2-metilpropan-2-ol (2 g, 19,02 mmol) en THF (50 mL) a 0 °C en atmósfera de N₂, se añadió piridina (1,692 mL, 20,93 mmol). Se añadió a esta mezcla gota a gota una solución de cloruro de 3-bromo-4-metilbenceno-1-sulfonilo (5,13 g, 19,02 mmol) en THF (50,0 mL). La mezcla se agitó a 0 °C durante 4 h y a continuación se dejó calentar hasta TA durante toda la noche. Se eliminó el disolvente al vacío y el residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con NaHCO₃ ac. saturado seguido de HCl 0,1 M y a continuación salmuera. El extracto orgánico se secó con MgSO₄ y se eliminó el disolvente a presión reducida para obtener el compuesto del título;
 LCMS: t_R 1,09 min; MS m/z 338,3 [M+H]⁺; Método 2minpHbajov01.
¹HRMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,53 (1H, s), 7,98 (1H, d), 7,75 (1H, dd), 7,65 (1H, d), 3,70 (2H, s), 2,45 (3H, s), 1,05 (6H, s).

Intermedio A6

3-Bromo-4-metil-N-(6-metilpiridin-2-il)bencenosulfonamida

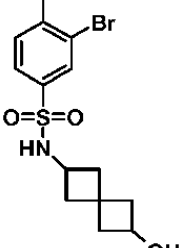
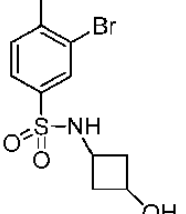


Una solución de cloruro de 3-bromo-4-metilbenceno-1-sulfonilo (10 g, 37,1 mmol) y 6-metilpiridin-2-amina (4,01 g, 37,1 mmol) en piridina (100 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se disolvió en acetato de etilo, se lavó con Na₂CO₃ y salmuera, la fase orgánica se separó, se secó con MgSO₄, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida para proporcionar un sólido marrón. El sólido se lavó disgregándolo en acetato de etilo y la suspensión resultante se sometió a sonicación durante 5 min. El sólido blanquecino se separó por filtración y se repitió el proceso. El producto deseado se aisló como un sólido blanquecino (9,35 g);
¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆) δ ~13,3 (<1H, ancho), 7,98 (1H, ancho), 7,73 (1H, d), 7,66 (1H, dd), 7,49 (1H, d), 7,03 (1H, ancho), 6,67 (1H, ancho), 2,37 (3H, s), 2,32 (3H, s).

Los compuestos de los siguientes intermedios tabulados se prepararon de forma análoga a los intermedios anteriores a partir de los compuestos de partida adecuados:

Tabla A

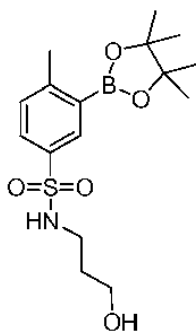
Int.	Estructura	Nombre	[M+H] ⁺ /RMN
A5		<i>trans</i> -3-Bromo-N-(4-hidroxiciclohexil)-4-metilbencenosulfonamida	LCMS: t _R 1,01 min; MS m/z 348,1 [M+H] ⁺ ; 2minLC_v003
A7		3-Bromo-4-metil-N-(3-metiloxetan-3-ilmetil)bencenosulfonamida	LCMS: t _R 1,10 min; MS m/z 336,1 [M+H] ⁺ ; Método 2minpHbajov01

A8		3-Bromo- <i>N</i> -(6-hidroxiespiro[3.3]hept-2-il)-4-metilbencenosulfonamida	LCMS: t _R 1,01 min; MS m/z 360,3 [M+H] ⁺ ; Método 2minpHbajov01
A9		3-Bromo- <i>N</i> -(3-hidroxiciclobutil)-4-metilbencenosulfonamida	LCMS: t _R 0,93, 0,95 min; MS m/z 320,2 [M+H] ⁺ ; 2minpHbajov01

Ésteres borónicos (B)

Intermedio B1

***N*-(3-Hidroxipropil)-4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencenosulfonamida**



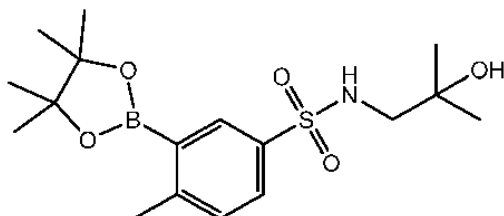
5

Una mezcla que comprendía 3-bromo-*N*-(3-hidroxipropil)-4-metilbencenosulfonamida (Intermedio A1) (2,25 g, 7,30 mmol), KOAc (1,075 g, 10,95 mmol), aducto PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂ (0,298 g, 0,365 mmol) y bis(pinacolato)diboro (2,039 g, 8,03 mmol) en DME (36,5 mL) en atmósfera de N₂ se agitó a 90 °C durante 5 horas. La mezcla resultante se añadió a agua (100 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 100 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con MgSO₄ y se concentraron a presión reducida. La purificación mediante cromatografía en sílice eluyendo con un gradiente de 0-100% de EtOAc en isohexano proporcionó el compuesto del título; LCMS: t_R 1,03 min; MS m/z 356,5 [M+H]⁺; 2minLC_v003

10

Intermedio B2:

***N*-(2-Hidroxil-2-metilpropil)-4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencenosulfonamida**



20

En un matraz de 1000 mL, se añadió 3-bromo-*N*-(2-hidroxil-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida (Intermedio A2) (85 g, 264 mmol), bis(pinacolato)diboro (73,7 g, 290 mmol), acetato de potasio (38,8 g, 396 mmol) y aducto PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂ (10,77 g, 13,19 mmol) en DME (400 mL) para obtener una suspensión amarilla. La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 6 horas y a continuación a TA durante toda la noche. La mezcla resultante se filtró a través de Celite® (material para filtración) y el filtrado se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera, la fase orgánica se separó, se secó con MgSO₄, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de tipo ISCO, eluyendo con un gradiente de un 0% a un 80% de isohexano:EtOAc en un cartucho de sílice

25

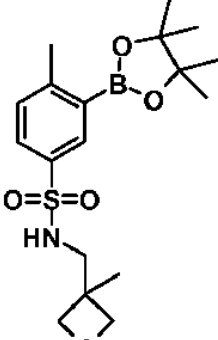
de 1,5 kg (introducción de la muestra en seco). Las fracciones del producto se combinaron y se eliminó el disolvente a presión reducida para proporcionar un aceite de color marrón claro. El aceite se diluyó con isohexano y se formó un precipitado blanco. La suspensión se sometió a sonicación durante 2 h y se filtró para proporcionar un sólido blanco. El sólido se secó en un horno de vacío a 40 °C durante 1 h para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino;

LCMS: $t_R = 1,20$ min; MS m/z 370,3 [M+H]⁺; Método 2minpHbajov01

Los compuestos de los siguientes intermedios tabulados se prepararon de forma análoga al Intermedio B1 a partir de los compuestos de partida adecuados:

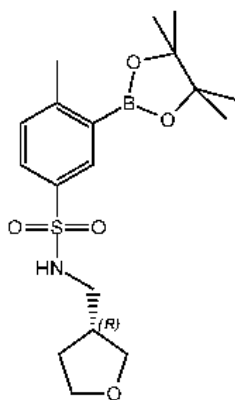
Tabla B

Int.	Estructura	Nombre	[M+H] ⁺ /RMN
B3		<i>N</i> -(3-Hidroxi-3-metilbutil)-4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzenosulfonamida	LCMS: t_R 1,10 min; MS m/z 384,5 [M+H] ⁺ ; Método 2minLC_v003
B4		<i>N</i> -(2-Hidroxi-2-metilpropoxi)-4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)benzenosulfonamida	LCMS: t_R 1,24 min; MS m/z 386,5 [M+H] ⁺ ; Método 2minpHbajov01
B5		<i>trans-N</i> -(4-Hidroxiciclohexil)-4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzenosulfonamida	LCMS: t_R 1,14 min; MS m/z 396,3 [M+H] ⁺ ; Método 2minLC_v003
B6		4-Metil-<i>N</i>-(6-metilpiridin-2-il)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzenosulfonamida	LCMS: t_R 1,09 min MS m/z 396,3 [M+H] ⁺ ; Método 2minpHbajo

B7		4-Metil- <i>N</i> -(3-metiloxetan-3-ilmetil)-3-(4,4,5,5)tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)benzenosulfonamida	LCMS: t_R 1,22 min MS m/z 382,6 [M+H] ⁺ ; Método 2minLC_v003
----	---	--	---

Intermedio B8

(*R*)-4-Metil-*N*-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzenosulfonamida



5 **Paso 1:** (*R*)-3-Bromo-4-metil-*N*-((tetrahidrofuran-3-il)metil)benzenosulfonamida

Una solución de clorhidrato de (*R*)-(tetrahidrofuran-3-il)metanamina (2,72 g, 19,77 mmol) en DMA (60 mL) se enfrió en un baño de hielo en atmósfera de nitrógeno y se trató con DIPEA (6,90 mL, 39,5 mmol). Se añadió a esta mezcla gota a gota una solución de cloruro de 3-bromo-4-metilbenzo-1-sulfonilo (4,8 g, 17,79 mmol) en DMA (50 mL) utilizando un embudo de adición. Se dejó que la mezcla resultante se calentara hasta TA durante toda la noche y a continuación se repartió entre EtOAc y agua. La porción orgánica se separó, se lavó con HCl 1 M y NaHCO₃sat., se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título; LCMS; t_R 1,09 min; MS m/z 334,0 [M+H]⁺ Método 2minpHbajov01

15 **Paso 2:** (*R*)-4-Metil-*N*-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzenosulfonamida

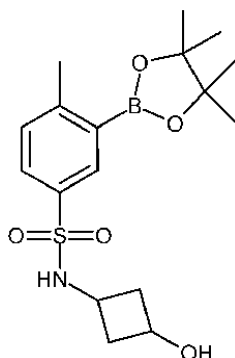
El compuesto del título se preparó a partir de (*R*)-3-bromo-4-metil-*N*-((tetrahidrofuran-3-il)metil)benzenosulfonamida (paso 1) de forma análoga al Intermedio B1;

LCMS; t_R 1,24, 85%, MS m/z 382,3 [M+H]⁺ Método 2minpHbajov01

20

Intermedio B9

***N*-(3-Hidroxiciclobutil)-4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzenosulfonamida**



Paso 1: 3-Aminociclobutanol

5 A una solución agitada enfriada (0 °C) de 3-oxociclobutilcarbamato de *tert*-butilo (1 g, 5,40 mmol) en EtOH (27,0 mL), en atmósfera de N₂, se añadió NaBH₄ (0,204 g, 5,40 mmol) en porciones. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min y a continuación se dejó calentar hasta temperatura ambiente. Después de 3 horas, la reacción se desactivó añadiendo agua (100 mL) gota a gota y el producto se extrajo en EtOAc (2 x 100 mL). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron con MgSO₄ y se concentraron a presión reducida. Se añadió HCl 2,0 M en MeOH (27,0 mL, 54,0 mmol) a la mezcla resultante. La solución se agitó durante 3 h a temperatura ambiente y la mezcla se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como una mezcla de estereoisómeros, la cual se utilizó como crudo directamente en el siguiente paso.

Paso 2: 3-Bromo-*N*-(3-hidroxiciclobutil)-4-metilbencenosulfonamida

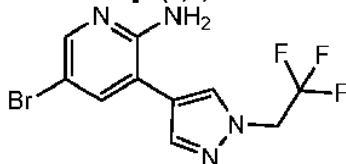
15 A una solución agitada de 3-aminociclobutanol (480 mg, 3,88 mmol) en DMF (24,300 mL), en atmósfera de N₂, se añadió cloruro de 3-bromo-4-metilbenceno-1-sulfonilo (1047 mg, 3,88 mmol) y DIPEA (1,492 mL, 8,55 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a presión reducida, se añadió a HCl 0,1 M (150 mL) y el producto se extrajo en EtOAc (200 mL). El extracto orgánico se lavó con Na₂CO₃ sat. (150 mL) y salmuera, se secó con MgSO₄ y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como una mezcla de estereoisómeros;

20 LCMS: t_R 0,93, 0,95 min; MS m/z 320,2 [M+H]⁺; Método 2minpHbajov01

Paso 3: *N*-(3-Hidroxiciclobutil)-4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencenosulfonamida

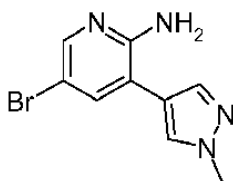
25 Una mezcla agitada de 3-bromo-*N*-(3-hidroxiciclobutil)-4-metilbencenosulfonamida (1,2 g, 3,75 mmol), KOAc (0,552 g, 5,62 mmol), aducto PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂ (0,153 g, 0,187 mmol) y 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (1,047 g, 4,12 mmol) en DME (18,74 mL), en atmósfera de N₂, se calentó a 90 °C durante 16 horas. La mezcla se añadió a agua (100 mL) y el producto se extrajo en EtOAc (100 mL). El extracto orgánico se lavó con salmuera y se secó con MgSO₄. Los sólidos se eliminaron mediante filtración, se lavaron con EtOAc y el filtrado se concentró a presión reducida.

30 El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash, eluyendo con un gradiente de 0-100% de EtOAc en hexano en una columna de Si de 40 g, para obtener el compuesto del título como una mezcla de estereoisómeros; LCMS: t_R = 1,13 min; MS m/z 368,2 [M+H]⁺; Método 2minpHbajov01

Intermedio C1**5-Bromo-3-[1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-pirazol-4-il]piridin-2-ilamina**

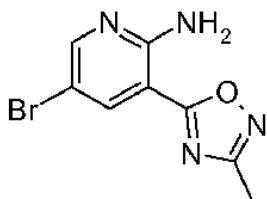
35 Se añadió carbonato de sodio (2,76 mL de una solución 2 M, 5,52 mmol) a una mezcla de 5-bromo-3-yodopiridin-2-amina (0,55 g, 1,84 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-pirazol (0,61 g, 2,21 mmol) (Intermedio D1) y Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,065 g, 0,092 mmol) en tolueno (7 mL) y etanol (3,5 mL). La mezcla se calentó a 90 °C. Después de 3 h, la reacción se completó según LCMS. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con salmuera.

40 El extracto orgánico se secó con MgSO₄ y el producto crudo se absorbió sobre sílice. La cromatografía en sílice, eluyendo con EtOAc, proporcionó el producto como un sólido gris (0,36 g, 58 %); LCMS: t_R 1,00 min; MS m/z 321,3 [M+H]⁺; Método 2minLC_v003
¹H RMN (400MHz, CDCl₃) 8,15 (1H, s a), 7,82 (1H, s), 7,78 (1H, s), 7,55 (1H, s), 4,7 (2H, m)

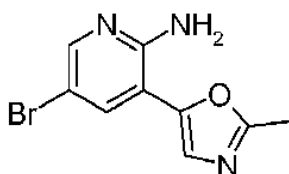
Intermedio C2**5-Bromo-3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)piridin-2-amina**

45 El compuesto del título se preparó a partir de 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol y 5-bromo-3-yodopiridin-2-amina en condiciones análogas a las del Intermedio C1.

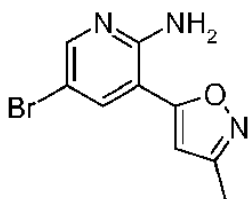
50 ¹H RMN (400MHz, MeOH-d₄) δ 7,93 (1H, d), 7,92 (1H, s), 7,74 (1H, s), 7,64 (1H, d), 3,97 (3H, s).

Intermedio C3**5-Bromo-3-[1,2,4]oxadiazol-5-il-piridin-2-ilamina**

- 5 A una solución agitada del ácido 2-amino-5-bromonicotínico (1 g, 4,61 mmol) en THF (24 mL), en atmósfera de N₂, se añadió la oxima de la acetamida (0,410 g, 5,53 mmol) y DIPEA (1,610 mL, 9,22 mmol) seguida de HATU. La reacción se agitó durante 24 horas a TA. Se añadieron 0,5 eq más de HATU y se continuó la reacción durante toda la noche. La mezcla de reacción se añadió a agua (100 mL) y el producto se extrajo en EtOAc (2 x 100 mL). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron con MgSO₄ y se concentraron a sequedad. El residuo se añadió a tolueno (50 mL) y se calentó hasta 90 °C durante toda la noche. La mezcla de reacción se concentró y se añadió a agua (100 mL). El producto se extrajo en EtOAc (2 x 100 mL). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron con MgSO₄ y se concentraron a sequedad. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash, eluyendo con un gradiente modificado de 0-10% de (NH₃ 2 M en MeOH) en DCM en una columna de Si de 40 g, introduciendo la muestra en seco para obtener 500 mg de un sólido de color amarillo pálido;
- 15 LCMS: t_R 0,97 min; MS m/z 256,6 [M+H]⁺; Método 2minpHbajo

Intermedio C4**5-Bromo-3-(2-metiloxazol-5-il)piridin-2-ilamina**

- 20 En un matraz Kolben de 100 mL, dotado de termómetro y agitador mecánico y purgado con nitrógeno, se introdujo 5-bromo-3-yodopiridin-2-amina (5,0 g, 16,73 mmol), 2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)oxazol (se puede adquirir de proveedores comerciales, Boropharm) (3,50 g, 16,73 mmol) y PdCl₂(dtbpf) (0,273 g, 0,418 mmol). Los sólidos se suspendieron en parte en una solución de succinato de DL-α-tocoferol y metoxipoli-etilenglicol (al 2% p en H₂O, 35 mL). El contenido se agitó enérgicamente durante 15 min para obtener una suspensión de partículas finas y a esta se le añadió trietilamina (9,33 mL, 66,9 mmol) gota a gota durante 10 min. Se dejó agitar la mezcla de reacción durante toda la noche a temperatura ambiente y a continuación se calentó hasta 30 °C en un baño de aceite durante 4 horas y se agitó durante 3 horas más. Se añadió más 2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)oxazol (150 mg) y se dejó agitar la mezcla durante toda la noche. Se añadió más 2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)oxazol (250 mg) y la mezcla de reacción se calentó hasta 30 °C durante toda la noche. Después de enfriar hasta 20 °C, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (150 mL) y agua (100 mL). La fase orgánica de color marrón oscuro se extrajo y la fase acuosa se lavó con más EtOAc/5 % de MeOH (100 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera sat., se secaron con MgSO₄, se filtraron con succión y se concentraron a presión reducida para obtener un sólido crudo de color marrón oscuro. El producto crudo se disolvió en DCM (1% de MeOH) y se introdujo directamente en una columna de sílice de 220 g, equilibrada con isohexano / EtOAc (30%). El producto se eluyó utilizando 30-100% de EtOAc en isohexano. Las fracciones del producto se combinaron y se concentraron a presión reducida para obtener el compuesto título como un sólido de color amarillo pálido, que se secó durante el fin de semana.
- 35 LCMS: t_R = 0,94 min; MS m/z 254,3 [M+H]⁺; Método: 2minpHbajov03

Intermedio C5**5-Bromo-3-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-2-ilamina**

40

Paso 1: 4-(2-Amino-5-bromopiridin-3-il)but-3-in-2-ol

Se disolvió 5-bromo-3-yodopiridin-2-amina (60 g, 201 mmol) en 2-MeTHF (700 mL) con trietilamina (280 mL, 2007 mmol) para obtener una solución naranja. La solución se purgó con nitrógeno antes de añadir cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (7,04 g, 10,04 mmol) seguido de yoduro de cobre (I) (3,82 g, 20,07 mmol). Después de agitar unos minutos, se añadió but-3-in-2-ol (17,31 mL, 221 mmol) en 2-MeTHF. Se dejó agitar la reacción durante 90 minutos y a continuación se filtró a través de Celite® (material para filtración). El Celite® se lavó con 2-MeTHF (500 mL), a continuación se suspendió en EtOAc (500 mL), se agitó durante 15 minutos y se filtró. El sólido se lavó con EtOAc hasta que el disolvente quedó incoloro (~500 mL) y todos los filtrados se combinaron y se concentraron a presión reducida, para dejar un aceite de color marrón oscuro viscoso, el cual solidificó durante la noche. Al intentar disolverlo en DCM (250 mL), quedó mucho material no disuelto; la adición de MeOH (50 mL) y EtOAc (100 mL) dejó un precipitado finamente dividido. El DCM se eliminó a presión reducida y la suspensión se diluyó con 250 mL más de EtOAc antes de filtrar para eliminar el sólido. Se añadió sílice (200 mL) a la solución de color marrón oscuro y se eliminó el disolvente a presión reducida. El sólido resultante de flujo libre se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, 1500 g / elución en gradiente: EtOAc/hexanos). Las fracciones del producto se combinaron y se concentraron para obtener el compuesto del título como un sólido de color rojo/naranja;

LC-MS: t_R = 2,59 minutos; MS m/z 241,3/243,3 patrón de isótopo de Br [M+H]⁺ Método: 8minpHbajov01

Paso 2: 4-(2-Amino-5-bromopiridin-3-il)but-3-in-2-ona

Una solución de 4-(2-amino-5-bromopiridin-3-il)but-3-in-2-ol (paso 1) (40,0 g, 166 mmol) en DCM (1 L) se agitó enérgicamente y se añadió dióxido de manganeso (144 g, 1659 mmol) en una porción. Se añadió más DCM (250 mL) y la suspensión oscura resultante se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche, a continuación se filtró a través de un papel de filtro Whatman de grado 2 (x 2). El sólido retenido se lavó con DCM (250 mL) y se filtró; el filtrado del lavado y los filtrados de la reacción se combinaron y se concentraron a presión reducida, para obtener el compuesto del título como un sólido de color marrón oscuro;

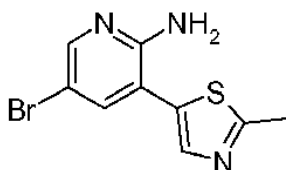
LC-MS: t_R = 1,03 minutos; MS m/z 239,0 / 241,0 [M+H]⁺ patrón de isótopo de Br; Método 2minpHbajov03

Paso 3 5-Bromo-3-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-2-ilamina

Referencia de la bibliografía: *Synlett*, 2010, N.º 5, págs. 0777-0781.

Se combinó 4-(2-amino-5-bromopiridin-3-il)but-3-in-2-ona (Paso 2) (36,5 g, 153 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (11,67 g, 168 mmol) en MeOH (750 mL) con agitación, para obtener una solución de color marrón/naranja oscuro. Se añadió NaHCO₃ (1 M; acuoso) (153 mL, 153 mmol) en una porción y se dejó agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante toda la noche, a continuación se vertió lentamente sobre 2,5 L de agua con agitación vigorosa. Después de 30 minutos, la mezcla se filtró y se evaporó a presión reducida. El sólido marrón resultante (28,5 g) se disolvió en ácido acético (500 mL) con agitación. Se añadió HCl 1 M (150 mL, 150 mmol) y la solución de color marrón oscuro se agitó con calentamiento a 70 °C (temperatura externa) durante toda la noche. Se dejó que la reacción se enfriara hasta temperatura ambiente, a continuación se diluyó vertiéndola sobre una mezcla con agitación enérgica de agua (2 L) y DCM (2 L). Se siguió agitando enérgicamente mientras se ajustaba el pH hasta ~6 mediante la adición lenta de NaOH (ac) 5 M y a continuación hasta pH~8 mediante la adición lenta y cuidadosa de bicarbonato de sodio sólido (120 g). La mezcla se filtró a través de Celite® (material para filtración) y a continuación se separó. La fase acuosa se extrajo adicionalmente con 2 x 1 L de DCM. Los componentes orgánicos combinados se hicieron pasar a través de un separador de fases y se concentraron a presión reducida para obtener un sólido marrón. El sólido marrón se disolvió en DCM (500 mL) y se absorbió sobre sílice (60 g) concentrando a presión reducida hasta sequedad. El material se purificó mediante cromatografía en columna (sílice 750 g / 30% de EtOAc en hexanos). Las fracciones del producto se combinaron y se concentraron a presión reducida, a continuación se recrystalizaron en hexano:acetato de etilo (4:1 v/v) para obtener el compuesto del título como un sólido de color amarillo intenso;

¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆) 8,17 (1H, d), 8,02 (1H, d), 6,90 (1H, s), 6,51 (2H, s a), 2,30 (3H, s).

