

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 786 948**

51 Int. Cl.:

C07D 213/76 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61P 37/08 (2006.01)
A61P 15/08 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61P 25/24 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
A61P 11/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.02.2017 PCT/EP2017/052954**
 87 Fecha y