Intermedio C6**5-Bromo-3-(2-metil-tiazol-5-il)piridin-2-ilamina**

Una mezcla de Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,12 g, 0,171 mmol), 2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)tiazol (0,78 g, 3,46 mmol) y 5-bromo-3-yodopiridin-2-amina (1 g, 3,35 mmol) en una solución acuosa de carbonato de sodio 2 M (5 mL, 10,00 mmol), tolueno (13,00 mL) y etanol (6,5 mL) se calentó hasta 70 °C durante toda la noche. La reacción se diluyó con agua y DCM, las fases se separaron (separador de fases) y se eliminaron los disolventes orgánicos a presión reducida. El

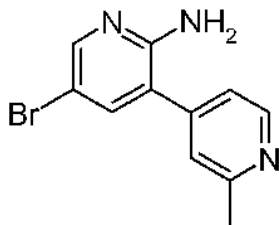
producto se purificó mediante cromatografía en columna flash (ISCO, 80 g de sílice, 0-10% de metanol en TBME) para obtener 230 mg de un sólido de color marrón pálido.

LCMS: t_R 0,84 min; MS m/z 270,1 y 272,1 $[M+H]^+$, isótopos de Br; Método 2minpHbajov01.

Intermedio C7

5-Bromo-2'-metil-[3,4']bipiridinil-2-ilamina

5

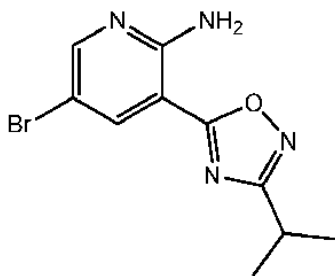


El compuesto del título se preparó a partir de 2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina y 5-bromo-3-yodopiridin-2-amina en condiciones análogas a las del Intermedio C6.

10 LCMS: t_R 0,52 min; MS m/z 264 y 266,1 $[M+H]^+$, isótopos de Br; Método 2minpHbajo.

Intermedio C8

5-Bromo-3-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-2-amina

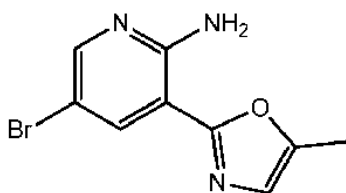


15 El compuesto del título se preparó de forma análoga al Intermedio C3 a partir del ácido 2-amino-5-bromonicotínico y (Z)-N'-hidroxisobutirimidamida;

LCMS: t_R 1,28 min; MS m/z 283,4 $[M+H]^+$; Método 2minpHbajo

Intermedio C9

5-Bromo-3-(5-metiloxazol-2-il)piridin-2-amina



20

Paso 1: 2-Amino-5-bromo-N-(prop-2-in-1-il)nicotinamida

25 A una solución agitada del ácido 2-amino-5-bromonicotínico (1 g, 4,61 mmol) en THF (23,0 mL), en atmósfera de N_2 , se añadió HATU (3,15 g, 8,29 mmol) y DIPEA (1,610 mL, 9,22 mmol) seguida de prop-2-in-1-amina (0,354 mL, 5,53 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 24 horas. La mezcla resultante se añadió a agua (100 mL) y el producto se extrajo en EtOAc (100 mL). La porción orgánica se lavó con salmuera, se secó con $MgSO_4$ y se concentró a sequedad. Se añadió DCM (~15 mL) al residuo crudo y la mezcla se sometió a sonicación. El sólido resultante se filtró, se lavó con DCM y se secó para proporcionar el compuesto del título;

30 LCMS: t_R 0,75 min; MS m/z 256,3 $[M+H]^+$; Método 2minpHbajo

Paso 2: 5-Bromo-3-(5-metiloxazol-2-il)piridin-2-amina

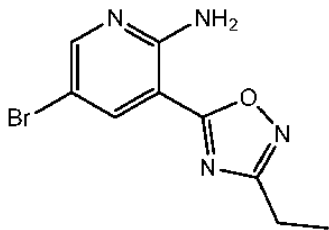
35 A una dispersión agitada de 2-amino-5-bromo-N-(prop-2-in-1-il)nicotinamida (paso 1) (500 mg, 1,968 mmol) en DCM (19,7 mL) en atmósfera de N_2 , se añadió cloruro de oro (III) (59,7 mg, 0,197 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 3 horas a TA. La mezcla se añadió a

NaHCO₃ sat. (100 mL) y se extrajo con DCM (100 mL). La porción orgánica se recolectó utilizando un separador de fases y concentrando a sequedad. Se añadió una mezcla 10:1 de DCM:MeOH (~5 mL) al residuo crudo. La mezcla se sometió a sonicación y se eliminaron todos los sólidos mediante filtración a través de Celite® (material para filtración). La porción orgánica se concentró al vacío y la purificación del residuo crudo mediante cromatografía en sílice eluyendo con 0-100% de EtOAc en isohexano proporcionó el compuesto del título;

5 LCMS: t_R 1,15 min; MS m/z 256,3 [M+H]⁺; Método 2minpHbajo

Intermedio C10

5-Bromo-3-(3-etil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-2-amina



10

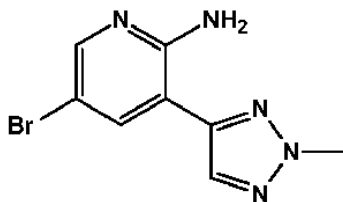
El compuesto del título se preparó de forma análoga al Intermedio C3 a partir del ácido 2-amino-5-bromonicotínico y (Z)-N'-hidroxipropionimidamida;

LCMS: t_R 1,18 min; MS m/z 271,4 [M+H]⁺; Método 2minpHbajo

Intermedio C11

5-Bromo-3-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-amina

15



Paso 1: 5-Bromo-3-(1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-amina

20

En un matraz de fondo redondo de 150 mL, se añadió 5-bromo-3-etilpiridin-2-ilamina (Intermedio C15) (1,50 g, 7,61 mmol), ascorbato de sodio (0,761 mL, 0,761 mmol) y sulfato de cobre (II) pentahidratado (0,019 g, 0,076 mmol) en *t*-butanol (20 mL) y agua (40 mL) en atmósfera de N₂ para obtener una suspensión marrón. A esta se le añadió trimetilsililazida (3,58 mL, 27 mmol) y la reacción se calentó a 90 °C durante 30 horas y se dejó enfriar hasta TA durante

25

toda la noche. La mezcla resultante se filtró para proporcionar el Lote 1 del compuesto del título;

LCMS; t_R 0,59min; MS m/z 240,1 [M+H]⁺; Método 2minpHbajov01.

El filtrado se extrajo con acetato de etilo y se lavó con NaOH 1 M para extraer el producto en la fase acuosa. La fase acuosa se neutralizó con HCl 1 M hasta un pH de 7 y el producto se extrajo en acetato de etilo. La porción orgánica se lavó con salmuera, se secó con MgSO₄, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida para proporcionar un sólido naranja del compuesto del título (Lote 2):

30

LCMS: t_R 0,63min; MS m/z 240,3 [M+H]⁺; Método 2minpHbajov01.

Paso 2: 5-Bromo-3-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-amina

35

Una mezcla que comprendía 5-bromo-3-(1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-amina (paso 1, lotes 1 y 2) (395 mg, 1,645 mmol) y TBAF (1 M en THF) (4,94 mL, 4,94 mmol) en THF (15 mL) a 0 °C se trató con yodometano (0,309 mL, 4,94 mmol) para obtener una solución amarilla. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se lavó con agua y salmuera, se secó con MgSO₄, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El producto crudo se añadió sobre sílice y se purificó mediante cromatografía en columna flash, elución con isohexano:acetato de etilo (0-100%) en un cartucho de sílice de 24 g para proporcionar el compuesto del título como isómero mayoritario y 5-bromo-3-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-amina como isómero minoritario;

40

Isómero mayoritario:

45

5-Bromo-3-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-amina

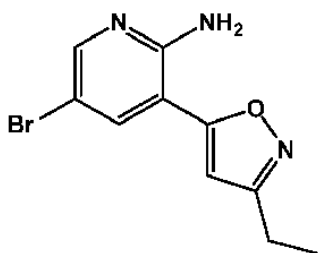
LCMS: $t_R = 0,84$ min MS m/z 256,4 [M+H]⁺; Método 2minpHbajov01.

Isómero minoritario:

- 5 5-Bromo-3-(1-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-amina
LCMS: $t_R = 0,60$ min MS m/z 256,3 [M+H]⁺; Método 2minpHbajov01.

Intermedio C12

5-Bromo-3-(3-etilisoxazol-5-il)piridin-2-amina



10

Paso 1: Cloruro de (Z)-*N*-hidroxipropionimidoilo

15

A una solución enfriada hasta (0 °C) de oxima del (*E*)-propionaldehído (1 g, 13,68 mmol) en DMF (20 mL), se añadió *N*-clorosuccinimida (2,375 g, 17,79 mmol) en porciones pequeñas durante 5 min, manteniendo la temperatura por debajo de 10 °C. Después de completar la adición, se dejó calentar la reacción hasta TA con agitación durante 1 hora y a continuación se dejó reposar en una nevera durante 2 días. La mezcla se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con éter dietílico (2 x 50 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un aceite de color azul pálido;

20

¹H RMN (400MHz, DMSO-*d*6) δ 11,50 (1H, s), 2,50 (2H, c), 1,12 (3H, t). (Traza de DMF presente)

Paso 2: 5-Bromo-3-(3-etilisoxazol-5-il)piridin-2-amina

25

En un matraz de fondo redondo de 50 mL, se añadió 5-bromo-3-etilpiridin-2-amina (Intermedio C15) (500 mg, 2,54 mmol) y ascorbato de sodio (0,254 mL, 0,254 mmol) en *t*-BuOH (10 mL) y agua (10 mL) en atmósfera de N₂ para obtener una suspensión marrón. A continuación, se añadió a la mezcla sulfato de cobre (II) pentahidratado (13 mg, 0,051 mmol, 2% mol) y KHCO₃ (1,1 g, 10,99 mmol) seguido de cloruro de (Z)-*N*-hidroxipropionimidoilo (1,092 g, 10,15 mmol) en porciones de 100 mg durante 1 hora. Después de agitar a TA durante toda la noche, la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash, elución con isohexano:acetato de etilo (0-30%) en un cartucho de sílice de 24 g para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo;

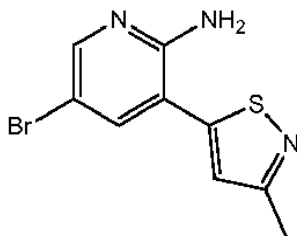
30

LCMS: $t_R = 1,06$ min MS m/z 268,4 [M+H]⁺; Método 2minpHbajov01.

Intermedio C13

5-Bromo-3-(3-metilisotiazol-5-il)piridin-2-amina

35



40

Paso 1: 4-(2-Amino-5-bromopiridin-3-il)but-3-in-2-ona

45

Se añadió cloruro de acetilo (2,364 mL, 33,2 mmol) a 5-bromo-3-trimetilsilaniletinilpiridin-2-ilamina (Intermedio C15, paso 1) (8,95 g, 33,2 mmol) en DCM (10 mL) a -20 °C (temperatura externa) en un baño de cloroformo/nieve carbónica para obtener una solución amarilla. Se añadió AlCl₃ (13,30 g, 100 mmol) a la reacción a la vez que se agitaba enérgicamente. Después de 30 min, se dejó calentar la reacción hasta TA y se agitó durante 60 min más. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó secuencialmente con NaOH 1 M, agua y salmuera. La fase orgánica se separó, se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto crudo se añadió sobre sílice y se purificó mediante cromatografía en columna flash, elución con acetato de etilo en isohexano (0-50%) en un cartucho de sílice de 330 g. Las fracciones del

producto se combinaron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo;

Paso 2: 5-Bromo-3-(3-metilisotiazol-5-il)piridin-2-amina

5 A una suspensión agitada de 4-(2-amino-5-bromopiridin-3-il)but-3-in-2-ona (paso 1) (100 mg, 0,356 mmol) en agua (2 mL) a 0 °C, se añadió el ácido hidroxilamino-O-sulfónico (40 mg, 0,356 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min. Se añadió THF (1 mL) y la mezcla se agitó durante 30 minutos más a 0 °C. Se añadió bicarbonato de sodio sólido (30 mg, 0,356 mmol) seguido de hidrogenosulfuro de sodio (0,28 mL de una solución acuosa 1,4 M, 0,39 mmol) y se dejó calentar la mezcla hasta TA y se agitó a TA durante 3 horas. Se añadió más NaSH (0,279 mL de una solución ac. 1,4 M, 0,39 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 hora a TA. La mezcla se diluyó con agua (10 mL) y se añadió DCM (10 mL). La fase de DCM se recuperó utilizando un separador de fases y se concentró para obtener un aceite amarillo.

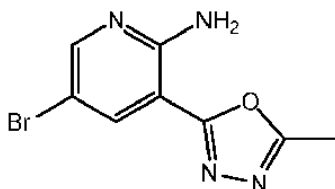
15 El producto crudo se purificó utilizando cromatografía en 12 g de gel de sílice utilizando Isco, eluyendo con 0-80% de EtOAc en isohexanos durante 10 minutos para proporcionar el compuesto del título;

LC-MS: t_R 0,98 min; MS m/z 270,1/272,1 [M+H]⁺; Método 2minpHbajov01

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,15 (1H, d), 7,62 (1H, d), 7,18 91H, s), 4,88 (2H, s a), 2,55 (3H, s).

Intermedio C14

5-Bromo-3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2-amina

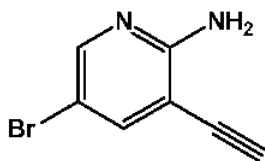


20 Una mezcla agitada del ácido 2-amino-5-bromonicotínico (200 mg, 0,922 mmol) en POCl₃ (2 mL) se trató con acetohidrazida (68,3 mg, 0,922 mmol) y se agitó en atmósfera de N₂ a 100 °C durante 1 hora. La mezcla resultante se añadió gota a gota a hielo picado durante 10 minutos y se dejó durante 5 minutos. La mezcla se neutralizó mediante la adición de NaOH 2 M y se extrajo con DCM (3 x 30 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación del residuo crudo mediante cromatografía en sílice eluyendo con 0-100% de EtOAc en isohexano proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco;

LCMS: t_R = 0,88 min MS m/z 255,3 [M+H]⁺; Método 2minpHbajov01.

30 **Intermedio C15**

5-bromo-3-etinilpiridin-2-amina



35 **Paso 1:** 5-bromo-3-((trimetilsilil)etinil)piridin-2-amina

A una solución agitada de 5-bromo-3-yodopiridin-2-amina (10 g, 33,5 mmol) y trietilamina (46,6 mL, 335 mmol) en THF, se añadió cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (2,35 g, 3,35 mmol) y yoduro de cobre (I) (1,27 g, 6,69 mmol). A la vez que se mantenía la temperatura por debajo de 10 °C, se añadió etiniltrimetilsilano (5,2 mL, 36,8 mmol) lentamente antes de calentar hasta temperatura ambiente con agitación durante 30 min. La reacción se concentró a presión reducida, se diluyó con acetato de etilo y los componentes orgánicos se lavaron con ácido cítrico y salmuera, la fase orgánica se separó, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El producto se añadió sobre sílice y se purificó mediante cromatografía en columna flash, eluyendo con isohexano:acetato de etilo (0-30%) en una columna de sílice de 80 g. Las fracciones requeridas se combinaron y se eliminó el disolvente a presión reducida para proporcionar un sólido marrón (8,4 g).

45 LCMS: t_R = 1,36 min; MS m/z 269,3 [M+H]⁺; Método 2minpHbajov01.

Paso 2: 5-bromo-3-etinilpiridin-2-amina

50 Una mezcla de 5-bromo-3-((trimetilsilil)etinil)piridin-2-amina (del Paso 1) y carbonato de potasio (4,31 g, 31,2 mmol) en metanol (150 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla resultante se concentró a presión reducida,

se extrajo en DCM, se lavó con agua y salmuera, la fase orgánica se separó, se secó con MgSO_4 , se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida para proporcionar un sólido marrón (5,15 g).

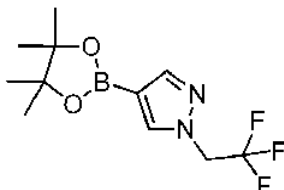
$^1\text{H RMN}$ (400MHz, DMSO) δ (ppm) 8,02 (1H, d), 7,72 (1H, d), 6,42 (2H, s a), 4,56 (1H, s).

- 5 El producto contenía un 15% en peso estimado de impureza, presuntamente óxido de trifenilfosfina procedente del catalizador de Pd del Paso 1, pero se utilizó sin purificación adicional.

Ésteres borónicos heterocíclicos (D)

Intermedio D1

4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol



10

Una mezcla agitada de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (0,56 g, 2,89 mmol), trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (0,633 mL, 4,39 mmol) y carbonato de cesio (2,81 g, 8,62 mmol) en acetonitrilo (20 mL) se calentó a 60 °C. Después de 2 h, se eliminó el disolvente a presión reducida y el residuo se repartió entre EtOAc y agua. El extracto orgánico se secó con MgSO_4 y se eliminó el disolvente a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como una goma;

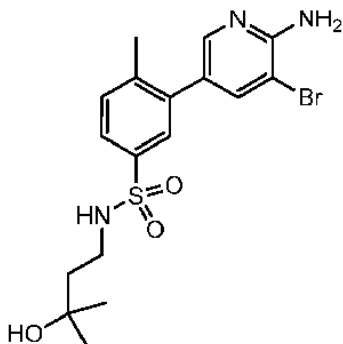
15

LCMS: t_R 1,00 min; MS m/z 277,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$; Método 2minLC_v003

$^1\text{H RMN}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7,88 (1H, s), 7,82 (1H, s), 4,73 (2H, c), 1,35 (12H, s).

Intermedio E1

3-(6-Amino-5-bromopiridin-3-il)-N-(3-hidroxi-3-metilbutil)-4-metilbencenosulfonamida



Paso 1: 3-(6-Aminopiridin-3-il)-N-(3-hidroxi-3-metilbutil)-4-metilbencenosulfonamida

A una mezcla de 5-bromopiridin-2-amina (200 mg, 1,16 mmol) y *N*-(3-hidroxi-3-metilbutil)-4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencenosulfonamida (Intermedio B3) (487 mg, 1,27 mmol) en DME (3,5 mL) en un tubo para microondas de 5 mL dotado de una barra agitadora, se añadió el aducto $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (94 mg, 0,12 mmol) y una solución de carbonato de sodio (368 mg, 3,47 mmol) en agua (1 mL). El tubo se tapó y la mezcla se calentó a 90 °C durante 1 hora. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3 x 25 mL). Los extractos de EtOAc se combinaron y se lavaron con salmuera sat. (50 mL), se secaron (MgSO_4), se filtraron y se evaporaron para obtener un aceite espeso de color marrón. El producto crudo se disolvió en la cantidad mínima de MeOH y se aplicó a una columna de SCX-2 de 10 g de Isolute equilibrada previamente con metanol. La columna se eluyó con MeOH hasta que el eluato no tenía contenido activo de UV254. A continuación, se cambió el eluyente por amoníaco 2 M en MeOH para eluir el compuesto del título;

30

35

LCMS: t_R 0,57 min; MS m/z 350,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$; Método 2minpHbajo

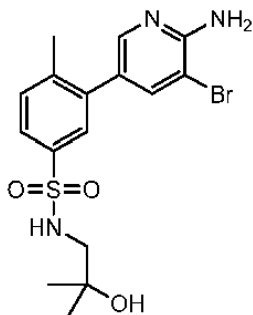
Paso 2: 3-(6-Amino-5-bromopiridin-3-il)-N-(3-hidroxi-3-metilbutil)-4-metilbencenosulfonamida

40

A una solución agitada de 3-(6-aminopiridin-3-il)-N-(3-hidroxi-3-metilbutil)-4-metilbencenosulfonamida (paso 1) (168 mg, 0,48 mmol) en DCM anhidro (5 mL) a TA, se añadió *N*-bromosuccinimida (94 mg, 0,53 mmol). La reacción se agitó a TA durante 1 hora. La mezcla se diluyó con bicarbonato de sodio al 50% y la fase de DCM se recuperó mediante filtración a través de un separador de fases. El DCM se evaporó para obtener una goma marrón. El producto crudo se disolvió en la

cantidad mínima de MeOH y se aplicó a una columna de SCX-2 de 1 g de Isolute, equilibrada previamente con MeOH. La columna se eluyó con MeOH hasta que el eluato no fue activo por UV254. A continuación, se cambió el eluyente por amoniaco 2 M en MeOH para eluir el compuesto del título;
LCMS: t_R 0,85 min; MS m/z 428/430[M+H]⁺; Método 2minpHbajo.

5

Intermedio EE1:**3-(6-Amino-5-bromopiridin-3-il)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida**

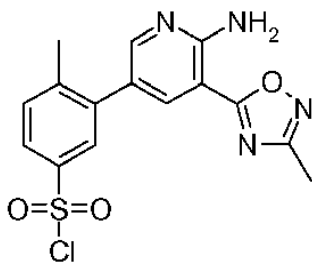
10

Una mezcla de *N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencenosulfonamida (Intermedio B2) (3,5 g, 9,48 mmol), 3-bromo-5-yodopiridin-2-amina (2,5 g, 8,36 mmol), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (0,25 g, 0,356 mmol) en 1,2-dimetoxietano (40 mL) y carbonato de sodio 2 M (12 mL, 24,00 mmol) se calentó a reflujo durante 3 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente y diluir con metanol al 10% en DCM, la mezcla se filtró a través de 10 g de Celite® y se lavó con más metanol al 10% en DCM (se dejó atrás la fase acuosa). Los extractos orgánicos combinados se evaporaron a presión reducida, se unieron a sílice y se purificaron mediante cromatografía en columna flash (220 g de sílice, 65-90% de acetato de etilo en isohexano). Las fracciones adecuadas se concentraron a presión reducida en dos lotes. La espuma pegajosa marrón obtenida de cada uno se arrastró por separado en acetato de etilo y metanol, y se dejó evaporar lentamente durante toda la noche. Se formaron grandes cristales aparentes en cada solución y estos se recolectaron lavando con acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título;

15

20

LCMS: t_R 0,88 min; m/z 416,1 y 414,1 [M+H]⁺, isótopos de Br; Método: 2minpHbajov01

Intermedio E2**Cloruro de 3-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-4-metilbenceno-1-sulfonilo**

25

Paso 1: 3-(3-Metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5-*o*-tolilpiridin-2-amina

A una solución del ácido *o*-tolilborónico (533 mg, 3,92 mmol) en DME (9801 μ L), se añadió 5-bromo-3-[1,2,4]oxadiazol-5-ilpiridin-2-ilamina (Intermedio C3) (500 mg, 1,960 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (68,8 mg, 0,098 mmol) y Na₂CO₃ (ac. 2,0 M) (2940 μ L, 5,88 mmol). La reacción se calentó en un microondas a 120 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se añadió a agua (100 mL) y el producto se extrajo en EtOAc (2 x 80 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó con MgSO₄. Los sólidos se eliminaron por filtración, se lavaron con EtOAc y se concentraron a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash, eluyendo con un gradiente de 0-10% de (NH₃ 2 M en MeOH) en DCM en una columna de Si de 125 g, seguida de cristalización en MeOH para obtener un sólido blanco (160 mg, 30,7%).

30

35

LCMS: t_R 1,16 min; MS m/z 267,2 [M+H]⁺; Método 2minpHbajov01.

Paso 2: Cloruro de 3-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-4-metilbenceno-1-sulfonilo

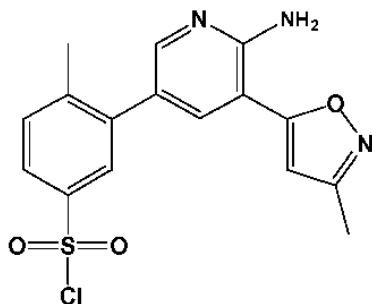
Se añadió el ácido clorosulfónico (966 μ L, 14,42 mmol) gota a gota a una solución agitada enfriada de 3-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5-(*o*-tolil)piridin-2-amina (paso 1) (160 mg, 0,601 mmol) en CHCl₃ (volumen: 3 mL), en atmósfera de N₂, a 0 °C. La reacción se agitó durante 1 h a 0 °C, a continuación se dejó calentar hasta TA y se agitó durante toda la noche. La mezcla de reacción se desactivó con su adición gota a gota a una mezcla agitada de NaHCO₃ sat. (50 mL) y DCM (50

40

mL). La fase de DCM se recolectó en un separador de fases. Se añadió HCl 1 M en dioxano (2 mL) al DCM y la solución se concentró a sequedad para obtener el compuesto del título (170 mg, 70,5%);
LCMS: t_R 1,10 min; MS m/z 365,0 [M-H]⁻; Método 2minpHbajov01

Intermedio E3**Cloruro de 3-(6-amino-5-(3-metiloxazol-5-il)piridin-3-il)-4-metilbenceno-1-sulfonilo**

5

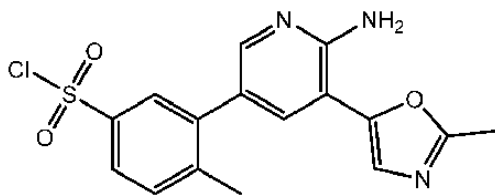


El compuesto del título se preparó a partir de 5-bromo-3-(3-metiloxazol-5-il)piridin-2-ilamina (Intermedio C5) de forma análoga al Intermedio E2, pasos 1 y 2.

10 LCMS: t_R 1,19 min; MS m/z 364,3 [M+H]⁺; Método 2minpHbajov01

Intermedio E4**Cloruro de 3-(6-amino-5-(2-metiloxazol-5-il)piridin-3-il)-4-metilbenceno-1-sulfonilo**

15

**Paso 1:** 3-(2-metiloxazol-5-il)-5-(o-tolil)piridin-2-amina

20

A una solución de 3-bromo-5-yodopiridin-2-amina (1,430 g, 4,78 mmol) en DME (24 mL), se añadió 2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)oxazol (1 g, 4,78 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,168 g, 0,239 mmol) y Na₂CO₃ (ac. 2,0 M) (9,57 mL, 19,13 mmol). La reacción se calentó a 85 °C durante toda la noche.

25

Se añadieron 0,05 eq más de cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,168 g, 0,239 mmol) y 2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)oxazol (1 g, 4,78 mmol) y la reacción se calentó a 85 °C durante 8 horas. La reacción se añadió a agua (150 mL) y el producto se extrajo en EtOAc (2 x 120 mL). El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó con MgSO₄, se filtró, el sólido se lavó con EtOAc y los componentes orgánicos combinados se concentraron a presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía flash en Si automatizada, eluyendo con un gradiente de 0-10% de (NH₃ 2 M en MeOH) en DCM en una columna de Si de 40 g, introduciendo la muestra con DCM, para obtener 550 mg del compuesto del título como un sólido naranja.

30

LCMS: t_R 0,85 min; no se observó ningún ión de masas coherente; Método: 2minpHbajov01

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,99 (1H, d), 7,69 (1H, d), 7,49 (1H, s), 7,33-7,20 (4H, m), 6,18 (2H, s), 2,48 (3H, s), 2,27 (3H, s).

Paso 2: Cloruro de 3-(6-amino-5-(2-metiloxazol-5-il)piridin-3-il)-4-metilbenceno-1-sulfonilo

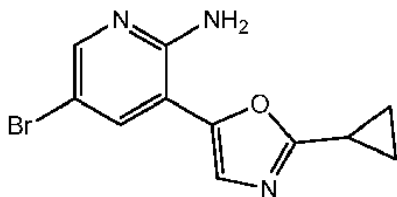
35

A una solución agitada enfriada de 3-(2-metiloxazol-5-il)-5-(o-tolil)piridin-2-amina (Paso 1, 530 mg, 1,998 mmol) en CHCl₃ (10 mL), en atmósfera de N₂, a 0 °C, se añadió el ácido clorosulfónico (3,21 mL, 47,9 mmol) gota a gota. La reacción se agitó durante 1 hora a 0 °C, a continuación se dejó calentar hasta TA y se agitó durante toda la noche. La solución ahora bifásica se desactivó mediante su adición gota a gota a una mezcla agitada de NaHCO₃ sat. (200 mL) y DCM (200 mL) frío. El extracto de DCM se recolectó mediante un separador de fases y se añadió HCl 4 M en dioxano (8 mL) antes de concentrar la solución a sequedad a presión reducida para obtener 900 mg del compuesto del título como un sólido amarillo.

40

45

Una alícuota de cloruro de sulfonilo se desactivó en pirrolidina, se diluyó con MeOH y se analizó mediante LCMS para obtener > 90% de la sulfonamida correspondiente, lo cual indica que se había formado el cloruro de sulfonilo deseado. LCMS: t_R = 0,90 min; MS m/z 399,3 [M+H]⁺; Método: 2minpHbajov01

Intermedio F: 5-Bromo-3-(2-ciclopropiloxazol-5-il)piridin-2-amina

5 En un matraz de fondo redondo de 10 mL, se añadió 5-bromo-3-yodopiridin-2-amina (2 g, 6,69 mmol), ácido 2-ciclopropiloxazol-4-carboxílico (1,537 g, 10,04 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,470 g, 0,669 mmol) y carbonato de plata (2,399 g, 8,70 mmol) en *N*-metil-2-pirrolidona (10 mL) para obtener una suspensión marrón. La mezcla de reacción se calentó a 170 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 mL) y agua (50 mL). La solución bifásica se filtró para eliminar las partículas sólidas. Los componentes orgánicos se lavaron con NaHCO₃ (50 mL), secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto se purificó mediante cromatografía en columna flash de sílice eluyendo con un gradiente de 0-50% de EtOAc/hexano. Las fracciones se combinaron y se concentraron para proporcionar un aceite marrón (154 mg).

LC-MS: t_R 1,10 min; MS m/z 281/282/283 {M+H}⁺; Método 2minpHbajov03

¹H RMN (400MHz), CDCl₃) δ 8,11 (1H, s), 7,82 (1H, s), 7,21 (1H, s), 5,15 (2H, s), 2,16 (1H, m), 1,17 (6H, m).

15

Uso farmacéutico y ensayos

Los compuestos de la presente invención y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden ser útiles como productos farmacéuticos. En particular, los compuestos son inhibidores selectivos de la isoforma gamma de las PI 3-quinasas y se pueden evaluar en los siguientes ensayos.

20

Abreviaturas:

ADP: Difosfato de adenosina
 25 ATP: Trifosfato de adenosina
 BSA: Albúmina de suero bovino
 DMEM: Medio de Eagle modificado por Dulbecco
 DMSO: Sulfóxido de dimetilo
 DTT: Ditioneitol
 30 CHAPS: 1-Propanosulfonato de 3-[(3-colamidopropil)dimetilamonio]
 EDTA: Ácido etilendiaminotetraacético
 EGTA: Ácido etilenglicoltetraacético
 FACS: Clasificación celular activada por fluorescencia
 FBS: Suero bovino fetal
 35 HBSS: Solución salina equilibrada de Hank
 HEPES: Ácido 4-(2-hidroxi-etil)piperazin-1-etanosulfónico
 HTRF: Fluorescencia homogénea resuelta en el tiempo
 MIP1α: Proteína inflamatoria de macrófagos de forma 1α (también conocida como CCL3)
 PBS: Solución salina tamponada con fosfato
 40 RPMI: Medio del Roswell Park Memorial Institute
 TR-FRET: Transferencia de energía por resonancia de fluorescencia resuelta en el tiempo

Ensayo de cinasa luminiscente Kinase Glo (Kglo) para PI 3-cinasa alfa (A), PI 3-cinasa beta (B), Vps34 (C), PI 4-cinasa beta (D)

45

El reactivo de detección de ATP basada en luminiscencia KinaseGlo se obtuvo de Promega, (N.º de cat. V6714, N.º de lote 236161) a través de Catalys, Wallisellen, Suiza. El L-alfa-fosfatidilinositol (PI, hígado, bovino) se obtuvo de Avanti Polar Lipid (N.º de cat. 840042C, N.º de lote LPI-274), el fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato (PIP(4,5)2) se obtuvo de Avanti Polar Lipid (N.º de cat. 840046X). La L-α-fosfatidilserina (PS) se obtuvo de Avanti Polar Lipid (N.º de cat. 840032C), el *n*-octilglucósido se obtuvo de Avanti Polar Lipid (N.º de cat. 10634425001). La luminiscencia es una lectura bien establecida para determinar las concentraciones de ATP y, por lo tanto, se puede utilizar para seguir la actividad de muchas cinasas, independientemente de su sustrato. El ensayo de cinasa luminiscente Kinase Glo (Promega, Madison/WI, EE. UU.) es un método homogéneo de HTS para medir la actividad de una cinasa cuantificando la cantidad de ATP que permanece en solución tras una reacción de la cinasa.

55

Se dispensaron 50 nL de diluciones del compuesto en placas negras de estireno no enlazante (NBS, por sus siglas en inglés) de volumen bajo de 384 pocillos (N.º de cat. de Costar NBS#3676). Se transfirió L-α-fosfatidilinositol (PI), proporcionado como una solución de 10 mg/mL en metanol, a un tubo de vidrio y se secó con una corriente de nitrógeno. A continuación, se suspendió de nuevo en octilglucósido al 3% (1-*O*-*n*-octil-beta-D-glucopiranosido) agitando con vórtex y

se conservó a 4 °C. Se añadieron 5 µL de una mezcla de PI/octilglucósido con los subtipos PI 3-cinasa alfa y PI 3-cinasa beta, o Vps34 o PI 4-cinasa beta. Las reacciones de las cinasas se iniciaron con la adición de 5 µL de una mezcla de ATP que contenía en un volumen final de 10 µL TRIS-HCl 10 mM de pH 7,5, MgCl₂ 3 mM, NaCl 50 mM, 0,05% de CHAPS, DTT 1mM y ATP 1 µM a temperatura ambiente. Las reacciones se detuvieron con 10 µL de KinaseGlo y las placas se leyeron 10 min después con un lector Synergy2 utilizando un tiempo de integración de 0,1 segundos por pocillo. Se añadió una concentración 2,5 µM de NVP-BGT226 (1-(3-(trifluorometil)-4-(piperazin-1-il)fenil)-8-(6-metoxipiridin-3-il)-3-metil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-2(3H)-ona) a las placas de ensayo para generar la inhibición de un 100% de la reacción de la cinasa, y la inhibición de un 0% se obtuvo con el vehículo de disolvente (DMSO al 90% en agua). Se utilizó (1-(3-(trifluorometil)-4-(piperazin-1-il)fenil)-8-(6-metoxipiridin-3-il)-3-metil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-2(3H)-ona) como compuesto de referencia y se incluyó en todas las placas de ensayo en forma de 16 puntos de dilución por duplicado.

Los valores de CI₅₀ del porcentaje de inhibición para cada compuesto con 8 concentraciones (10, 3,0, 1,0, 0,3, 0,1, 0,030, 0,010 y 0,003 µM) n = 2 se obtuvieron ajustando una curva de dosis-respuesta sigmoïdal a una gráfica de la lectura del ensayo frente a la concentración de inhibidor tal como se ha descrito. Todos los ajustes se llevaron a cabo con el programa XLfit4 (ID Business Solutions, Guildford, Reino Unido).

Ensayo de TR-FRET Adapta para PI 3-cinasa gamma (E), PI 3-cinasa delta (F)

El kit para ensayos de cinasas universal TR-FRET Adapta™ se adquirió de Invitrogen Corporation (Carlsbad/CA, EE. UU.) (N.º de cat. PV5099). El kit contiene los siguientes reactivos: anticuerpo anti-ADP-Eu de Adapta (anticuerpo anti-ADP marcado con europio en solución salina tamponada con HEPES, N.º de cat. PV5097), trazador de ADP marcado con Alexa Fluor® 647 (trazador de ADP marcado con Alexa Fluor® 647 en solución salina tamponada con HEPES, N.º de cat. PV5098), tampón de dilución para TR-FRET de pH 7,5 (N.º de cat. PV3574).

El sustrato para PIK3CD fosfatidilinositol (PI) se obtuvo de Invitrogen (vesículas constituidas por fosfatidilinositol (PI) 2 mM en HEPES 50 mM de pH7,5; N.º de cat. PV5371). El sustrato para PIK3CG fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato (PIP(4,5)2) se obtuvo de Invitrogen (vesículas unilamelares grandes de PIP2:PS constituidas por PIP2 1 mM: PS 19 mM en HEPES 50 mM de pH7,5, MgCl₂ 3 mM, EGTA 1 mM; N.º de cat. PV5100).

La transferencia de energía por resonancia de fluorescencia resuelta en el tiempo (TR-FRET) es una tecnología basada en la transferencia de energía entre dos colorantes adyacentes, desde un electrón excitado en un colorante (el dador) hasta un electrón de un colorante adyacente (el aceptor) a través de resonancia, que a continuación se libera como un fotón. Esta transferencia de energía se detecta mediante un incremento en la emisión de fluorescencia del aceptor y una reducción en la emisión de fluorescencia del dador. Los ensayos de TR-FRET para cinasas de proteínas utilizan quelatos de un lantánido de vida prolongada de terbio o europio como especie dadora, los cuales resuelven la interferencia procedente de la autofluorescencia del compuesto o la dispersión de la luz de compuestos precipitados, mediante la introducción de un retraso tras la excitación por parte de una fuente de excitación de una lámpara flash. Los resultados se expresan a menudo como una relación de las intensidades de los fluoróforos del aceptor y el dador. La naturaleza radiométrica de un valor de este tipo corrige las diferencias en los volúmenes de ensayo entre pocillos, a la vez que corrige efectos de desactivación debidos a compuestos coloreados. El ensayo Adapta™ se puede dividir en dos fases: una fase de reacción de la cinasa y una fase de detección del ADP. En la fase de reacción de la cinasa, todos los componentes de la reacción de la cinasa se añaden al pocillo y se deja incubar la reacción durante un periodo de tiempo fijo específico para cada cinasa. Después de la reacción, se añade al pocillo de ensayo una solución de detección de anticuerpo anti-ADP marcado con Eu, trazador de ADP marcado con Alexa Fluor® 647 y EDTA (para detener la reacción de la cinasa). El ADP formado por la reacción de la cinasa desplazará al trazador de ADP marcado con Alexa Fluor® 647 del anticuerpo, lo que dará como resultado una reducción en la señal de TR-FRET. En presencia de un inhibidor, la cantidad de ADP formada por la reacción de la cinasa se reduce y la interacción resultante de trazador-anticuerpo intacto mantiene una señal de TR-FRET elevada. En el ensayo Adapta™, el dador (anticuerpo anti-ADP-europio) se excita a 340 nm y transferirá su energía al aceptor (trazador de ADP marcado con Alexa Fluor® 647). La emisión procedente de Alexa Fluor® 647 se puede monitorizar con un filtro centrado a 665 nm porque está localizada entre los picos de emisión del dador, el cual se mide a 615/620 nm.

Se dispensaron 50 nL de diluciones del compuesto en una placa blanca de poliestireno de volumen pequeño de 384 pocillos. A continuación, se incuban a TA 5 µL de o bien PI 3-cinasa gamma o PI 3-cinasa delta y sustrato lipídico (PI o PIP2:PS) seguidos de 5 µL de ATP (volumen de ensayo final de 10 µL). El tampón de reacción estándar para el ensayo de TR-FRET Adapta™ contenía Tris-HCl 10 mM de pH 7,5, MgCl₂ 3 mM, NaCl 50 mM, DTT 1 mM y 0,05% de CHAPS (1-propanosulfonato de 3-[(3-colamidopropil)dimetilamonio]). Las reacciones se detuvieron con 5 µL de una mezcla de EDTA que contenía el anticuerpo anti-ADP marcado con Eu y el trazador de ADP marcado con Alexa Fluor® 647 en tampón de dilución para TR-FRET. Las placas se leyeron de 15 a 60 min más tarde en un lector Synergy2 utilizando un tiempo de integración de 0,4 segundos y un retraso de 0,05 segundos. El control para la inhibición de un 100% de la reacción de la cinasa se llevó a cabo reemplazando la PI 3-cinasa por el tampón de reacción estándar. El control para la inhibición de un 0% se obtuvo con el vehículo de disolvente de los compuestos (DMSO al 90% en H₂O). El compuesto estándar 1-(3-(trifluorometil)-4-(piperazin-1-il)fenil)-8-(6-metoxipiridin-3-il)-3-metil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-2(3H)-ona (NVP-BGT226) se utilizó como compuesto de referencia y se incluyó en todas las placas de ensayo en forma de 16 puntos de dilución por duplicado.

Los datos se analizaron utilizando el software de ajuste Excel o Graphpad Prism. Los valores de CI_{50} se obtuvieron ajustando una curva de dosis-respuesta sigmoideal a una gráfica de la lectura del ensayo frente a la concentración del inhibidor. Todos los ajustes se llevaron a cabo con el programa XLfit4 (ID Business Solutions, Guildford, Reino Unido). La determinación de los valores de CI_{50} del porcentaje de inhibición para cada compuesto con 8 concentraciones (normalmente 10, 3,0, 1,0, 0,3, 0,1, 0,030, 0,010 y 0,003 μM) se obtuvo ajustando una curva de dosis-respuesta sigmoideal a una gráfica de la lectura del ensayo frente a la concentración del inhibidor. Todos los ajustes se llevaron a cabo con el programa XLfit4 (ID Business Solutions, Guildford, Reino Unido).

10 Ensayo de unión a cinasas Lanthascreen™ para mTOR (G)

Los ensayos de unión se basan en la unión y el desplazamiento de inhibidores de cinasas que compiten con el ATP marcados con Alexa Fluor® 647 por la cinasa de interés. Los «trazadores de cinasas» de Invitrogen han sido desarrollados para dirigirse a una amplia gama de dianas de cinasas y se basan en inhibidores de cinasas que compiten con el ATP, lo que los hace adecuados para la detección de cualesquiera compuestos que se unen al sitio del ATP o a un sitio alostérico que altera la conformación del sitio del ATP.

En el ensayo de unión a cinasas Lanthascreen™, el dador (anticuerpo Eu^{3+} -anti-GST (glutaciona S-transferasa)) se excita a 340 nm y transferirá su energía al aceptor (inhibidor de cinasas que compite con el ATP marcado con Alexa Fluor® 647 = Trazador-314). La emisión procedente del Trazador-314 (inhibidor de Alexa Fluor® 647) se puede monitorizar con un filtro centrado a 665 nm porque está localizada entre los picos de emisión del dador, el cual se mide a 615/620 nm. La unión de ambos, el Trazador-314 y el anticuerpo Eu^{3+} -anti-GST, a la cinasa da como resultado un grado elevado de FRET desde el fluoróforo de Eu^{3+} -dador hasta el fluoróforo de Alexa-Fluor® 647-aceptor en el Trazador-314. La unión de un inhibidor a la cinasa compite por la unión con el trazador, lo cual da como resultado una pérdida de FRET.

Se dispensaron 50 nL de diluciones del compuesto en una placa blanca de poliestireno de volumen pequeño de 384 pocillos. A continuación, se incuban a TA 5 μL de GST-mTOR y anticuerpo Europeo-anti-GST seguidos de 5 μL de Trazador-314 (volumen final del ensayo de 10 μL). El tampón de reacción estándar para el ensayo de unión a cinasas Lanthascreen™ contenía HEPES 50 mM de pH 7,5, MgCl_2 5 mM, EGTA 1 mM y 0,01% de Pluronic F-127. Las placas se leen 60 min más tarde en un lector Synergy2 utilizando un tiempo de integración de 0,2 microsegundos y un retraso de 0,1 microsegundos.

Para calcular la tasa de emisión, la señal emitida a 665 nm procedente del aceptor (Trazador-314 marcado con Alexa Fluor® 647) se divide por la señal emitida a 620 nm procedente del dador (anticuerpo Eu^{3+} -anti-GST).

El control para la inhibición de un 0% se obtuvo con el vehículo de disolvente de los compuestos (DMSO al 90% en H_2O). El control para la inhibición relativa de un 100% se llevó a cabo añadiendo 10 μM en la mezcla que contenía GST-mTOR y anticuerpo Europeo-anti-GST. Un control adicional para la inhibición absoluta de un 0% se obtiene con el anticuerpo Eu^{3+} -anti-GST sin GST-mTOR. Se utilizaron compuestos estándar para el perfil del panel de cinasas de lípidos como referencia y se incluyeron en todas las placas de ensayo en forma de 8 puntos de dilución.

15 Ensayos celulares para PI 3-cinasa alfa (H1), beta (I1) y delta (J1): Formato Surefire

AlphaScreen (ensayo homogéneo de proximidad luminiscente amplificado, ALPHA, Perkin Elmer) es una tecnología de ensayo de proximidad basada en un haz no radioactivo para estudiar interacciones biomoleculares en un formato de placa de microvaloración homogénea. La marca comercial *SureFire* denota ensayos AlphaScreen que se han adaptado para cuantificar la fosforilación de proteínas celulares endógenas en lisados celulares, utilizando pares de anticuerpos apareados, constituidos por un anticuerpo anti-fosfo-cinasa y uno anti-cinasa. El ensayo hace posible la caracterización de la señalización de las cinasas en las células, así como también la medición de efectos inhibidores de cinasas.

Las líneas celulares Rat-1 que sobreexpresan de forma estable las isoformas de clase I de PI 3-cinasas Rat-1 pBABEpuro Myr-HA-hp110 delta clon 5 (Rat-1_PI3Kdelta) y Rat-1 pBABEpuro Myr-HA-hp110 alfa clon 6 (Rat-1_PI3Kalpha) y Rat-1 pBABEpuro Myr-HA-hp110 beta (Rat-1_PI3beta) se cultivaron en medio de crecimiento completo (DMEM rico en glucosa, 10% (v/v) de suero bovino fetal, 1% (v/v) de MEM NEAA, HEPES 10 mM, L-glutamina 2 mM, puromicina (10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ para Rat-1_PI3Kdelta y Rat-1_PI3Kalfa, 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ para Rat-1_PI3beta), 1% (v/v) de Pen/Strep) hasta una confluencia de un 90% a 37 °C / 5 % de CO_2 / 90% de humedad en una incubadora de CO_2 humidificada y se dividieron dos veces a la semana.

Se utilizaron los siguientes materiales para la detección de p-AKT(S473) en los lisados celulares de Rat-1: Medio de Eagle modificado por Dulbecco (DMEM) rico en glucosa (Gibco Invitrogen, Basilea, Suiza, N.º de cat. 41965), suero bovino fetal desactivado por calentamiento, cualificado (HI FBS; Gibco Invitrogen, Basilea, Suiza, N.º de lote 16140), aminoácidos no esenciales MEM (NEAA; Gibco Invitrogen, Basilea, Suiza, N.º de cat. 11140), HEPES (Gibco Invitrogen, Basilea, Suiza, N.º de cat. 15630), penicilina/estreptomina (Pen/Strep, 100x; Gibco Invitrogen, Basilea, Suiza, N.º de cat. 15140-122), L-glutamina (Gibco Invitrogen, Basilea, Suiza, N.º de cat. 25030), puromicina (Sigma Aldrich, Buchs, Suiza, N.º de cat. P9620), DMSO (MERCK, Dietikon, Suiza, N.º de cat. 8.02912.2500), H_2O , MilliQ- H_2O a menos que se indique de otro

modo (MILLIPORE QGARD00R1, Millipore, Zug, Suiza), albúmina de suero bovino (BSA; Sigma Aldrich, Buchs, Suiza, N.º de cat. A8412), kit de ensayo SureFire p-Akt 1/2 (Ser473) (PerkinElmer, Schwerzenbach, Suiza, N.º de cat. TGRAS50K).

- 5 El ensayo p-Akt (S473) SureFire mide la fosforilación de Akt 1/2 celular endógena en Ser473 en lisados celulares. Utilizando células Rat-1 que expresan de forma estable versiones marcadas con myr-HA de las isoformas de subunidades catalíticas p110 de PI3Kdelta, PI3Kalfa o PI3Kbeta humanas, el ensayo se desarrolló como un protocolo de dos placas en un formato de 384 pocillos.
- 10 Para la evaluación de los compuestos, las células se sembraron con una densidad de 4000 (Rat-1_PI3Kdelta), 7500 (Rat-1_PI3Kalfa) o 6200 (Rat-1_PI3Kbeta) células en 20 µL de medio de crecimiento completo en placas de 384 pocillos tratadas con cultivo celular y se cultivaron a 37 °C / 5% de CO₂ / 90% de humedad durante 24 h. Poco antes de transferir el compuesto, se retiró el medio completo, se añadieron 30 µL de tampón de ensayo (DMEM rico en glucosa, 1x MEM NEAA, HEPES 10 mM, L-glutamina 2 mM, 0,1 % (p/v) de BSA) y se transfirieron 10 µL de las prediluciones del compuesto a las células. Después del tratamiento con el compuesto durante 1 h, las células se sometieron a lisis mediante la adición de 20 µL de tampón de lisis suplementado con un 0,24% (p/v) de BSA. La detección de p-AKT (Ser473) se llevó a cabo con el kit de ensayo SureFire p-Akt 1/2 (Ser473) de acuerdo con las instrucciones del fabricante utilizando 5 µL de lisado celular en un volumen de detección total de 12 µL.
- 15
- 20 Los valores de CI₅₀ del porcentaje de inhibición para cada compuesto con 8 concentraciones (normalmente 10, 3,0, 1,0, 0,3, 0,1, 0,030, 0,010 y 0,003 µM) n = 2 se obtuvieron ajustando una curva de dosis-respuesta sigmoidal a una gráfica de la lectura del ensayo frente a la concentración de inhibidor tal como se ha descrito. Todos los ajustes se llevaron a cabo con el programa XLfit4 (ID Business Solutions, Guildford, Reino Unido).
- 25 Ensayos celulares para PI 3-cinasa alfa (H2), beta (I2) y delta (J2): Formato HTRF (fluorescencia homogénea resuelta en el tiempo)

Se utilizaron los siguientes materiales para la detección de p-AKT(S473) en los lisados celulares de Rat-1:

- 30 Medio de Eagle modificado por Dulbecco (DMEM), rico en glucosa, GlutaMAX™, piruvato (Gibco Invitrogen, Basilea, Suiza, N.º de cat. 31966), suero bovino fetal dializado (FBS) de origen en EE. UU. (Gibco Invitrogen, Basilea, Suiza, N.º de cat. 36400, N.º de lote 776683), aminoácidos no esenciales MEM (NEAA; Gibco Invitrogen, Basilea, Suiza, N.º de cat. 11140), HEPES (Gibco Invitrogen, Basilea, Suiza, N.º de cat. 15630), penicilina/estreptomina (Pen/Strep, 100x; Gibco Invitrogen, Basilea, Suiza, N.º de cat. 15140-122), puromicina (Sigma Aldrich, Buchs, Suiza, N.º de cat. P9620), DMSO (MERCCK, Dietikon, Suiza, N.º de cat. 8.02912.2500), H₂O, MilliQ-H₂O a menos que se indique de otro modo (MILLIPORE QGARD00R1, Millipore, Zug, Suiza), kit de ensayo HTRF fosfo-AKT (Ser473) (Cisbio, Codolet, Francia, N.º de cat. 64AKSPEH)
- 35

- 40 Se utilizaron las líneas celulares Rat-1 que sobreexpresan de forma estable las isoformas de clase I de PI3K activadas Rat-1 pBABEpuro Myr-HA-hp110 delta clon 6 (Rat-1_PI3Kdelta) y Rat-1 pBABEpuro Myr-HA-hp110 alfa clon 6 (Rat-1_PI3Kalfa) y Rat-1 pBABEpuro Myr-HA-hp110 beta clon 1-E8 (Rat-1_PI3Kbeta). Todas las líneas celulares se cultivaron en medio de crecimiento completo (DMEM rico en glucosa GlutaMAX™ piruvato, 10% (v/v) de suero bovino fetal, MEM NEAA 0,1 mM, HEPES 25 mM, 10 µg/mL de puromicina, 100 U/mL de penicilina, 100 µg/mL de estreptomina) hasta un 90% de confluencia a 37 °C / 5% de CO₂ / 90% de humedad en una incubadora de CO₂ humidificada y se dividieron dos veces a la semana.
- 45

- Preparación semiautomatizada de los lisados celulares: Para los controles bajos (inhibidos), se añadió NVP-BGT226-AF-1 0,9 mM en DMSO al 90% (v/v) a la placa maestra de compuesto. Para la evaluación de los compuestos, las células se sembraron con una densidad de 4000 (Rat-1_PI3Kdelta), 8000 (Rat-1_PI3Kalfa) o 6500 (Rat-1_PI3Kbeta) células en 30 µL de medio de crecimiento completo en placas de 384 pocillos tratadas con cultivo celular y se cultivaron a 37 °C / 5% de CO₂ / 90% de humedad durante 24 h. Se transfirieron 10 µL de las prediluciones del compuesto a las células. Después del tratamiento con el compuesto durante 1 h, se retiró el medio y las células se sometieron a lisis mediante la adición de 20 µL de tampón de lisis suplementado con tampón de bloqueo. La detección de p-AKT (Ser473) se llevó a cabo con el kit de ensayo HTRF pAKT (Ser473) de acuerdo con las instrucciones del fabricante utilizando 16 µL de lisado celular en un volumen de detección total de 20 µL.
- 50
- 55

Ensayo celular U937 AKT para PI 3-cinasa gamma (K1)

- 60 La línea celular de monocitos U937 se mantiene en un medio basal de RPMI 1640 suplementado con un 10% de FBS desactivado por calentamiento, 100 U/mL de penicilina, 100 µg/mL de estreptomina y L-glutamina 2 mM (Invitrogen). El cultivo en suspensión de U937 se mantiene sembrando las células con una densidad de 0.125 x 10⁶ células por mL en medio fresco cada tres o cuatro días. Las células se incuban a 37 °C, 5% de CO₂. Tres o cuatro días antes del ensayo, las células se sembraron con una densidad de 0,25 x 10⁶ células por mL en un volumen total de 40 mL en un frasco de cultivo T162.
- 65

Antes de empezar las manipulaciones de las células que se describen a continuación, la placa de ensayo MSD (Meso Scale Discovery) se bloquea con la adición de 150 µL/pocillo de tampón de bloqueo suministrado e incubado con agitación durante un mínimo de una hora a temperatura ambiente. Todos los pasos del ensayo se deben llevar a cabo rápidamente, con los periodos de incubación controlados con exactitud y realizando controles de temperatura cuando se indique.

5 Las células sembradas con una densidad de $0,25 \times 10^6$ /mL 3 o 4 días antes del ensayo se aspiran, se transfieren a un tubo Falcon de 50 mL, se cuentan y se centrifugan durante ocho minutos a 300 g a temperatura ambiente. Se aspira el sobrenadante y el pellet celular se suspende de nuevo y se lava una vez en HBSS (solución salina equilibrada de Hank) mediante centrifugación durante ocho minutos a 300 g a temperatura ambiente. El pellet celular se suspende de nuevo
10 en HBSS hasta una concentración de 4×10^6 por mL, y se añaden 100 µL de la suspensión celular a cada pocillo de una placa de cultivo tisular de 96 pocillos de fondo plano. Las placas de ensayo se incuban durante 1,5 horas a 37 °C, 5% de CO₂ para permitir que se reduzca la fosforilación de AKT de fondo antes del paso de estimulación con el compuesto.

15 Se prepara una solución patrón 5 mM del compuesto en DMSO al 100%; a partir de esta, se prepara una dilución de 1 en 125 en HBSS para obtener una concentración máxima del compuesto de 40 µM, con un 0,8% de DMSO.

20 Se preparan titulaciones del compuesto en una placa nueva de 96 pocillos de fondo plano, mediante una dilución en serie de 10 veces de 40 µM en HBSS con un 0,8% de DMSO; las puntas de las pipetas se reemplazan después de realizar cada dilución. En este punto, las concentraciones del compuesto son 4 veces la concentración final requerida en la placa de ensayo. Las células se estimulan con el compuesto o HBSS con un 0,8% de DMSO mediante una transferencia directa de 50 µL/pocillo a partir de la placa de dilución del compuesto. La placa de ensayo que contiene las células tratadas con el compuesto se incuba a continuación durante 30 minutos a 37 °C. Se utiliza una disposición de la placa estándar para todos los experimentos.

25 Las células tratadas con el compuesto, además de los pocillos de control positivo («MIP1α máx»), se estimulan con 50 µL por pocillo de 40 ng/mL de MIP1α (R&D Systems, número de catálogo 270-LD, patrón liofilizado reconstituido hasta 50 µg/mL con PBS con un 0,1% de BSA). Los pocillos de control negativo («HBSS mín») se estimulan con 50 µL/pocillo de HBSS en ausencia de MIP1α. Las concentraciones finales del compuesto están ahora diluidas 4 veces, lo que proporciona una concentración máxima de 10 µM; cuando se añade, la concentración final de MIP1α es de 10 ng/mL. Las
30 células se incuban con MIP1α durante 3 minutos a 37 °C, 5% de CO₂. Después del periodo de estimulación de tres minutos, la placa de ensayo se mantiene fría con hielo en todo momento. Las placas de ensayo se centrifugan durante 2 minutos a 300 g y 4 °C, y se elimina el sobrenadante realizando una inversión cuidadosa y a continuación secando la placa sobre papel absorbente. A continuación, las células se lavan mediante la adición cuidadosa de 150 µL/pocillo de HBSS enfriado con hielo y la centrifugación a 300 g durante 5 minutos a 4 °C. El sobrenadante se aspira y la placa se
35 seca como se ha descrito anteriormente. La placa se coloca sobre hielo y las células se tratan inmediatamente con 35 µL por pocillo de tampón de lisis enfriado con hielo, preparado de acuerdo con las instrucciones del kit (por placa de ensayo, a 5 ml de tampón de lisis Tris, añadir 100 µL de solución inhibidora de proteasas x50 y 50µL de cada una de las soluciones inhibidoras de fosfatasas I y II x100). Las placas se incuban sobre hielo durante 20 minutos antes de realizar una centrifugación a 841 g durante 5 minutos a 4 °C.

40 Se aspira el tampón de bloqueo de la placa de MSD y la placa se lava cuatro veces con 300 µL/pocillo de tampón de lavado Tris. A continuación, se transfieren 25 µL del lisado celular de la placa de ensayo a la placa de MSD lavada, la cual se sella y se incuba a temperatura ambiente durante una hora con agitación. La placa se lava cuatro veces con 300 µL por pocillo de tampón de lavado Tris antes de la adición de 25 µL por pocillo de anticuerpo de detección anti-AKT total/pAKT con marca sulfo (se diluyen 60 µL de patrón de anticuerpo x50 en 1 mL de tampón de bloqueo mezclado con 2 mL de tampón de lavado) y se incuba a temperatura ambiente durante una hora con agitación. La placa se lava cuatro
45 veces con 300 µL por pocillo de tampón de lavado Tris y se añaden 150 µL por pocillo de tampón de lectura, teniendo cuidado de evitar la introducción de burbujas. La placa se lee inmediatamente utilizando un generador de imágenes MSD SECTOR 6000. Los resultados se exportan en Excel y el porcentaje de AKT fosforilada se calcula utilizando

50 la ecuación: % de fosfoproteína = $((2 \times \text{señal fosfo}) / (\text{señal fosfo} + \text{señal total})) \times 100$. La inhibición de la fosforilación de AKT mediada por el compuesto se analiza utilizando el software Prizm V Graphpad.

55 Ensayo celular U937 AKT para PI 3-cinasa gamma (K2)

60 Materiales utilizados: Contador celular automatizado Bio-Rad TC10TM, portaobjetos para el recuento Bio-RAD (#145-0011), solución de azul de tripano al 0,4% (#T8154 Sigma), diluido 1:2 en PBS), manipulador de líquidos automatizado Bioconcept Multidrop combi, Versette (Thermo scientific), kit de ensayo para 10 000 pruebas HTRF fosfo-AKT (Ser473) (cisbio #64AKSPEH), placa blanca tratada con TC ProxiPlate-384 Plus (Perkin Elmer #6008239),
65 placa tratada para cultivo tisular de 384 pocillos (BD Falcon #353289), RPMI + GlutaMAX (Life Technologies #61870-010), FBS dializado (Life Technologies #26400), penicilina/estreptomocina (Life Technologies #15140), HBSS 1X (Life Technologies #14025-050), Wortmanina (Sigma-Aldrich # W1628), solución patrón 10 mM en DMSO al 90%, CCL3/ MIP1α humano recombinante (R&D Systems #270-LD) (solución patrón 10 µg/mL), lector de microplacas RUBYstar (BMG Labtech #8).

ES 2 761 569 T3

Las células U937 se dividen cada 3-4 días: 5×10^6 células/frasco (175 cm^2) en 40 mL. 3 - 4 días antes del ensayo, se deben sembrar las células: 4-5 frascos con 107 células en 40 mL.

5 Preparación semiautomatizada de los lisados celulares: Las células se suspendieron de nuevo en HBSS, se sembraron (200 000 células/pocillo/60 μL) en una placa de 384 pocillos y se incubaron en una incubadora humidificada a 37°C , 5% de CO_2 durante 1,5 horas. Los compuestos se diluyeron con HBSS y se añadieron 40 μL a las células privadas de suero (excepto para los pocillos 24 I - P). Se añadió Wortmanina 10 μM al control negativo (pocillos 24 I - P). A continuación, las células se incubaron durante 30 minutos a 37°C y con un 5% de CO_2 . Se produjo la estimulación durante 3 minutos mediante la adición de 20 μL de MIP1 α (final 10 ng/mL, diluida en HBSS) en la incubadora. Los pocillos 24 A - H se estimularon únicamente con HBSS.

15 A continuación, se detuvo la estimulación poniendo las placas de células sobre hielo (rellenado con agua fría). A continuación, las células se centrifugaron a 1200 rpm y 4°C durante 3 minutos.

Se retiraron 80 μL de sobrenadante. Las células se centrifugaron de nuevo a 1200 rpm y 4°C durante 3 minutos. A continuación se retiró el sobrenadante girando las placas hacia abajo y se añadieron 30 μL de tampón de lisis. La placa se incubó a temperatura ambiente durante 30 minutos con agitación. A continuación, se transfirieron 16 μL a una placa ProxiPlate Plus de 384 pocillos. Se añadieron 4 μL de la mezcla maestra (cada conjugado diluido 1:20 con reactivo de detección) a cada pocillo y la placa se mantuvo en la oscuridad a temperatura ambiente durante 4 horas. Se midió la fluorescencia a 665 nm y 620 nm con un lector RUBYstar.

Ensayo de cambio de forma de neutrófilos en sangre entera (L)

25 Un método basado en citometría de flujo utilizado para medir la inhibición del cambio de forma de los neutrófilos inducida por IL-8 (interleucina-8) en sangre entera humana.

Reactivos, material y equipo

30 Agua destilada estéril, Baxter # UKF117
Solución de CellFIX X10, BECTON DICKINSON Biosciences # 340181
IL-8, R&D Systems # 208-IL
DMSO, Hybri-Max, Sigma-Aldrich # D2650
Solución salina tamponada con fosfato de Dulbecco X1 [+] CaCl_2 , MgCl_2 , gibco de life technologies #14040
35 Solución de albúmina de suero bovino (30%), Sigma Aldrich # A9576-50ml
Cloruro de amonio NH_4Cl , Sigma Aldrich # A0171
Bicarbonato de potasio KHCO_3 , Sigma Aldrich # P9144
Vacutainer de K2 EDTA, Becton Dickinson Vacutainer® #367525
Placas de pocillos profundos de polipropileno de 96 pocillos, VWR # PORV219009
40 Placas de 96 pocillos, con fondo en forma de V y con tapa, Costar # 3894
Placas de polipropileno de 96 pocillos, fondo redondo, Greiner # 650261 (para muestreador de alto rendimiento FACS)
Puntas para filtrar Biohit preesterilizadas de 120 μL , Biohit #790101F
Puntas Biohit preesterilizadas de 350 μL , Biohit #790350
Puntas Biohit preesterilizadas de 1200 μL , Biohit #791202
45 Pipeta electrónica de 8 canales Biohit e1200
Pipeta electrónica de 8 canales Biohit e120
Pipeta de 100-1000 μL Eppendorf Research Plus
Pipeta de 20-200 μL Eppendorf Research Plus
Citómetro de flujo Becton Dickinson Biosciences FACS Canto II con muestreador de alto rendimiento.

50 La IL-8 estaba constituida por patrones 2 μM en albúmina de suero bovino al 0,1%/PBS y se almacenó a -80°C . El día del ensayo, la IL-8 se diluyó en PBS (solución salina tamponada con fosfato) 10 minutos antes de su uso. La IL-8 se utilizó con una concentración final de 2 nM y un intervalo de concentraciones de 0.003 a 200 nM para la curva de dosis del dador-respuesta.

55 Se preparó una solución fijativa de ensayo fresca cada día a partir de una solución de CellFIX™ concentrada X10 diluida 1:10 en agua destilada estéril y a continuación 1:4 con PBS. La solución fijativa de ensayo se mantuvo en hielo antes de su uso.

60 Se preparó un tampón de lisis X10 por adelantado disolviendo 20,75 g de NH_4Cl y 2,5 g de KHCO_3 en 250 mL de H_2O estéril. Este tampón de lisis X10 se filtró en condiciones estériles y se almacenó durante un máximo de dos semanas a 4°C . El día del ensayo, se preparó una solución de lisis X1 con H_2O destilada estéril y se mantuvo sobre hielo antes de su uso.

- Los compuestos de prueba se prepararon como soluciones patrón 10 mM en DMSO al 100% y se almacenaron a 4 °C. Una vez en uso para un ensayo, los compuestos patrón 10 mM se descongelaron y se almacenaron a TA protegidos de la luz. Las diluciones de los compuestos se prepararon frescas el día del ensayo. Las primeras series de diluciones en DMSO al 100% se realizaron a primera hora de la mañana. El siguiente conjunto de diluciones en PBS se realizaron únicamente una vez que se había recolectado la sangre y había llegado al laboratorio (1:10 PBS, 10% de DMSO). Esto limitó la exposición del compuesto diluido al plástico y permitió que el tiempo de exposición fuera uniforme entre los ensayos. Los compuestos se añadieron a las placas de 96 pocillos profundos a X10 la concentración deseada final (con adición de [DMSO] final en sangre = 1%).
- La Tabla 3 ilustra las series de diluciones de los compuestos utilizadas en el ensayo de cambio de forma de los neutrófilos en sangre entera humana.

Tabla 3

100% de DMSO Dilución en serie 1 en 4	10% de DMSO 1 en 10 PBS	1% de DMSO Placa de ensayo	ID* del pocillo ejemplo
10000 µM	1000 µM	100 µM	B2; CPD + IL-8
2500	250	25	B3; CPD + IL-8
625	62,5	6,25	B4; CPD + IL-8
156,25	15,62	1,56	B5; CPD + IL-8
39,0625	3,9	0,39	B6; CPD + IL-8
9,765625	0,97	0,097	B7; CPD + IL-8
2,441406	0,24	0,024	B8; CPD + IL-8
0,610352	0,06	0,006	B9; CPD + IL-8
100% DMSO	10% DMSO	1% DMSO	B10; + IL-8
100% DMSO	10% DMSO	1% DMSO	B11; + PBS

- El día en que se llevó a cabo el ensayo, se prepararon las soluciones de lisis X1 y el tampón fijativo de ensayo y se almacenaron sobre hielo. Las diluciones de los compuestos en 100% de DMSO se preparan como se ha descrito previamente. La sangre entera humana se recolectó en Vacutainers de K2 EDTA. Una vez que la sangre llegó al laboratorio, se realizaron las diluciones de los compuestos en PBS como se ha descrito previamente y como se representa en la Tabla 1.
- Se añadieron 10 µL de la concentración del compuesto final X10 a los pocillos adecuados de una placa de 96 pocillos profundos, excepto los controles, en los que se añadieron 10 µL de DMSO al 10% en lugar del compuesto, según se expone en las series de diluciones de la Tabla 1. Los pocillos externos de la placa de ensayo de pocillos profundos se rellenaron con 1200 µL de H₂O destilada estéril en un intento de limitar los efectos de los bordes (filas A1-H1, A1-A12, A12-H12).
- Se determinó la dosis-respuesta de IL-8 para cada donante de sangre examinado, con el fin de monitorizar la respuesta del donante a la IL-8. En este paso de la preparación del ensayo para las muestras de dosis-respuesta de IL-8, se añadieron 10 µL de PBS a pocillos designados. Además, la ventana de ensayo sin DMSO también se evaluó cada día. Para tales muestras en este paso de la preparación del ensayo, se añadieron 10 µL de PBS en lugar de DMSO al 10%.
- Se añadieron 80 µL de sangre entera al compuesto/DMSO al 10%/PBS y se mezclaron una vez cuidadosamente tras la adición. Se colocaron tapas en las placas de 96 pocillos y las muestras se incubaron durante 15 minutos a 37 °C en un baño de agua.
- Tras la preincubación del compuesto, se añadió la IL-8 final X10 a los pocillos adecuados (10 µL de IL-8 patrón de trabajo 20 nM, concentración de IL-8 final en sangre = 2 nM) y 10 µL de PBS a los controles no estimulados. También se añadió IL-8 de intervalo de dosis-respuesta final X10 a los pocillos designados (el intervalo de concentración final en la placa de ensayo fue de 200 nM a 0,0005 nM, dilución en serie 1:5 en PBS). La IL-8 y el PBS se añadieron a los pocillos adecuados en todas las placas de ensayo siguiendo la misma secuencia que para la adición de sangre al compuesto. Una vez se añadieron a todas las placas de ensayo, las muestras se mezclaron rápidamente una vez para garantizar una distribución uniforme de IL-8. Las muestras se incubaron durante 5 minutos a 37 °C en un baño de agua. Tras la incubación, las placas de muestras se transfirieron sobre hielo, donde se añadieron rápidamente 250 µL de tampón fijativo de ensayo enfriado a todos los pocillos.
- Las muestras se incubaron sobre hielo durante 7 minutos (sin mezclar). Tras la fijación, se añadieron rápidamente a continuación 1,2 mL de solución de lisis X1 a cada pocillo. Una vez añadidos, las muestras se mezclaron una vez y se incubaron sobre hielo durante 30 minutos para conseguir una lisis uniforme de los glóbulos rojos. Después de la lisis, se transfirieron 200 µL de muestra a una microplaca de 96 pocillos sobre hielo. Las muestras se registraron utilizando un

HTS en modo de alto rendimiento en un instrumento Becton Dickinson FACS Canto II. Los granulocitos se identificaron basándose en las características diferenciales de dispersión lateral (SSC) y dispersión frontal (FSC). Los neutrófilos se distinguieron de los eosinófilos utilizando el canal de la ficoeritrina, ya que los últimos presentan una autofluorescencia más elevada.

5 El valor medio de FSC para la población de neutrófilos se consideró como una medida del cambio de forma de las células (cuanto mayor era el valor de FSC quería decir que el grado de cambio de forma era más elevado). Los datos se presentaron como el % de cambio de forma respecto a la base para la curva de dosis-respuesta de IL-8 y los controles de las ventanas del ensayo y se presentaron como el % de inhibición del cambio de forma para las muestras tratadas con los compuestos.

% de cambio de forma respecto a la base

15 Se resta la lectura de FSC del control no estimulado de las lecturas de FSC del agonista, se dividen los resultados por el valor de FSC no estimulado y se multiplican por 100 para obtener el % de cambio de forma respecto a la base.

% de inhibición

20 % de inhibición = $(X-Y)/X \times 100$
 X = respuesta de FSC para IL-8 menos FSC del control no estimulado (basal).
 Y = respuesta de FSC para IL-8 en las muestras tratadas con los compuestos menos FSC del control no estimulado (basal).
 Los valores del % de inhibición se representaron en el eje de las Y frente a la concentración de los compuestos en el eje de las X, para obtener los valores de CI_{50} .

Ensayo de eliminación microsomal (M)

30 Los experimentos se llevaron a cabo en placas de vidrio de 96 pocillos a 37 °C en una plataforma Tecan EVO automatizada. Los compuestos de prueba con una concentración de 10 mM en DMSO puro se diluyeron con un factor de 1:1000 en agua hasta 10 µM. Esta solución (30 µL) se añadió a 120 µL de proteína microsomal de hígado de rata (1,25 mg/mL) suspendida en tampón de fosfato (pH 7,4). Las reacciones se iniciaron mediante la adición de 150 µL de una solución de cofactor que contenía NADPH 2 mM. En puntos de evaluación de la reacción específicos (0, 5, 20 y 30 min), se retiraron alícuotas (50 µL) y las reacciones se terminaron mediante su adición a acetonitrilo (100 µL) que contenía los patrones internos analíticos (alprenolol 1 µM y cloroxazona 1,6 µM) y se almacenaron a -20 °C durante al menos 1 h para conseguir la precipitación completa de las proteínas. A continuación, las muestras se centrifugaron a 5000 g a 4 °C durante 35 min y se analizaron 20 µL de los sobrenadantes mediante LC-MS/MS para cuantificar el artículo de prueba remanente. El porcentaje del compuesto de prueba remanente, respecto a la incubación en el tiempo de cero minutos, se utiliza para estimar la constante de velocidad de eliminación *in vitro* (k_{mic}), que se utiliza para calcular las tasas de eliminación metabólicas *in vitro*.

En la siguiente Tabla 4 se proporcionan los datos del ensayo bioquímico para los ejemplos 1-115:

Tabla 4: Datos del ensayo bioquímico

	Ensayo A	Ensayo B	Ensayo C	Ensayo D	Ensayo E	Ensayo F	Ensayo G
	PI3K α	PI3K β	VPS34	PI4K β	PI3K γ	PI3K δ	mTOR
Ejemplo	CI_{50} (µM)	CI_{50} (µM)	CI_{50} (µM)	CI_{50} (µM)	CI_{50} (µM)	CI_{50} (µM)	CI_{50} (µM)
1	0,19	4,05	> 9,1	1,95	0,007	0,17	2,37
2	0,53	3,15	> 9,1	5,40	0,065	0,46	> 9,1
3	0,77	2,04	> 9,1	1,08	0,044	0,07	3,11
4	0,19	1,87	1,95	1,44	0,011	0,08	2,63
4.1	0,28	1,60	6,60	3,90	0,018	0,46	9,5
4.2	0,21	0,90	> 10	0,65	0,008	0,38	1,3
4.3	0,26	7,20	> 10	1,70	0,021	2,70	7,3
4.4	0,56	2,95	> 10	8,20	0,212	1,85	> 10
4.5	0,25	2,80	> 10	5,25	0,575	0,48	> 10
4.6	0,52	4,10	> 10	2,70	0,021	1,90	1,4
4.7	0,30	4,70	> 10	1,70		0,85	7,7

ES 2 761 569 T3

	Ensayo A	Ensayo B	Ensayo C	Ensayo D	Ensayo E	Ensayo F	Ensayo G
	PI3K α	PI3K β	VPS34	PI4K β	PI3K γ	PI3K δ	mTOR
Ejemplo	CI ₅₀ (μ M)	CI ₅₀ (μ M)	CI ₅₀ (μ M)	CI ₅₀ (μ M)	CI ₅₀ (μ M)	CI ₅₀ (μ M)	CI ₅₀ (μ M)
4.8	0,57	4,65	> 10	3,15	0,150	0,21	> 10
4.9	0,62	4,50	> 10	> 10	0,046	1,00	> 10
5	0,08	1,15	> 9,55	4,90	0,011	0,06	6,5
5.1	1,25	6,45	> 10	4,40	0,028	1,10	8,2
5.2	0,19	1,30	> 10	0,90	0,007	0,28	> 10
5.3	1,40	5,00	> 10	7,50	0,026	0,42	> 10
5.4	0,25	3,10	> 10	2,20	0,022	0,57	3
5.5	0,32	1,00	> 10	4,00	0,021	0,39	> 10
5.5a	0,76	2,90	> 10	4,60	0,110	0,95	> 10
5.6	0,70	4,50	> 10	7,80	0,011	0,35	> 10
6	0,40	2,30	> 10	2,73	0,036	0,62	6,85
7	0,95	3,80	> 10	3,98	0,024	0,82	8,1
8	0,06	0,43	> 10	6,10	0,004	0,08	> 10
8.1	0,02	0,36	> 10	2,80	0,017	0,08	0,98
8.2	0,04	2,10	> 10	5,10	0,005	0,08	8,2
9	0,30	> 9,10	0,89	1,92	0,014	0,22	5,9
10	0,90	4,30	> 9,8	> 9,8	0,040	0,55	4,2
11	0,07	0,29	> 10	5,10	0,012	0,05	> 10
12	0,16	0,23	> 10	5,30	0,008	0,27	> 10
13	0,14	0,85	> 10	4,40	0,016	0,11	1,6
14	0,17	1,10	> 10	2,60	0,013	0,10	> 10
15	0,62	4,20	1,62	3,39	0,012	0,24	7,9
16	0,10	6,36	> 9,1	4,66	0,087	0,26	> 9,1
17	0,30	1,40	8,10	1,50	0,010	0,17	8,5
18	0,09	3,84	> 9,1	> 9,1	0,058	0,47	> 9,1
19	0,04	0,10	> 10	1,30	< 0,003	0,11	> 10
19.1	0,55	> 10	> 10	4,00	0,140	1,80	
19.2	0,68	1,90	> 10	3,70	0,044	0,29	
19.3	1,30	0,68	> 10	1,20	0,039	0,14	
19.4	0,46	1,70	> 10	2,10	0,051	0,51	
19.5	2,10	9,20	> 10	2,30	0,190	1,70	
19.6	0,70	4,90	> 10	1,50	0,150	1,10	
19.7	0,41	3,90	> 10	3,20	0,078	0,53	
19.8	3,00	> 10	> 10	2,20	0,230	1,20	
19.9	1,60	9,50	> 10	1,90	0,200	1,40	
19.10	0,42	3,50	> 10	3,70	0,028	0,57	
19.11	0,32		> 10	5,10	0,056	0,42	
19.12	0,24	2,60	> 10	4,30	0,027	0,62	
19.13	0,61	3,10	> 10	1,60	0,048	0,82	
19.15	0,79	> 10	> 10	0,90	0,050	1,40	
19.16	0,40	0,98	> 10	1,50	0,014	0,28	
19.17	1,00	> 10	> 10	1,40	0,130	2,80	

ES 2 761 569 T3

	Ensayo A	Ensayo B	Ensayo C	Ensayo D	Ensayo E	Ensayo F	Ensayo G
	PI3K α	PI3K β	VPS34	PI4K β	PI3K γ	PI3K δ	mTOR
Ejemplo	CI ₅₀ (μ M)	CI ₅₀ (μ M)	CI ₅₀ (μ M)	CI ₅₀ (μ M)	CI ₅₀ (μ M)	CI ₅₀ (μ M)	CI ₅₀ (μ M)
19.18	0,76	> 10	> 10	3,80	0,180	1,30	
19.19	3,10	6,10	> 10	8,50	0,380	3,60	
19.20	2,80	> 10	> 10	4,20	0,400	2,90	
19.21	0,66	3,4	> 10	1,6	0,016	0,54	
19.22	2	5,8	> 10	8,6	0,51	1,4	
20	0,08	1,20	> 10	1,60	0,016	0,39	4,05
21a	0,13	0,68	> 10	0,98	0,013	0,04	
21b	0,07	0,88	> 10	1,71	0,005	0,09	
22	0,21	2,70	> 10	0,94	0,032	0,20	
23a	0,26	2,55	> 10	2,10	0,027	0,12	
23b	0,26	1,20	> 10	3,00	0,047	0,13	
24	0,28	2,40	> 10	2,40	0,041	0,28	
25	0,40	4,40	> 10	1,30	0,043	0,43	
26	0,22	3,00	> 10	3,40	0,067	1,10	0,32
27	0,66	4,40	> 10	2,40	0,070	0,86	
28	0,05	0,45	2,00	0,68	0,130	0,20	0,13
29	0,42	5,60	> 10	9,90	0,140	1,10	> 10
30	0,33	1,50	> 10	3,10	0,010	0,99	4,7
31	0,53	3,63	> 10	1,26	0,033	0,74	
32	1,06	7,05	> 10	5,75	0,062	1,15	> 10
33	0,13	3,20	3,90	4,45	0,096	0,68	
34	0,07	0,85	> 10	1,30	0,059	0,04	
35	0,71	2,90	> 10	0,82	0,016	0,40	
35.1	0,41	4,20	> 10	2,20	0,008	0,47	
35.2	0,27	6,70	> 10	0,63	0,009	0,09	
35.3	0,39	3,50	> 10	1,30	0,033	0,59	
35.4	0,18	3,10	> 10	1,00	0,033	0,51	> 10
35.5	1,10	8,80	> 10	1,20	0,071	0,28	
35.6	1,00	8,00	> 10	2,80	0,041	0,54	6,3
36a	0,39	2,20	> 10	1,40	0,021	0,75	
36b	0,26	5,30	> 10	0,96	0,021	0,45	
37	0,89	4,00	> 10	3,40	0,035	0,55	
37.1	0,34	5,50	> 10	3,50	< 0,003	> 10	8,8
37.2	1,40	> 10	> 10	> 10	< 0,003	0,49	> 10
37.3	0,14	2,10	> 10	1,80	0,004		3
37.4	0,57	6,70	> 10	2,40	0,013	1,20	
37.5	0,16	5,30	> 10	8,00	0,018	0,27	
37.6	0,25	0,80	> 10	2,20	0,027	0,38	
37.7	0,47	2,30	> 10	1,20	0,032	0,60	
37.8	0,30	4,80	> 10	5,70	0,033	0,45	6,4
37.9	0,15	0,47	> 10	1,70	0,043	0,18	
37.10	0,56	9,10	> 10	> 10	0,043	0,50	

ES 2 761 569 T3

	Ensayo A	Ensayo B	Ensayo C	Ensayo D	Ensayo E	Ensayo F	Ensayo G
	PI3K α	PI3K β	VPS34	PI4K β	PI3K γ	PI3K δ	mTOR
Ejemplo	CI ₅₀ (μ M)	CI ₅₀ (μ M)	CI ₅₀ (μ M)	CI ₅₀ (μ M)	CI ₅₀ (μ M)	CI ₅₀ (μ M)	CI ₅₀ (μ M)
37.11	0,19	1,30	> 10	8,10	0,046	1,20	> 10
37.12	0,81	6,70	> 10	3,40	0,060	1,10	
37.13	0,35	2,80	> 10	5,00	0,063	0,50	> 10
37.14	0,36	4,30	> 10	1,40	0,071	0,04	
37.15	0,29	3,90	> 10	5,40	0,078	0,16	> 10
37.16	0,07	1,20	> 10	0,90	0,086	0,04	
37.17	0,47	2,80	> 10	8,60	0,100	0,45	
37.18	0,47	0,22	> 10	> 10	0,110	0,41	> 10
37.19	0,54	4,90	> 10	8,60	0,120	0,46	
37.20	1,80	9,00	> 10	5,10	0,130	2,00	
37.21	1,80	10,00	> 10	> 10	0,120	0,99	
37.22	0,62	2,40	> 10	1,70	0,150	0,46	
37.23	0,13	2,20	> 10	2,10	0,160	0,36	
37.24	1,70	6,30	> 10	2,90	0,200	0,51	
37.25	3,80	> 10	> 10	> 10	0,220	1,80	> 10
37.26	0,72	3,10	> 10	> 10	0,280	1,60	> 10
37.27	1,40	2,70	> 10	4,80	0,290	0,12	
37.28	0,58	3,80	> 10	2,80	0,310	0,64	
37.29	0,91	0,91	> 10	7,10	0,350	0,61	> 10
37.30	0,10	1,50	> 10	1,90	0,620	0,11	
37.31	0,05	2,50	> 10	6,20	0,690	0,26	
37.32	1,10	> 10	> 10	8,50	0,700	1,50	
37.33	2,50	6,50	> 10	> 10	0,770	0,18	
37.34	1,40	> 10	> 10	> 10	5,500	0,42	
37.35	0,59	3,30	> 10	3,20		1,20	> 10
37.37a	0,39	4,10	> 10	3,80	0,046	0,49	
37.37b	0,42	1,50	> 10	3,20	0,017	0,80	
37.38	0,55	> 10	> 10	7,50	0,250	0,37	
37.39	1,80	3,30	> 10	4,80	0,410	2,30	> 10
38	0,32	4,70	> 10	3,10	0,038	0,07	
39	0,45	3,70	> 10	1,30	0,096	0,29	
40	0,44	4,00	> 10	3,20		0,38	
41	0,76	0,63	> 10	2,00	0,028	0,55	
42	0,89	> 10	> 10	2,90	0,056	1,10	
43	2,60	> 10	> 10	1,30	0,066	1,90	
44	0,05	1,60	> 10	3,55	0,029	0,07	> 10
45	0,23	2,60	> 10	7,40	0,110	0,06	9,1
46	0,39	> 10	> 10	> 10	0,067	0,18	
47	0,10	0,89	> 10	4,40	0,094		4
48	0,30	5,10	> 10	6,00	0,073	0,11	> 10
49	0,27	2,10	> 10	6,80	0,089	0,14	8,1
50	1,60	4,40	> 10	4,70	0,045	0,48	

ES 2 761 569 T3

	Ensayo A	Ensayo B	Ensayo C	Ensayo D	Ensayo E	Ensayo F	Ensayo G
	PI3K α	PI3K β	VPS34	PI4K β	PI3K γ	PI3K δ	mTOR
Ejemplo	CI ₅₀ (μ M)	CI ₅₀ (μ M)	CI ₅₀ (μ M)	CI ₅₀ (μ M)	CI ₅₀ (μ M)	CI ₅₀ (μ M)	CI ₅₀ (μ M)
51	0,42	1,80	> 10	> 10	0,061	0,60	
52	1,10	> 10	> 10	> 10	0,086	1,40	
53	0,68	2,20	> 10	2,30	0,093	0,09	
54	0,79	4,50	> 10	5,20	0,100	0,20	
55	0,09	1,20	> 10	4,70	0,008	0,02	
56	1,30	6,30	> 10	> 10	0,080	0,20	
57	1,70	> 10	> 10	> 10	0,190	0,98	2,4
58	1,30	> 10	> 10	3,20	0,120	0,72	
59	0,83	9,20	> 10	> 10	0,280	0,71	
60	9,40	> 10	> 10	> 10	0,880	> 10	> 10
61	1,10	1,30	> 10	1,70	1,700	5,80	6,7
62	1,20	> 10	> 10	6,60	2,600	5,00	> 10
63	2,20	5,10	> 10	9,60	0,355	0,54	5,3
64	0,34	0,95	> 10	2,20	0,049	0,65	
65	2,30	9,50	> 10	5,20	0,215	0,59	> 10
66	1,80	1,30	> 10	> 10	0,140	1,20	
67	0,22	2,30	9,50	2,30	0,009	1,20	
68	0,50	2,80	8,40	2,50	0,023	1,40	
69	0,32	2,20	4,40	2,40	0,034	0,74	
70	0,58	4,40	> 10	8,20	0,047	1,10	> 10
71	2,60	> 10	> 10	10,00	0,047	5,90	> 10
72	1,20	1,30	> 10	> 10	0,062	0,40	0,37
73	0,24	1,00	> 10	1,10		0,52	> 10
74	0,52	5,90	2,20	5,00	0,060	1,60	
75	0,66	> 10	> 10	> 10	0,075	2,70	8,2
76a	0,35	3,85	> 10	7,00	0,069	0,53	
76b	0,21	4,10	> 10	6,80	0,038	0,40	
77	0,03	1,70	> 10	2,10	0,031	1,20	> 10
78	0,09	2,50	> 10	0,49	0,018	0,10	
79	0,13	5,40	> 10	2,80	0,034	0,12	
80	0,90	4,65	> 10	3,55	0,200	1,15	> 10
81	7,50	6,30	> 9,8	> 9,775	1,800	6,18	6,6
82a	0,14	1,03	3,85	1,35	0,041	0,19	
82b	0,23	1,70	2,50	1,50	0,038	0,21	
83.1	0,40	2,50	4,60	2,50	0,170	1,30	
83.2	0,40	6,20	6,20	2,40	0,039	0,66	
83.3	0,57	3,00	9,70	1,70		0,90	
83.4	0,35	2,10	2,20	1,30	0,038	0,64	
83.5	0,43	3,40	5,20	2,80	0,086	1,50	
84	0,27	4,45	> 10	2,65	0,008	0,15	
85	0,30	1,30	> 10	> 10	0,020	0,65	
86	0,22	2,90	> 10	6,30	0,065	0,29	

ES 2 761 569 T3

	Ensayo A	Ensayo B	Ensayo C	Ensayo D	Ensayo E	Ensayo F	Ensayo G
	PI3K α	PI3K β	VPS34	PI4K β	PI3K γ	PI3K δ	mTOR
Ejemplo	CI ₅₀ (μ M)	CI ₅₀ (μ M)	CI ₅₀ (μ M)	CI ₅₀ (μ M)	CI ₅₀ (μ M)	CI ₅₀ (μ M)	CI ₅₀ (μ M)
87	0,29	1,70	> 10	6,10	0,140	0,14	
88	0,06	0,27	> 10	0,31	0,013	0,07	
89	0,10	0,23	> 10	1,50	0,015	0,13	
90	0,16	0,88	> 10	0,75	0,012	0,32	
91	0,16	0,22	> 10	0,79	0,016	0,08	
92	1,60	1,90	> 10	5,10	0,013	0,27	
93	0,88	4,80	> 10	7,50	0,057	0,45	
94a	0,81	1,80	> 10	3,80	0,180	2,80	3,30
94b	0,75		> 10	1,30	0,076	0,73	
95	0,10	0,69	> 10	0,86	0,014	0,09	> 10
96	1,10	1,38	> 10	2,80	0,009	0,63	
97	0,16	1,10	3,80	1,34	0,012	0,52	6,5
98	0,21	1,70	2,50	0,83	0,015	0,21	7,9
99	0,18	1,70	> 10	1,20	0,022	0,41	
100	0,26	2,25	> 10	4,25	0,024	0,60	
101.1	0,52	4,70	> 10	1,20	0,040	0,97	> 10
101.2	0,44	1,10	> 10	1,40	0,040	0,36	> 10
101.3	0,80	5,10	> 10	3,60	0,130	0,79	
102	3,10	1,75	> 10	8,60	0,055	1,40	
103a	0,62	5,00	> 10	0,77	0,045	1,20	
103b	0,50	> 10	> 10	2,00	0,072	0,72	
104.1	0,18	> 10	1,10	2,40	0,120	2,20	
104.2	0,31	> 10	3,30	1,10	0,280	8,90	
104.3	0,58	2,7	4,7	4,6	0,087	2,5	
104.4	0,19	1	4	2,8	0,062	2,7	
104.5	0,35	> 10	2,00	3,10	0,230	2,00	
104.6	0,22	> 10	1,90	2,20	0,092	2,40	
104.7	0,31	> 10	3,20	1,80	0,013	> 10	
104.8	0,15	0,8	4,8	2	0,056	0,59	
104.9	0,22	1,3	1,6	1,2	0,091	1,7	
104.10	0,27	1,1	1,5	1,6	0,048	1,6	
104.11	0,03		0,30	0,50	0,007	0,61	
104.12	0,13	0,95	1,4	2,1	0,070	1,5	
104.13	0,24	1,8	> 10	3,4	0,110	2,2	
104.14	0,21	1,7	1,2	1,2	0,072	1,3	
104.15	0,19	> 10	1,60	1,90	0,030	5,00	
104.16	0,14	> 10	1,20	1,30	0,047	3,40	
105	1,3	7,6	> 10	2,9	0,0094	0,68	
106	0,33	2,7	> 10	6,4	0,013	0,72	7,6
107	0,05	0,46	> 10	0,66	0,024	0,032	
108	0,64	7,3	> 10	5,9	0,041	0,14	> 10
109	0,79	2	> 10	5	0,0455	2	

	Ensayo A	Ensayo B	Ensayo C	Ensayo D	Ensayo E	Ensayo F	Ensayo G
	PI3K α	PI3K β	VPS34	PI4K β	PI3K γ	PI3K δ	mTOR
Ejemplo	Cl ₅₀ (μ M)	Cl ₅₀ (μ M)	Cl ₅₀ (μ M)	Cl ₅₀ (μ M)	Cl ₅₀ (μ M)	Cl ₅₀ (μ M)	Cl ₅₀ (μ M)
110	2,75	9,5	> 10	> 10	0,15	1,28	
111	0,58	> 10,00	2,9	1,7	1,4	2,3	
112	0,14	0,66	3,5	0,73	0,038	0,41	
113	1,15	8,85	> 10	2,45	0,305	2,6	
114.1	0,25	1,4	3,4	4,5	0,077	1,2	-
114.2	0,41	2,8	4,4	2,3	0,120	1,3	-
114.3	0,59	8,4	> 10	8,1	0,120	1,7	-
114.4	0,08	1,2	1,2	0,63	0,049	0,19	-
115	0,28	1,3	6,8	0,62	0,013	0,38	-

Se determinó que los siguientes compuestos no eran activos en el ensayo E:

- 3-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-5-metilbencenosulfonamida;
- 3-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-5-(trifluorometil)bencenosulfonamida;
- 3-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-(trifluorometil)bencenosulfonamida.

Tabla 5: Datos celulares en ensayos específicos para la isoforma (Ensayos H, I, J, K1, K2), datos sobre el cambio de forma de los neutrófilos en sangre entera (WBSC, Ensayo L) y datos de eliminación intrínseca en microsomas de hígado de rata (RLM, Ensayo M).

	Ensayo H	Ensayo I	Ensayo J	Ensayo K1	Ensayo K2	Ensayo L	Ensayo M
	PI3K α	PI3K β	PI3K δ	PI3K γ	PI3K γ	WBSC	Elim (int.) en RLM
Ejemplo	Cl ₅₀ (μ M)	Cl ₅₀ (μ M)	Cl ₅₀ (μ M)	Cl ₅₀ (μ M)	Cl ₅₀ (μ M)	Cl ₅₀ (μ M)	(μ L.min ⁻¹ .mg ⁻¹)
1	7,08	5,98	2,78	0,064		2,19	67
2	7,75	9,19	3,92	0,267		0,84	28
3	1,91	3,03	1,64	0,223		0,50	82
4	1,25	2,31	1,33	0,046		0,28	71
4.1				0,041			26
4.2	> 10	4,89	1,44	0,035			19
4.3				0,190		1,02	34
4.4	> 10	> 10	2,20	0,158	0,384	0,94	41
4.5	> 10	> 10	4,65	0,038		0,59	31
4.6	6,23	> 3	2,46	0,063		1,77	84
4.7	6,40	> 3	1,53	0,068			201
4.8	> 10	4,47	1,42	0,110			93
4.9	> 10	> 10	5,34	0,213		3,16	125
5	0,74	1,44	0,59	0,055		0,25	100
5.1	8,94	> 3	4,04	0,169		4,99	109
5.2	0,63	> 3	0,29	0,023			94
5.3	7,56	> 10	3,97	0,200	0,881		77
5.4		> 10	> 10	0,012		0,38	50
5.5	4,43	> 10	0,84	0,140			67
5.5a	> 10	2,18	1,32				55
5.6				0,281	1,151		50
6	7,84	4,67	2,27	0,114	0,141	0,99	60

ES 2 761 569 T3

	Ensayo H	Ensayo I	Ensayo J	Ensayo K1	Ensayo K2	Ensayo L	Ensayo M
	PI3K α	PI3K β	PI3K δ	PI3K γ	PI3K γ	WBSC	Elim (int.) en RLM
Ejemplo	Cl ₅₀ (μ M)	Cl ₅₀ (μ M)	Cl ₅₀ (μ M)	Cl ₅₀ (μ M)	Cl ₅₀ (μ M)	Cl ₅₀ (μ M)	(μ L.min ⁻¹ .mg ⁻¹)
7	5,88	6,73	3,45	0,108	0,247	0,84	46
8	0,65	4,68	0,42			0,92	154
8.1	0,31	0,98	0,28	0,018	0,054	0,53	153
8.2	0,54	1,43	0,33		0,178	0,63	132
9	5,19	5,12	3,43	0,156	0,144	1,28	34
10	6,63	4,03	1,81	0,202	0,224	0,95	46
11	0,15	0,72	0,14	0,018	0,052	0,44	55
12	1,46	3,94	0,90	0,020	0,076	0,38	48
13	1,13	> 10	1,13	0,040	0,286	0,66	77
14	1,53	4,48	0,75	0,022	0,108	0,88	112
15	5,92	8,93	3,54	0,240	0,313	1,91	39
16	2,38	8,25	4,76	0,263		2,47	72
17	3,31	> 10	1,63	0,037		2,62	199
18	2,03	> 10	3,68	0,180	0,610	1,20	150
19	0,22	0,75	0,18	0,017	0,075	0,61	103
19.1	9,29*	> 10*	3,45*				254
19.2	> 10*	> 10*	2,56*		0,032		152
19.3	> 10*	> 10*	4,75*	-	0,544	-	17
19.4	> 10*	> 10*	2,18*		2,395	29,13	13
19.5	> 10*	> 10*	6,33*				340
19.6	> 10*	> 10*	7,34*				386
19.7	> 10*	> 10*	1,56*	0,067	0,341		615
19.8	> 10*	> 10*	4,04*				113
19.9	5,44*	> 10*	2,83*				> 924
19.10	7,3*	> 10*	2,17*	0,085	0,309		59
19.11	> 10*	> 10*	> 10*		0,807		505
19.12	1,64*	> 10*	1,1*		0,193		670
19.13	6,33*	> 10*	3,55*		0,367		352
19.15	> 10*	> 10*	2,78*	0,232	0,602		145
19.16	3,72*	> 10*	2,18*	0,042	0,093	1,86	61
19.17	> 10*	> 10*	> 10*		0,223		98
19.18	9,53*	> 10*	6,59*				634
19.19	> 10*	> 10*	> 10*				568
19.20	> 10*	> 10*	7,04*				
19.21	2,91*	> 10*	1,78*	0,065	0,260	8,26	412
12.22	> 10*	> 10*	3,01*				
20	0,41	> 3	0,27	0,011	0,057	0,38	50
21a	0,74		0,36		0,047		84
21b	0,97	1,84	0,46	0,020	0,023		91
22	0,51	2,40	0,48				
23a	2,59	> 3	1,43		0,192		57
23b	3,17	> 3	1,44				504

ES 2 761 569 T3

	Ensayo H	Ensayo I	Ensayo J	Ensayo K1	Ensayo K2	Ensayo L	Ensayo M
	PI3K α	PI3K β	PI3K δ	PI3K γ	PI3K γ	WBSC	Elim (int.) en RLM
Ejemplo	Cl ₅₀ (μ M)	Cl ₅₀ (μ M)	Cl ₅₀ (μ M)	Cl ₅₀ (μ M)	Cl ₅₀ (μ M)	Cl ₅₀ (μ M)	(μ L.min ⁻¹ .mg ⁻¹)
24	2,91	6,62	0,71	0,078	0,077	2,22	43
25	2,81	> 10	1,19	0,094	0,174	1,03	78
26							30
27	2,57	> 10	1,12	0,048		2,66	81
28				0,014	0,058		31
29	0,67	> 10	1,28				50
30	-	-	-	-	0,238	-	45
31	1,94	> 10	0,77	0,089	0,220		331
32	8,92	4,10	1,17	0,194		5,93	26
33	> 10	> 10	> 10	0,174	0,300	19,35	47
34	0,54	1,24	0,71		0,033	0,54	43
35	3,61	> 10	1,73	0,085		6,09	49
35.1	> 10	> 3	3,77				126
35.2	> 3	6,39	0,54		0,169		105
35.3	> 10	> 10	> 3	0,091		4,81	87
35.4	1,25	2,29	0,94				239
35.5	> 10	7,37	1,24	0,132	0,322		136
35.6	> 10	4,18	1,36		0,092		102
36a	> 10	> 10	2,72	0,103	0,718	2,90	38
36b	> 10	9,63	2,48	0,043	0,049		87
37	5,15	1,54	3,48	0,079	0,304	0,67	41
37.1	5,83	4,22	8,53	0,049			235
37.2	> 10	> 10	4,15	0,957			732
37.3	1,71	> 10	1,23				> 924
37.4	> 10	> 10	> 10	1,077	0,585	-	28
37.5	1,88	> 3	0,94	0,262			649
37.6	2,86	> 10	1,06				312
37.7	3,27	8,33	1,65		0,103		108
37.8	> 10	> 10	0,93				243
37.9	2,35	3,26	1,63				872
37.10	1,41	> 10	1,99	0,075			206
37.11	0,90	2,52	0,90				623
37.12	7,62	> 10	2,76	0,405	0,831		71
37.13	2,21	3,86	1,24				752
37.14				0,056			425
37.15	2,07	3,61	0,79				196
37.16	1,16	6,00	0,92				512
37.17	> 10	> 10	> 10				142
37.18	> 10	3,36	1,34				92
37.19	7,97	> 10	2,35	0,245			67
37.20	9,32	> 10	3,75				514
37.21	> 10	2,52	> 10	0,846	0,813		80

ES 2 761 569 T3

	Ensayo H	Ensayo I	Ensayo J	Ensayo K1	Ensayo K2	Ensayo L	Ensayo M
	PI3K α	PI3K β	PI3K δ	PI3K γ	PI3K γ	WBSC	Elim (int.) en RLM
Ejemplo	Cl ₅₀ (μ M)	Cl ₅₀ (μ M)	Cl ₅₀ (μ M)	Cl ₅₀ (μ M)	Cl ₅₀ (μ M)	Cl ₅₀ (μ M)	(μ L.min ⁻¹ .mg ⁻¹)
37.22	7,26	> 10	2,07				379
37.23	2,91	> 10	1,07				> 924
37.24	> 10	> 10	2,82				103
37.25							26
37.26	2,23	2,89	1,42				231
37.27	4,62	5,72	0,63			0,69	280
37.28							
37.29							14
37.30	2,67	5,38	1,86				512
37.31	1,00	> 10	1,10				> 924
37.32	> 10	> 10	> 10				207
37.33	4,79	> 10	0,59				
37.34	> 10	> 10	1,90				221
37.35	3,57	> 10	1,42	-	0,101	-	157
37.37a	> 10	> 3	5,07				695
37.37b	> 10	> 3	6,61	0,121	0,292		> 924
37.38	> 10	> 10	> 10				471
37.39	> 10	> 10	1,15				93
38	> 10	4,23	2,64	0,055		0,65	158
39				0,084		2,00	41
40				0,071	0,457		
41	> 10	> 10	> 10		0,185		20
42	> 10	> 10	> 10	0,127	0,088	0,90	41
43	> 10	> 10	> 10	0,166	0,259	3,33	39
44	0,30	> 10	0,38				353
45	> 10	2,93	0,59				180
46	1,46	> 10	1,42				
47	> 10	> 10	0,37				200
48	> 10	> 10	1,17				464
49	> 10	9,56	0,66				203
50	> 10	> 10	> 10	0,074		0,64	38
51	1,56	> 10	1,04	0,073		1,23	96
52	> 10	> 10	6,47	0,275		1,75	46
53	> 10	6,07	1,89		0,224		
54	> 10	> 10	> 10	0,056	0,206	1,02	19
55	0,32	0,41	0,36	0,011	0,034		80
56	> 10	7,63	> 10	0,138	0,177	1,71	44
57	3,23	8,72	2,93				278
58	> 10	> 10	1,53				89
59	> 10	> 10	2,18				74
60							
61	> 10*	> 10*	> 10*				26

ES 2 761 569 T3

	Ensayo H	Ensayo I	Ensayo J	Ensayo K1	Ensayo K2	Ensayo L	Ensayo M
	PI3K α	PI3K β	PI3K δ	PI3K γ	PI3K γ	WBSC	Elim (int.) en RLM
Ejemplo	Cl ₅₀ (μ M)	Cl ₅₀ (μ M)	Cl ₅₀ (μ M)	Cl ₅₀ (μ M)	Cl ₅₀ (μ M)	Cl ₅₀ (μ M)	(μ L.min ⁻¹ .mg ⁻¹)
62	> 10	> 10	7,00				47
63	> 3	> 10	> 10				18
64	4,12	2,92	2,92		0,206		367
65	> 10	> 10	2,80				55
66							89
67	> 10	> 10		0,158	0,101	0,67	14
68	> 10	> 10		0,196	0,161	0,63	26
69	> 10	2,70		0,077	0,156	0,74	74
70	> 6,5	> 3	3,18		0,103		44
71	> 6,5	> 3	> 10	0,233	0,626		19
72	5,20	1,78	1,49	0,067		19,35	102
73	2,53	> 10	1,19	-	0,098	-	30
74	> 10	> 10		0,161	0,141	16,66	26
75	7,86	0,85	4,59	0,472			59
76a	3,04	2,83	0,69				124
76b	1,59	9,22	0,54				107
77	3,58	> 10	> 10	0,054		0,92	93
78	> 10	> 10	1,38	0,042		1,97	85
79	0,34	> 10	0,44				164
80	5,86	2,97	1,27	0,092			118
81	> 10	4,20	> 10				25
82a	8,77*	7,45*	2,08*		0,076	0,60	24
82b	4,94*	> 10*	1,58*		0,228		132
83a	5,1*	7,52*	2,15*				72
83.1					0,526		65
83.2					0,145		77
83.3						0,76	38
83.4					0,407		99
83.5					0,393		29
84	7,03	> 10	5,27	0,056	0,101		90
85	> 10	2,98	0,95	0,123	0,198	1,42	45
86							249
87	4,35*	> 10*	0,63*		0,264		322
88	1,43*	2,08*	0,42*		0,379		108
89	0,73*	1,62*	0,23*		0,237		144
90	> 10	3,57	> 10				202
91	4,36	2,47	2,10				457
92	> 10	> 10	2,53		0,130		89
93	> 10	> 10	2,79				326
94a	3,86*	> 10*	1,2*		0,082	0,72	40
94b	> 10*	> 10*	3,02*		0,900		57
95	0,38*	2,88*	0,09*		0,024	0,24	< 3,42

ES 2 761 569 T3

	Ensayo H	Ensayo I	Ensayo J	Ensayo K1	Ensayo K2	Ensayo L	Ensayo M
	PI3K α	PI3K β	PI3K δ	PI3K γ	PI3K γ	WBSC	Elim (int.) en RLM
Ejemplo	Cl ₅₀ (μ M)	Cl ₅₀ (μ M)	Cl ₅₀ (μ M)	Cl ₅₀ (μ M)	Cl ₅₀ (μ M)	Cl ₅₀ (μ M)	(μ L.min ⁻¹ .mg ⁻¹)
96	5,84*	> 10*	1,25*		0,183	0,60	68
97	2,84	> 10	1,79		0,021		41
98	3,46	2,55	1,32	0,015		0,31	30
99	1,4*	7,15*	0,63*	-	0,047	-	33
100	4,14	> 10	1,51	0,259	0,067	3,24	67
101.1	> 10*	> 10*	7,92*	-	0,109	-	27
101.2	> 10*	> 10*	2,54*	-	0,181	-	75
101.3	> 10*	> 10*	> 10*	0,094	-	-	148
102	> 10*	> 10*	3,92*	-	0,218	0,98	43
103a	6,74*	> 10*	1,85*	-	0,113	1,35	45
103b	8,57*	> 10*	2,80*	-	0,056	1,80	36
104.1	3,25*	> 10*	1,95*	-	-	-	-
104.2	2,93*	3,26*	1,52*	-	-	-	-
104.3	5,63*	-	3,2*	-	0,292	-	-
104.4	5,24*	7,89*	4,06*	-	0,137	-	37
104.5	6,62*	> 10*	2,45*	-	-	-	-
104.6	5,29*	> 10*	2,35*	-	-	-	24
104.7	> 10*	> 10*	9,48*	-	0,235	-	-
104.8	2,55*	-	1,02*	-	0,166	-	-
104.9	2,62*	3,49*	1,42*	-	0,197	-	111
104.10	1,1*	8,99*	1,13*	-	0,072	-	-
104.11	1,59*	2,63*	0,71*	-	0,074	-	74
104.12	1,79*	3,81*	0,98*	-	0,161	-	338
104.13	> 10*	> 10*	5,66*	-	-	-	51
104.14	1,46*	6,47*	0,89*	-	0,200	-	383
104.15	3,58*	5,2*	1,48*	-	0,152	-	< 3,4
104.16	3,52*	5,06*	1,25*	-	0,167	-	-
105	6,38*	6,59*	1,19*		0,242	1,92	115
106	1,14	1,02	0,55				96
107	0,75	3,36	0,56	0,01			83
108	> 10	3,31	1,11	0,173			44
109	> 10	> 10	7,79	0,207	0,278		66
110	9,31*	> 10*	4,07*	-	0,891	-	36
111	> 10*	> 3*	1,64*		3,58	13,7	78
112	-	-	-	-	-	-	94
114.1	-	-	-	-	-	-	43
114.2	-	-	-	-	-	-	34
114.3	-	-	-	-	-	-	85
114.4	-	-	-	-	-	-	214
115.0	-	-	-	-	-	-	109

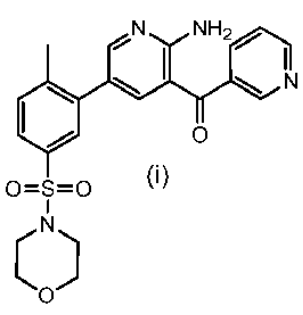
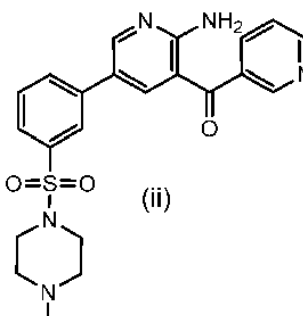
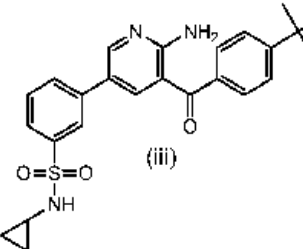
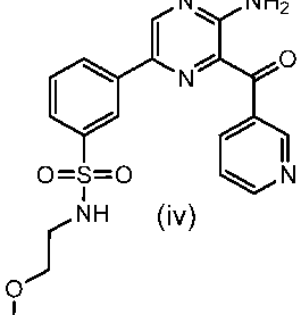
Para los ensayos H, I y J, los datos sin asterisco denotan datos generados en las versiones H1, I1, J1 (formato Surefire) de estos ensayos y los datos con asterisco denotan datos generados en las versiones H2, I2, J2 (formato HTRF) de estos ensayos. Se utilizaron dos formatos de ensayo estrechamente relacionados para generar las actividades celulares de la isoforma gamma de PI3K (CI₅₀). La tabla incluye todos los datos de ambos formatos (Ensayos K1 y K2).

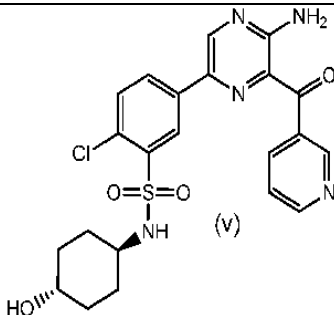
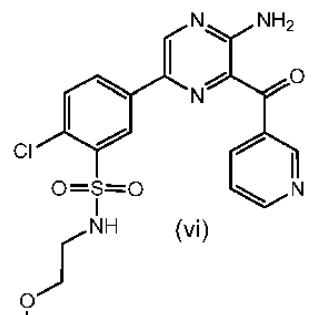
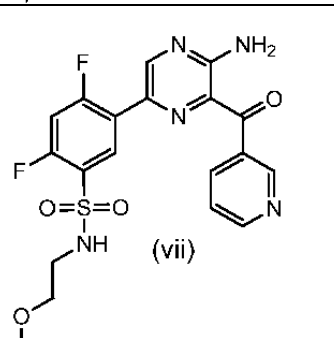
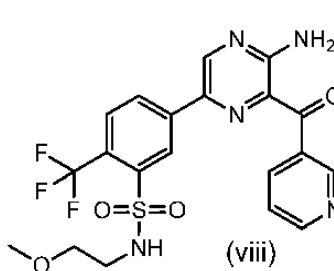
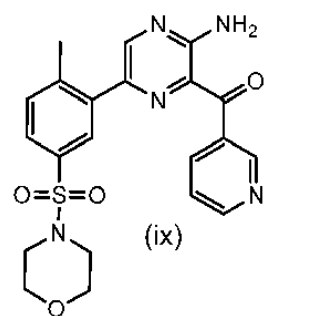
5

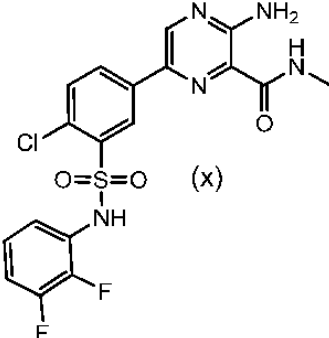
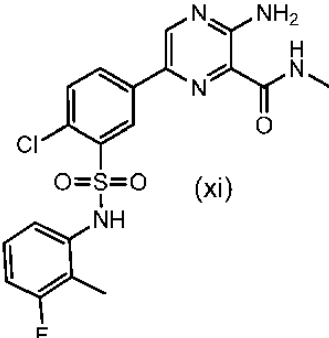
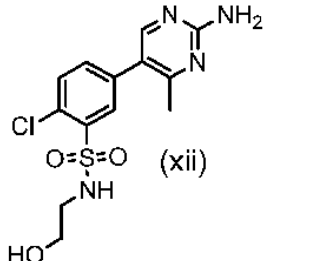
Las siguientes Tablas 6 y 7 proporcionan datos generados en los ensayos anteriores para los compuestos descritos en la técnica anterior.

Tabla 6

10

Compuesto	Ensayo A	Ensayo B	Ensayo C	Ensayo D	Ensayo E	Ensayo F	Ensayo G
	PI3K α	PI3K β	VPS34	PI4K β	PI3K γ	PI3K δ	mTOR
 <p>(i)</p>	0,25	1,24	> 9,4	3,16	0,064	0,63	-
 <p>(ii)</p>	1,50	2,00	> 10	3,00	2,00	> 10	-
 <p>(iii)</p>	0,02	1,70	0,70	0,30	1,200	2,30	-
 <p>(iv)</p>	0,49	1,27	1,76	3,76	0,060	1,50	-
	0,07	0,14	0,91	0,16	0,247	1,97	-

Compuesto	Ensayo A	Ensayo B	Ensayo C	Ensayo D	Ensayo E	Ensayo F	Ensayo G
	PI3K α	PI3K β	VPS34	PI4K β	PI3K γ	PI3K δ	mTOR
 <p>(v)</p>							
 <p>(vi)</p>	0,09	0,19	2,38	0,61	0,034	0,45	-
 <p>(vii)</p>	-	-	-	-	-	-	-
 <p>(viii)</p>	0,06	0,46	-	0,29	-	-	-
 <p>(ix)</p>	0,78	0,63	6,31	4,01	0,007	0,08	-
	0,46	0,70	1,80	0,54	0,110	1,40	2,50

Compuesto	Ensayo A	Ensayo B	Ensayo C	Ensayo D	Ensayo E	Ensayo F	Ensayo G
	PI3K α	PI3K β	VPS34	PI4K β	PI3K γ	PI3K δ	mTOR
 (x)							
 (xi)	1,20	1,60	1,60	0,41	0,031	1,00	4,50
 (xii)	3,32	1,19			0,753	6,01	-

Los compuestos (i)-(ix) se describen en el documento WO09/115517, los compuestos (x) y (xi) se describen en Leahy et al., *J. Med. Chem.*, 2012, 55 (11), págs. 5467–5482 y el compuesto (xii) se describe en el documento WO09/013348.

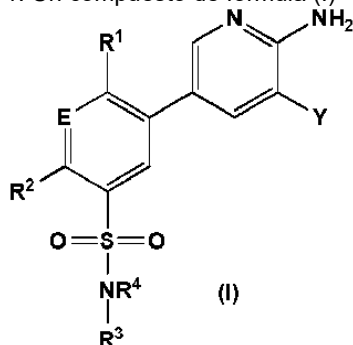
Tabla 7

Compuesto	Ensayo H	Ensayo I	Ensayo J	Ensayo K1	Ensayo K2	Ensayo L	Ensayo M
	PI3K α	PI3K β	PI3K δ	PI3K γ	PI3K γ	WBSC	Elim (int.) en RLM
(i)	0,97	3,77	1,10	0,526	0,838	2,39	47
(ii)	> 10*	> 10*	0,58*	-	9,48	11,32	233
(iii)	-	-	-	-	-	-	219
(iv)	0,93	3,96	1,36	0,128	0,264	2,06	465
(v)	0,18	0,23	0,15	-	-	0,71	173
(vi)	0,17	0,26	0,17	0,182	-	-	630
(vii)	-	-	-	-	-	-	283
(viii)	-	-	-	-	-	-	-
(ix)	0,85	2,29	1,26	0,020	-	2,34	267
(x)	> 10	> 10	2,87	0,352	-	>100	-
(xi)	5,41	5,58	5,87	0,539	-	>44	271
(xii)	> 10*	4,37*	5,55*	-	-	15,12	9

La numeración (i)-(xii) se refiere a los compuestos en la Tabla 6. Para los ensayos H, I y J, los datos sin asterisco denotan datos generados en las versiones H1, I1, J1 de estos ensayos y los datos con asterisco denotan datos generados en las versiones H2, I2, J2 de estos ensayos.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



5 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde

E se selecciona entre N y CR^E;

R¹ es halógeno o alquilo C₁₋₄;

R² y R^E se seleccionan independientemente entre H, halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄ y cicloalquilo C₃₋₇;

10 R³ se selecciona entre

(i) alquilo C₁₋₄ que no está sustituido o está sustituido con 1 o más sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₄, halógeno, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, oxo, CN, -(alquil C₀₋₃)-NR^{3a}R^{3b}, cicloalquilo C₃₋₇ y heterociclilo C₃₋₇, y donde el cicloalquilo C₃₋₇ o heterociclilo C₃₋₇ no está sustituido o está sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₄, halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, oxo y -(alquil C₀₋₃)-NR^{3a}R^{3b};

(ii) alcoxi C₁₋₄ que no está sustituido o está sustituido con 1 o más sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₄, halógeno, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, oxo, CN, -(alquil C₀₋₃)-NR^{3a}R^{3b}, cicloalquilo C₃₋₇ y heterociclilo C₃₋₇, y donde el cicloalquilo C₃₋₇ o heterociclilo C₃₋₇ no está sustituido o está sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₄, halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, oxo y -(alquil C₀₋₃)-NR^{3a}R^{3b};

(iii) -cicloalquilo C₃₋₇ u -O-cicloalquilo C₃₋₇ donde el cicloalquilo C₃₋₇ no está sustituido o está sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₄, halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, oxo y -(alquil C₀₋₃)-NR^{3a}R^{3b};

(iv) un -(alquil C₀₋₃)-(cicloalquilo C₃₋₇) u -O-(alquil C₀₋₃)-(cicloalquilo C₃₋₇) donde el cicloalquilo C₃₋₇ está fusionado de forma espiránica con un segundo cicloalquilo C₃₋₇ o heterociclilo C₃₋₇ a través de un único átomo de carbono, y donde el cicloalquilo C₃₋₇ o heterociclilo C₃₋₇ no está sustituido o está sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₄, halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, oxo y -(alquil C₀₋₃)-NR^{3a}R^{3b};

(v) un -(alquil C₀₋₃)-(heterociclilo C₃₋₇) u -O-(alquil C₀₋₃)-(heterociclilo C₃₋₇), y donde dicho heterociclilo C₃₋₇ no está sustituido o está sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₄, halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, oxo y -(alquil C₀₋₃)-NR^{3a}R^{3b};

(vi) un -(alquil C₀₋₃)-(heterociclilo C₃₋₇) u -O-(alquil C₀₋₃)-(heterociclilo C₃₋₇), y donde dicho heterociclilo C₃₋₇ está fusionado de forma espiránica con un segundo heterociclilo C₃₋₇ o un cicloalquilo C₃₋₇ a través de un único átomo de carbono, y donde el heterociclilo C₃₋₇ o cicloalquilo C₃₋₇ no está sustituido o está sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₄, halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, oxo y -(alquil C₀₋₃)-NR^{3a}R^{3b};

(vii) un piridilo donde el piridilo no está sustituido o está sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₄, halógeno, haloalquilo C₁₋₄ y -(alquil C₀₋₃)-NR^{3a}R^{3b}; y

(viii) H;

R⁴ se selecciona entre H y alquilo C₁₋₄; o

50 R³ y R⁴ junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un heterociclilo C₃₋₇, donde el heterociclilo C₃₋₇ está opcionalmente fusionado de forma espiránica con un segundo heterociclilo C₃₋₇ o un cicloalquilo C₃₋₇ a través de un único átomo de carbono, y donde el heterociclilo C₃₋₇ y cicloalquilo C₃₋₇ no están sustituidos o están sustituidos con de 1 a 3

- sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₄, halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, oxo y -(alquil C₀₋₃)-NR^{3a}R^{3b};
- R^{3a} y R^{3b} se seleccionan independientemente entre H, alquilo C₁₋₄ y haloalquilo C₁₋₄;
- Y es un heteroarilo de 5-6 miembros, donde el heteroarilo no está sustituido o está sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, (alcoxi C₁₋₄)(alquilo C₁₋₄), hidroxialquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, halógeno, -(alquil C₀₋₃)-NR'R", -(alquil C₀₋₃)-(cicloalquilo C₃₋₇), -(alquil C₀₋₃)-(heterociclilo C₃₋₇), -(C=O)-(heterociclilo C₃₋₇), -(C=O)-NR'R", -(alquil C₀₋₃)fenilo y -(alquil C₀₋₃)-heteroarilo de 5-6 miembros; y R' y R" se seleccionan independientemente entre H y alquilo C₁₋₄.
2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde R¹ es halógeno o alquilo C₁₋₄;
- R² se selecciona entre H, halógeno, CF₃ y metilo;
- E es CR^E y R^E es H;
- R³ se selecciona entre
- (i) alquilo C₁₋₄ que no está sustituido o está sustituido con 1 o más sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₄, halógeno, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, oxo, CN, -(alquil C₀₋₃)-NR^{3a}R^{3b}, cicloalquilo C₃₋₇ y heterociclilo C₃₋₇, y donde el cicloalquilo C₃₋₇ o heterociclilo C₃₋₇ no está sustituido o está sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₄, halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, oxo y -(alquil C₀₋₃)-NR^{3a}R^{3b};
- (ii) alcoxi C₁₋₄ que no está sustituido o está sustituido con 1 o más sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₄, halógeno, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, oxo, CN, -(alquil C₀₋₃)-NR^{3a}R^{3b}, cicloalquilo C₃₋₇ y heterociclilo C₃₋₇, y donde el cicloalquilo C₃₋₇ o heterociclilo C₃₋₇ no está sustituido o está sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₄, halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, oxo y -(alquil C₀₋₃)-NR^{3a}R^{3b};
- (iii) -cicloalquilo C₃₋₇ u -O-cicloalquilo C₃₋₇ donde el cicloalquilo C₃₋₇ no está sustituido o está sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₄, halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, oxo y -(alquil C₀₋₃)-NR^{3a}R^{3b};
- (iv) un -(alquil C₀₋₃)-(cicloalquilo C₃₋₇) u -O-(alquil C₀₋₃)-(cicloalquilo C₃₋₇) donde el cicloalquilo C₃₋₇ está fusionado de forma espiránica con un segundo cicloalquilo C₃₋₇ o heterociclilo C₃₋₇ a través de un único átomo de carbono, y donde el cicloalquilo C₃₋₇ o heterociclilo C₃₋₇ no está sustituido o está sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₄, halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, oxo y -(alquil C₀₋₃)-NR^{3a}R^{3b};
- (v) un -(alquil C₀₋₃)-(heterociclilo C₃₋₇) u -O-(alquil C₀₋₃)-(heterociclilo C₃₋₇), y donde dicho heterociclilo C₃₋₇ no está sustituido o está sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₄, halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, oxo y -(alquil C₀₋₃)-NR^{3a}R^{3b};
- (vi) un -(alquil C₀₋₃)-(heterociclilo C₃₋₇) u -(O-alquil C₀₋₃)-(heterociclilo C₃₋₇), y donde dicho heterociclilo C₃₋₇ está fusionado de forma espiránica con un segundo heterociclilo C₃₋₇ o un cicloalquilo C₃₋₇ a través de un único átomo de carbono, y donde el heterociclilo C₃₋₇ o cicloalquilo C₃₋₇ no está sustituido o está sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₄, halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, oxo y -(alquil C₀₋₃)-NR^{3a}R^{3b}; y
- (vii) H;
- R⁴ se selecciona entre H y alquilo C₁₋₄; o
- R³ y R⁴ junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un heterociclilo C₃₋₇, donde el heterociclilo C₃₋₇ está opcionalmente fusionado de forma espiránica con un segundo heterociclilo C₃₋₇ o un cicloalquilo C₃₋₇ a través de un único átomo de carbono, y donde el heterociclilo C₃₋₇ y cicloalquilo C₃₋₇ no están sustituidos o están sustituidos con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₄, halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, oxo y -(alquil C₀₋₃)-NR^{3a}R^{3b};
- R^{3a} y R^{3b} se seleccionan independientemente entre H, alquilo C₁₋₄ y haloalquilo C₁₋₄;
- Y se selecciona del grupo constituido por
- tiazolilo,
 - tiadiazolilo,
 - isotiazolilo,
 - pirazolilo,
 - piridilo,
 - triazolilo,
 - imidazolilo,
 - oxadiazolilo,
 - isoxazolilo,

- oxazolilo,
- pirrolilo,
- tienilo y
- furanilo;

5

cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, (alcoxi C₁₋₄)(alquilo C₁₋₄), hidroxialquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, halógeno, -(alquil C₀₋₃)-NR'R'', -(alquil C₀₋₃)-(cicloalquilo C₃₋₇), -(alquil C₀₋₃)-(heterociclilo C₃₋₇), -(C=O)-(heterociclilo C₃₋₇), -(C=O)-NR'R'', -(alquil C₀₋₃)fenilo y -(alquil C₀₋₃)-heteroarilo de 5-6 miembros; y

10

R' y R'' se seleccionan independientemente entre H y alquilo C₁₋₄; o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, donde

15

Y se selecciona del grupo constituido por

- oxazol-5-ilo,
- tiazol-5-ilo,
- tiazol-4-ilo,
- isotiazol-5-ilo,
- pirazol-4-ilo,
- pirazol-1-ilo,
- pirid-4-ilo,
- 1,2,4-triazol-1-ilo,
- 1,2,3-triazol-4-ilo,
- 1,2,4-oxadiazol-5-ilo,
- 1,3,4-oxadiazol-2-ilo,
- isoxazol-5-ilo,
- isoxazol-4-ilo y
- pirrol-3-ilo,

20

25

30

cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, -(C=O)-(heterociclilo C₃₋₇), -(alquil C₀₋₃)-NR'R'' y -(C=O)-NR'R''; y

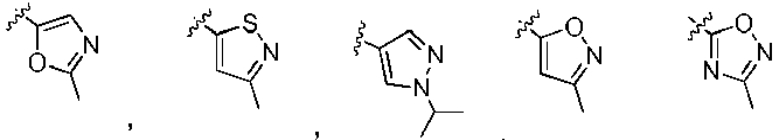
R' y R'' se seleccionan independientemente entre H y alquilo C₁₋₄;

35

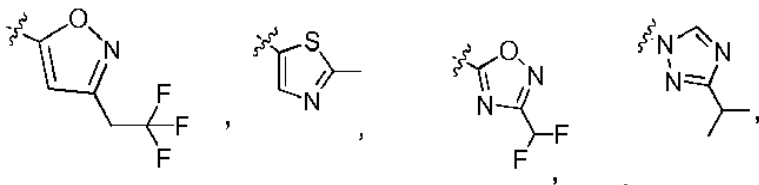
o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

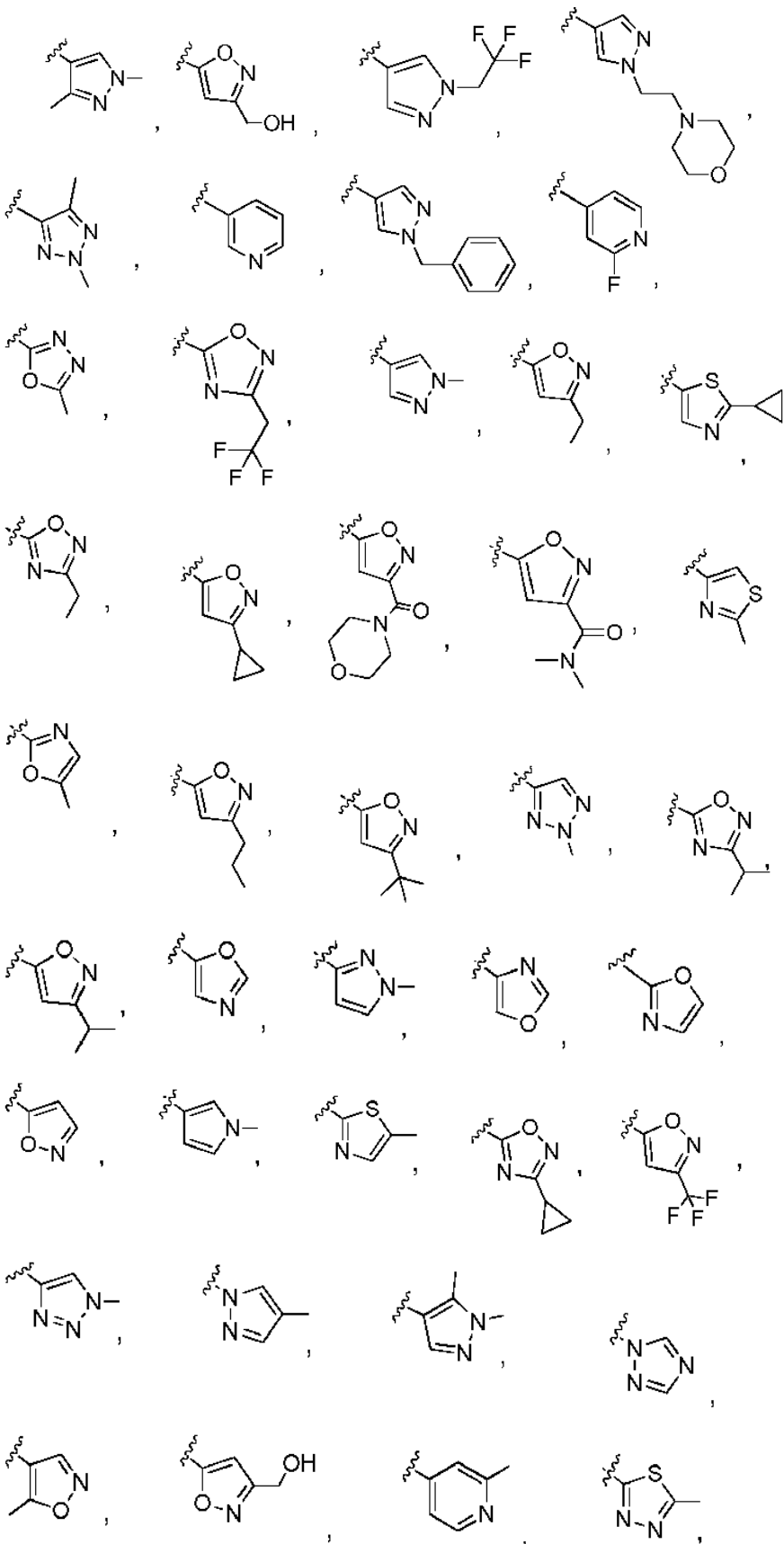
4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, donde

Y se selecciona del grupo constituido por



40





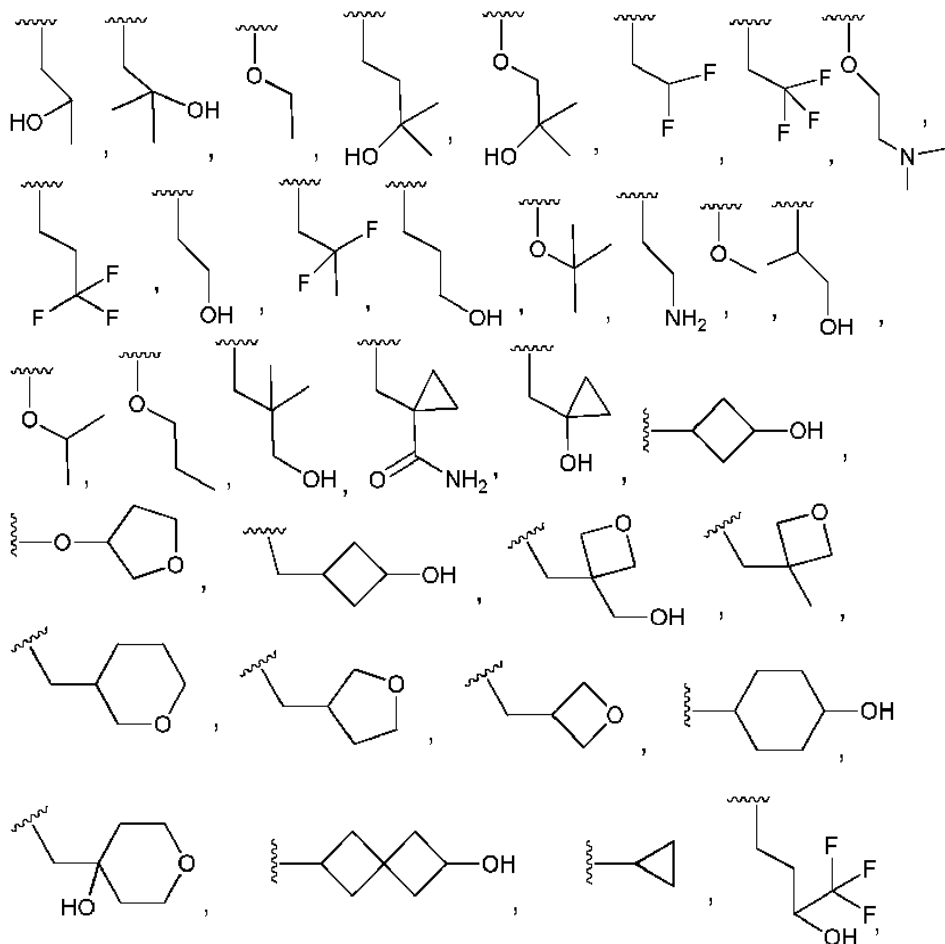
5. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde R^3 se selecciona entre

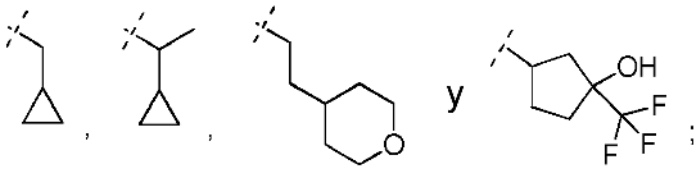
- 5 (i) alquilo C_{1-4} que está sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo, halógeno y alquilo C_{1-4} ;
- (ii) alcoxi C_{1-4} que no está sustituido o está sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre alquilo C_{1-4} ;
- 10 (iii) -O-(alquil C_{0-3})-(heterociclilo C_{3-6}) donde el heterociclilo C_{3-6} contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O y N, y donde dicho heterociclilo C_{3-6} no está sustituido;
- (iv) -O-(alquil C_{0-3})-(cicloalquilo C_{3-6}) donde el cicloalquilo C_{3-6} no está sustituido o está sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo;
- 15 (v) -(alquil C_{0-3})-(cicloalquilo C_{3-6}) donde el cicloalquilo C_{3-6} no está sustituido o está sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo e hidroxialquilo C_{1-4} ;
- (vi) -(alquil C_{0-3})-(heterociclilo C_{3-6}) donde el heterociclilo C_{3-6} contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O y N, y donde dicho heterociclilo C_{3-6} no está sustituido o está sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C_{1-4} , hidroxilo, hidroxialquilo C_{1-4} y oxo; y
- 20 (vii) un -(alquil C_{0-3})-(cicloalquilo C_{3-6}) u -O-(alquil C_{0-3})-(cicloalquilo C_{3-6}) donde el cicloalquilo C_{3-6} está fusionado de forma espiránica con un segundo cicloalquilo C_{3-6} o heterociclilo C_{3-6} a través de un único átomo de carbono, donde el cicloalquilo C_{3-6} o heterociclilo C_{3-6} está sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo;
- 25

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

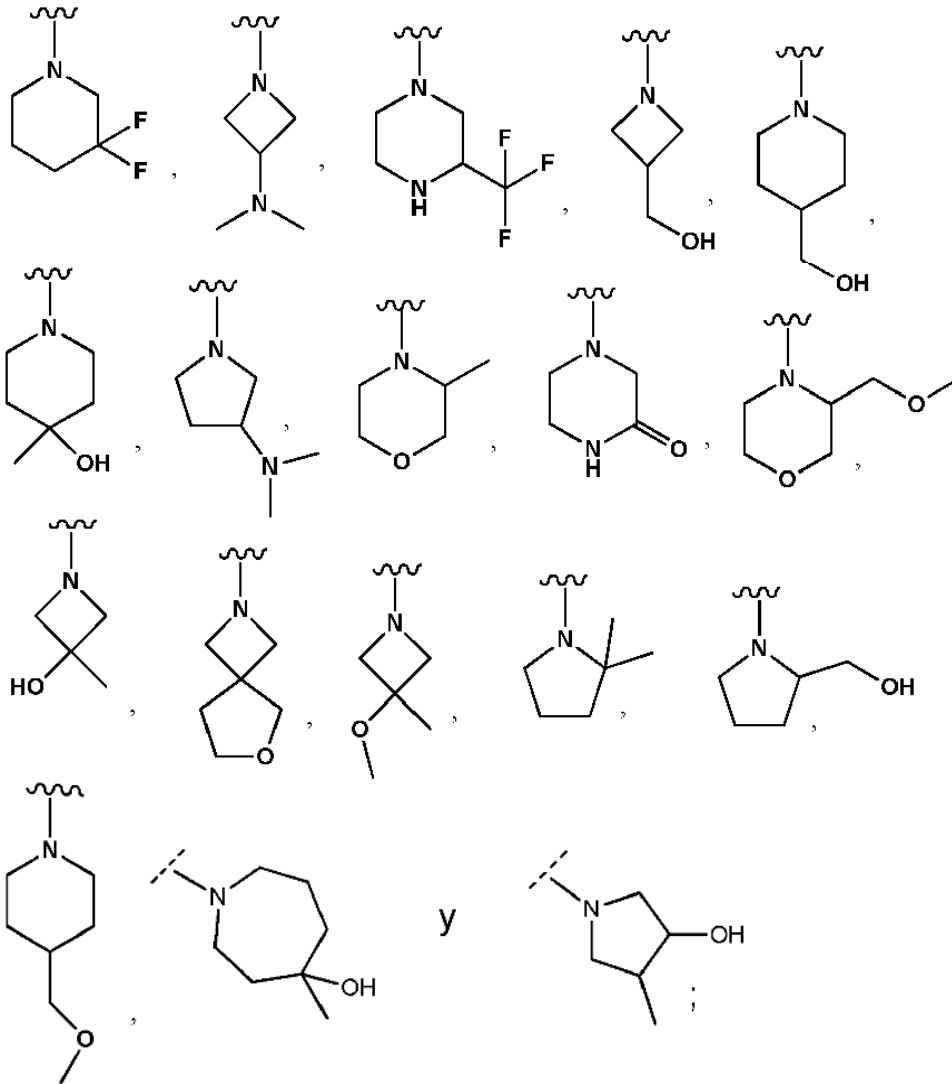
6. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde R^3 se selecciona entre

30



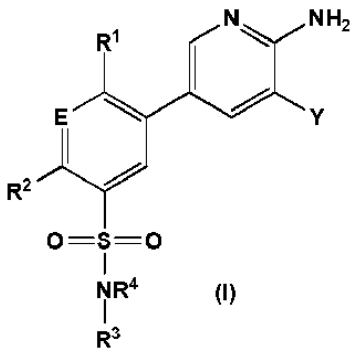


O R³ y R⁴ junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo seleccionado entre



o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de fórmula (I)



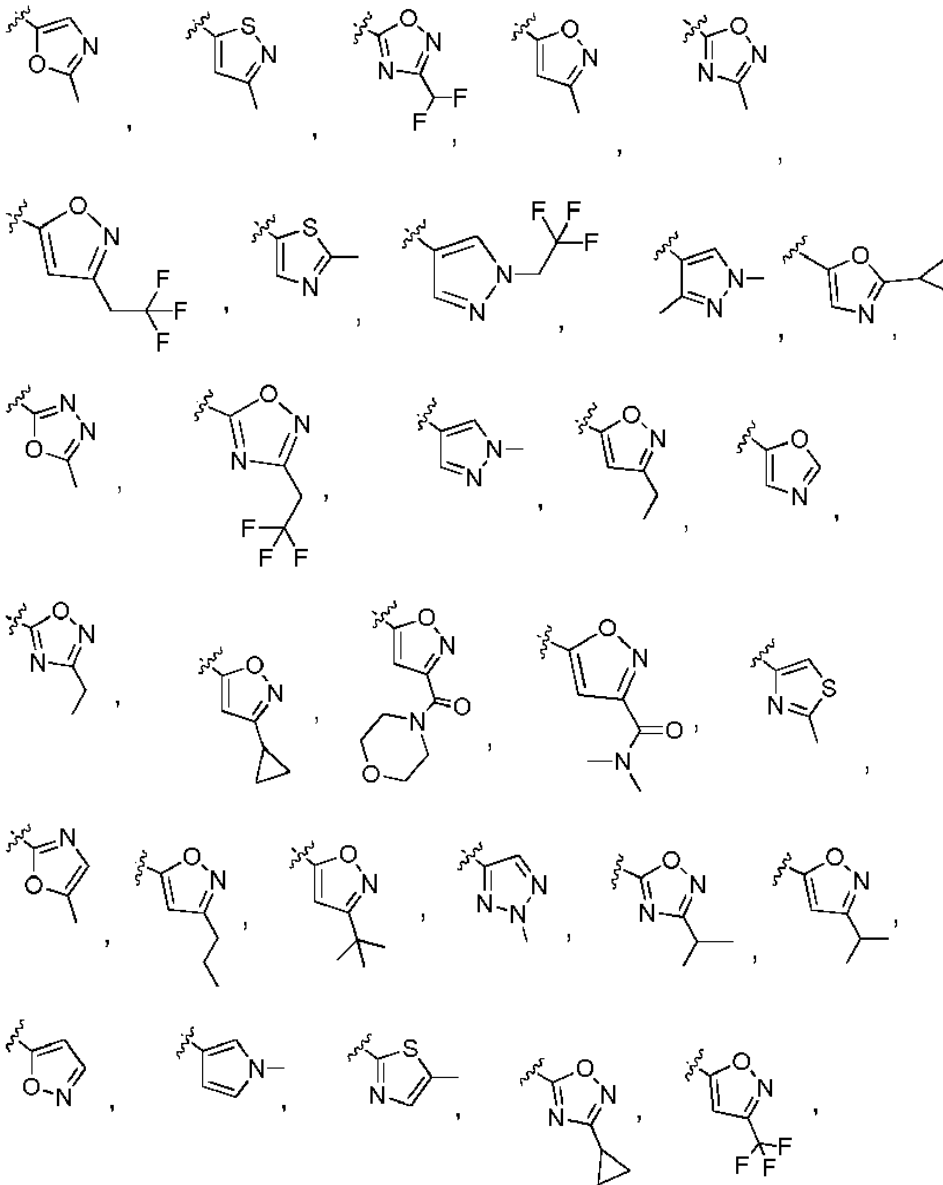
donde

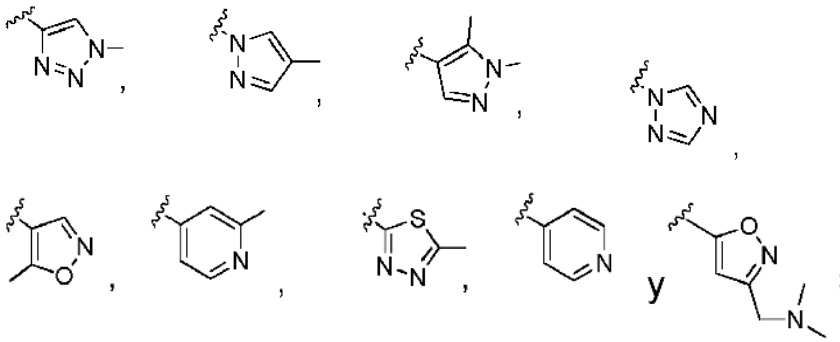
E se selecciona entre N y CR^E;

5 R¹ es halógeno o alquilo C₁₋₄;

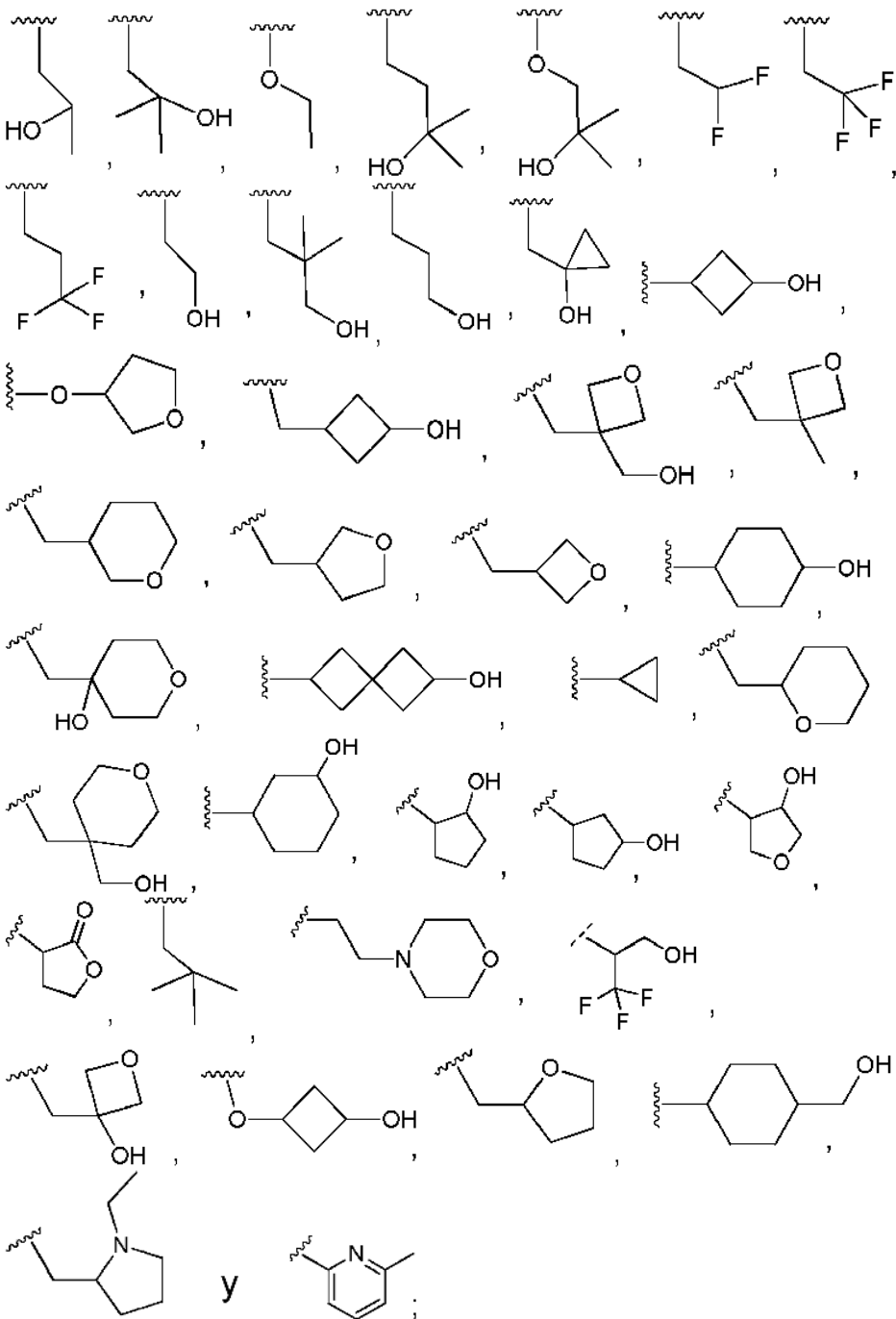
R² y R^E se seleccionan independientemente entre H, halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄ y cicloalquilo C₃₋₇;

Y se selecciona del grupo constituido por

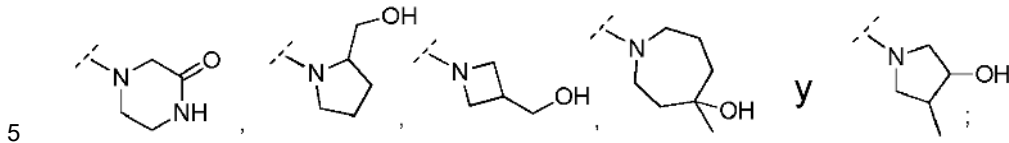




5 R⁴ es H y R³ se selecciona del grupo constituido por



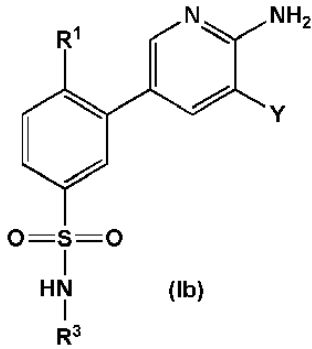
o R³ y R⁴ junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un heterociclilo C₃₋₇ seleccionado del grupo constituido por



o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de fórmula (Ib)

10

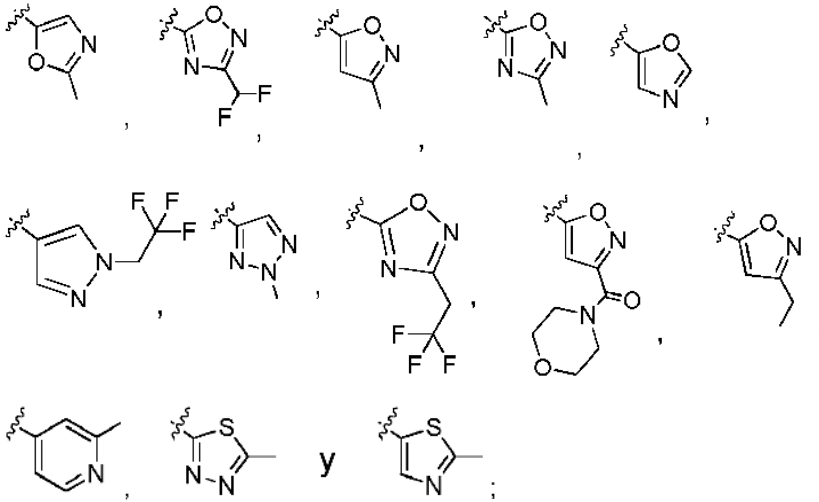


donde

R¹ es alquilo C₁₋₄;

Y se selecciona del grupo constituido por

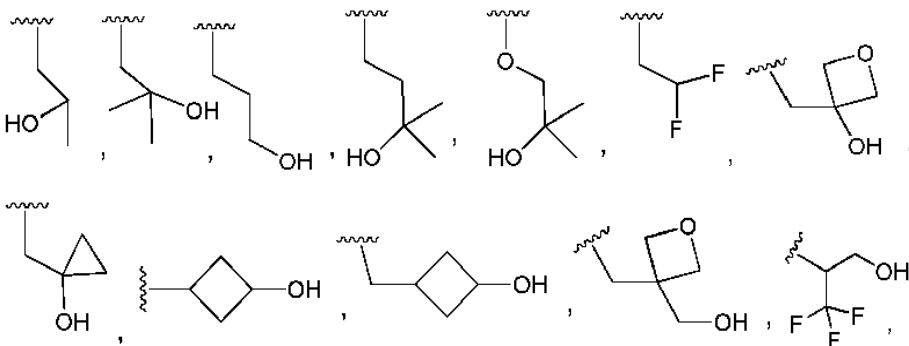
15

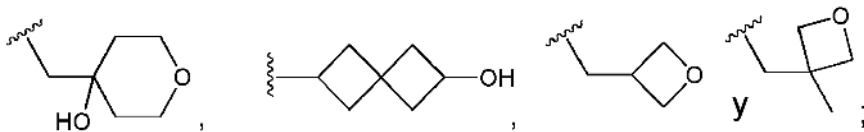


20

R³ se selecciona del grupo constituido por

25





o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

5

9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado entre

- 3-(6-amino-5-(1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-pirazol-4-il)piridin-3-il)-4-metil-*N*-(6-metilpiridin-2-il)benzenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)piridin-3-il)-*N*-(3-hidroxi-3-metilbutil)-4-metilbenzenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-pirazol-4-il)piridin-3-il)-*N*-(3-hidroxi-3-metilbutil)-4-metilbenzenosulfonamida;
 10 3-(6-amino-5-(2-metilthiazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(3-hidroxi-3-metilbutil)-4-metilbenzenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)piridin-3-il)-*N*-((1*r*,4*r*)-4-hidroxiciclohexil)-4-metilbenzenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-pirazol-4-il)piridin-3-il)-*N*-((1*r*,4*r*)-4-hidroxiciclohexil)-4-metilbenzenosulfonamida;
 3-(2-amino-2'-metil-3,4'-bipiridin-5-il)-*N*-((1*r*,4*r*)-4-hidroxiciclohexil)-4-metilbenzenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(2-metil-2*H*-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbenzenosulfonamida;
 15 3-(6-amino-5-(2-metil-2*H*-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)-*N*-((1*r*,4*r*)-4-hidroxiciclohexil)-4-metilbenzenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-etilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbenzenosulfonamida;
 (*R*)-3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-4-metil-*N*-((tetrahidrofuran-3-il)metil)benzenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-metilisotiazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbenzenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-4-metil-*N*-((3-metiloxetan-3-il)metil)benzenosulfonamida;
 20 3-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(3-hidroxi-3-metilbutil)-4-metilbenzenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbenzenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(5-metiloxazol-2-il)piridin-3-il)-*N*-((1*r*,4*r*)-4-hidroxiciclohexil)-4-metilbenzenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-etil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbenzenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((1*r*,4*r*)-4-hidroxiciclohexil)-4-metilbenzenosulfonamida;
 25 3-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(3-hidroxiciclobutil)-4-metilbenzenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((1*s*,3*s*)-3-hidroxiciclobutil)-4-metilbenzenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-3-il)-*N*-(3-hidroxi-3-metilbutil)-4-metilbenzenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(2-metiloxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbenzenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbenzenosulfonamida;
 30 3-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(6-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbenzenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(6-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbenzenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(6-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbenzenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(2-metilthiazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(3-hidroxi-3-metilbutil)-4-metilbenzenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbenzenosulfonamida;
 35 3-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropoxil)-4-metilbenzenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((1*r*,4*r*)-4-hidroxiciclohexil)-4-metilbenzenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(2-metiloxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(3-hidroxi-3-metilbutil)-4-metilbenzenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(3-hidroxi-3-metilbutil)-4-metilbenzenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(2-metilthiazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbenzenosulfonamida;
 40 3-(2-amino-2'-metil-3,4'-bipiridin-5-il)-*N*-(3-hidroxi-3-metilbutil)-4-metilbenzenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-4-metil-*N*-((3-metiloxetan-3-il)metil)benzenosulfonamida;
 3-(2-amino-3,4'-bipiridin-5-il)-*N*-(3-hidroxi-3-metilbutil)-4-metilbenzenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((1*r*,4*r*)-4-hidroximetil)ciclohexil)-4-metilbenzenosulfonamida;
 5-(6-oxa-2-azaespiro[3.4]octan-2-ilsulfonil)-2-metilfenil)-3-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-2-amina;
 45 3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-4-metil-*N*-(2-oxotetrahidrofuran-3-il)benzenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((1*r*,4*r*)-4-aminociclohexil)-4-metilbenzenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((3*R*,4*R*)-4-hidroxi-3-metilbutil)-4-metilbenzenosulfonamida;
 (*S*)-5-(2-metil-5-(3-metilmorfolinosulfonil)fenil)-3-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-2-amina;
 (*R*)-5-(2-metil-5-(3-metilmorfolinosulfonil)fenil)-3-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-2-amina;
 50 3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-4-metil-*N*-neopentilbenzenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-*tert*-butil-4-metilbenzenosulfonamida;
 5-(5-(2-dimetilpirrolidin-1-ilsulfonil)-2-metilfenil)-3-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-2-amina;
 3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((1-hidroxiciclopropil)metil)-4-metilbenzenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(1-metoxi-3-metilbutan-2-il)-4-metilbenzenosulfonamida;
 55 3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-4-metil-*N*-(2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)etil)benzenosulfonamida;
 (*S*)-3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(1-ciclopropiletil)-4-metilbenzenosulfonamida;
 (*S*)-1-(3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-4-metilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metanol;
 3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((1*S*,3*S*)-3-hidroxiciclohexil)-4-metilbenzenosulfonamida;
 4-(3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-4-metilfenilsulfonil)piperazin-2-ona;
 60 5-(5-(4-(metoximetil)piperidin-1-ilsulfonil)-2-metilfenil)-3-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-2-amina;
 5-(5-(3-(dimetilamino)azetidín-1-ilsulfonil)-2-metilfenil)-3-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-2-amina;

- (*R*)-5-(5-(3-(metoximetil)morfolinosulfonil)-2-metilfenil)-3-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-2-amina;
 3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-4-metil-*N*-(tetrahidrofuran-3-iloxi)bencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-4-metil-*N*-(tetrahidrofuran-3-iloxi)bencenosulfonamida;
 5 3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-etoxi-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-4-metil-*N*-((tetrahidro-2*H*-piran-3-il)metil)bencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-4-metil-*N*-((tetrahidro-2*H*-piran-3-il)metil)bencenosulfonamida;
 (*R*)-3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-4-metil-*N*-(oxetan-3-ilmetil)bencenosulfonamida;
 10 3-(6-amino-5-(1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)piridin-3-il)-*N*-(6-hidroxiespiro[3.3]heptan-2-il)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(2,2-difluoroetil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(2-metiliazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(6-hidroxiespiro[3.3]heptan-2-il)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-4-metil-*N*-((tetrahidrofuran-3-il)metil)bencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)piridin-3-il)-4-metil-*N*-(6-metilpiridin-2-il)bencenosulfonamida;
 15 3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-ciclopropil-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(2-metiloxazol-5-il)piridin-3-il)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-pirazol-4-il)piridin-3-il)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-(2,2,2-trifluoroetil)isoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida;
 20 3-(6-amino-5-(3-propilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-*tert*-butilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((1*r*,4*r*)-4-hidroxiciclohexil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-ciclopropilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-isopropilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(3-hidroxi-3-metilbutil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-*tert*-butilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida;
 25 3-(6-amino-5-(3-isopropilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((1*s*,3*s*)-3-hidroxiciclobutil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((1*r*,3*r*)-3-hidroxiciclobutil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((4-(hidroximetil)tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)-4-
 30 metilbencenosulfonamida;
 5-(5-(3-metoxi-3-metilazetid-1-ilsulfonil)-2-metilfenil)-3-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-2-amina;
 3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((1-(hidroximetil)ciclohexil)metil)-4-metilbencenosulfonamida;
 (*R*)-3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-4-metil-*N*-(2-oxopiperidin-4-il)bencenosulfonamida;
 (*R*)-3-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-4-metil-*N*-((tetrahidrofuran-2-il)metil)bencenosulfonamida;
 35 3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((1-(hidroximetil)ciclobutil)metil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-4-metil-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)bencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((1-hidroxiciclohexil)metil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((4-(hidroximetil)tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)-4-
 40 metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(2-(1-hidroxiciclopentil)etil)-4-metilbencenosulfonamida;
 (1-(3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-4-metilfenilsulfonil)azetid-3-il)metanol;
 3-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((1-(hidroximetil)ciclopentil)metil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-4-metil-*N*-(3,3,3-trifluoropropil)bencenosulfonamida;
 45 3-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((1-hidroxiciclobutil)metil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(2-(1-hidroxiciclopentil)etil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(3,3-difluorociclobutil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((1-hidroxiciclopropil)metil)-4-metilbencenosulfonamida;
 50 5-(5-(3-metoxi-3-metilazetid-1-ilsulfonil)-2-metilfenil)-3-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-2-amina;
 3-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(2-hidroxi-1-(tetrahidrofuran-3-il)etil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-metoxi-*N*,4-dimetilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((1-(hidroximetil)ciclopentil)metil)-4-metilbencenosulfonamida;
 (*R*)-1-(3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-4-metilfenilsulfonil)pirrolidin-3-ol;
 55 (*R*)-3-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-4-metil-*N*-(2-oxopiperidin-4-il)bencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((1-(hidroximetil)ciclobutil)metil)-4-metilbencenosulfonamida;
 (*R*)-3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((1-etilpirrolidin-2-il)metil)-4-metilbencenosulfonamida;
 1-(3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-4-metilfenilsulfonil)-3-metilazetid-3-ol;
 3-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(2-aminoetil)-4-metilbencenosulfonamida;
 60 3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(2-(1-hidroxiciclohexil)etil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(2-(1-hidroxiciclohexil)etil)-4-metilbencenosulfonamida;
 (*S*)-1-(3-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-4-metilfenilsulfonil)pirrolidin-3-ol;
 (*S*)-3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((1-etilpirrolidin-2-il)metil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(1-isopropilpiperidin-4-il)-4-metilbencenosulfonamida;
 65 3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((1-hidroxiciclobutil)metil)-4-metilbencenosulfonamida;

- 3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-4-metil-*N*-((tetrahidro-2*H*-piran-2-il)metil)bencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-4-metil-*N*-((tetrahidro-2*H*-piran-2-il)metil)bencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(2,2-difluoropropil)-4-metilbencenosulfonamida;
 (1-(3-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-4-metilfenilsulfonyl)azetidina-3-il)metanol;
 5 (S)-3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-4-metil-*N*-((tetrahidrofuran-3-il)metil)bencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-4-metil-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)bencenosulfonamida;
 (S)-3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-4-metil-*N*-((tetrahidrofuran-2-il)metil)bencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-(hidroximetil)isoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-(morfolino-4-carbonil)isoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida;
 10 5-(2-amino-5-(5-(*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)sulfamoi)-2-metilfenil)piridin-3-il)-*N,N*-dimetilisoxazol-3-carboxamida;
 3-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-4-metil-*N*-propoxibencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-isopropoxi-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-metoksi-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-*N-tert*-butoxi-4-metilbencenosulfonamida;
 15 3-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-4-metil-*N*-(3,3,3-trifluoropropil)bencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-4-metil-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)bencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((3-(hidroximetil)oxetan-3-il)metil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((4-hidroxitetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)-4-
 metilbencenosulfonamida;
 20 3-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((3-(hidroximetil)oxetan-3-il)metil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((1-hidroxiciclopentil)metil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((4-hidroxitetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((1*r*,3*r*)-3-hidroxiciclobutoxi)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((3-hidroxi-oxetan-3-il)metil)-4-metilbencenosulfonamida;
 25 3-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-4-metil-*N*-((tetrahidrofuran-2-il)metil)bencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(1-metil-1*H*-pirrol-3-il)piridin-3-il)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(2-metiliazol-4-il)piridin-3-il)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(4-metil-1*H*-pirazol-1-il)piridin-3-il)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(1,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)piridin-3-il)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida;
 30 3-(6-amino-5-(5-metilisoxazol-4-il)piridin-3-il)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(1-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(isoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-(trifluorometil)isoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-(dimetilamino)metil)isoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida;
 35 3-(6-amino-5-(2-metiloxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((3-(hidroximetil)oxetan-3-il)metil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(2-metiliazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((3-(hidroximetil)oxetan-3-il)metil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(2-metiloxazol-5-il)piridin-3-il)-4-metil-*N*-((3-metiloxetan-3-il)metil)bencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-(difluorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((1*r*,4*r*)-4-hidroxiciclohexil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-(difluorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida;
 40 3-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-4-metil-*N*-(6-metilpiridin-2-il)bencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(2-metiliazol-5-il)piridin-3-il)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((1*s*,3*s*)-3-(hidroximetil)ciclobutil)-4-metilbencenosulfonamida;
 45 3-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((1*r*,3*r*)-3-(hidroximetil)ciclobutil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(2-amino-2'-metil-3,4'-bipiridin-5-il)-*N*-((1*r*,4*r*)-4-(hidroximetil)ciclohexil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((1*r*,4*r*)-4-hidroxiciclohexil)-4-
 metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(3-hidroxi-3-metilbutil)-4-metilbencenosulfonamida;
 50 3-(6-amino-5-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)piridin-3-il)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(2-metiloxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((1*r*,3*r*)-3-hidroxiciclobutil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(2-metiloxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((1*s*,3*s*)-3-hidroxiciclobutil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(2-metiliazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((3-hidroxiciclobutil)metil)-4-metilbencenosulfonamida;
 55 (1-(3-(6-amino-5-(2-metiliazol-5-il)piridin-3-il)-4-metilfenilsulfonyl)azetidina-3-il)metanol;
 3-(6-amino-5-(2-metiliazol-5-il)piridin-3-il)-4-metil-*N*-(oxetan-3-il)metil)bencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(2-metiliazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((3-hidroxi-oxetan-3-il)metil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(2-metiliazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(2-metiliazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida;
 60 3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(((1*s*,3*s*)-3-hidroxiciclobutil)metil)-4-metilbencenosulfonamida;
 5-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-2-fluoro-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida;
 (R)-3-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-4-metil-*N*-((tetrahidrofuran-3-il)metil)bencenosulfonamida;
 (S)-3-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-4-metil-*N*-((tetrahidrofuran-3-il)metil)bencenosulfonamida;
 5-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-2-cloro-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida;
 65 5-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-2-cloro-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida;

- 3-(6-amino-5-(5-metiltiazol-2-il)piridin-3-il)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(5-metiltiazol-2-il)piridin-3-il)-*N*-(3-hidroxi-3-metilbutil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(2-metiltiazol-4-il)piridin-3-il)-*N*-((1*r*,4*r*)-4-hidroxiciclohexil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(2-metiltiazol-4-il)piridin-3-il)-*N*-(3-hidroxi-3-metilbutil)-4-metilbencenosulfonamida;
 5 3-(6-amino-5-(oxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(2-metiloxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((1-hidroxiciclopropil)metil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(2-metiloxazol-5-il)piridin-3-il)-4-metil-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)bencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(2-metiloxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(2-metiloxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(2,2-difluoroetil)-4-metilbencenosulfonamida;
 10 3-(6-amino-5-(2-metiloxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(2-metiloxazol-5-il)piridin-3-il)-4-metil-*N*-(oxetan-3-ilmetil)bencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(2-metiloxazol-5-il)piridin-3-il)-4-metil-*N*-((tetrahidrofuran-3-il)metil)bencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(2-metiloxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((3-hidroxiciclobutil)metil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(2-metiloxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-ciclopropil-4-metilbencenosulfonamida;
 15 3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((1*r*,3*r*)-3-hidroxiciclobutoxi)-4-metilbencenosulfonamida;
trans-3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(3-hidroxiciclopentil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(2-metiltiazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((1*r*,4*r*)-4-hidroxiciclohexil)-4-metilbencenosulfonamida;
 clorhidrato de 3-(6-amino-5-(2-metiloxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((1*r*,4*r*)-4-hidroxiciclohexil)-4-metilbencenosulfonamida;
 5-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-2-fluoro-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-metilbencenosulfonamida;
 20 5-(6-amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-2,4-dimetilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(*trans*-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)-4-metilbencenosulfonamida:ácido
 trifluoroacético;
 3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((*trans*)-2-hidroxiciclopentil)-4-metilbencenosulfonamida;
trans-1-((3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-4-metilfenil)sulfonil)-4-metilpirrolidin-3-ol;
 25 3-(6-amino-5-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)piridin-3-il)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida;
 (*R*)-3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-4-metil-*N*-(1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-il)bencenosulfonamida;
 (*S*)-3-(6-amino-5-(3-metilisoxazol-5-il)piridin-3-il)-4-metil-*N*-(1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-il)bencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(2-metiloxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-4-metilbencenosulfonamida;
 (+/-)-*trans*-3-(6-amino-5-(2-metiloxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(3-hidroxiciclopentil)-4-metilbencenosulfonamida;
 30 3-(6-amino-5-(2-metiloxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(2-metiloxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(3-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(2-metiloxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((3-hidroxi-2-metilpropil)metil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(2-metiloxazol-5-il)piridin-3-il)-4-metil-*N*-((tetrahidro-2*H*-piran-3-il)metil)bencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(2-metiloxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((1*r*,4*r*)-4-(hidroximetil)ciclohexil)-4-metilbencenosulfonamida;
 35 3-(6-amino-5-(2-metiloxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(ciclopropilmetil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(2-metiloxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-((4-(hidroximetil)tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(6-amino-5-(2-metiloxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-ciclopropil-4-metilbencenosulfonamida;
rac-3-(6-amino-5-(2-metiloxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida; y
 (+/-)-*cis*-3-(6-amino-5-(2-metiloxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(3-hidroxiciclopentil)-4-metilbencenosulfonamida;
 40 o una sal farmacéuticamente aceptable de este.
10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es 3-(6-amino-5-(2-metiloxazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilbencenosulfonamida o una sal farmacéuticamente aceptable de este.
- 45 11. La sal de tipo fumarato o clorhidrato del compuesto de la reivindicación 10.
12. Una composición farmacéutica, que comprende:
 una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto o sal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 y uno
 o más portadores farmacéuticamente aceptables.
- 50 13. Una combinación farmacéutica, que comprende:
 una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto o sal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 y un
 segundo agente activo.
- 55 14. Un compuesto o sal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para su uso en terapia.
15. Un compuesto o sal de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 11 para su uso en el tratamiento de una
 enfermedad o trastorno mediado por la activación de la isoforma gamma de las PI 3-kinasas.
- 60 16. Un compuesto o sal de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 11 para su uso en el tratamiento de
 enfermedades respiratorias, alergias, artritis reumatoide, osteoartritis, trastornos reumáticos, psoriasis, colitis ulcerosa,
 enfermedad de Crohn, choque séptico, trastornos proliferativos tales como cáncer, aterosclerosis, rechazo de aloinjerto
 tras un trasplante, diabetes, accidente cerebrovascular, obesidad y reestenosis.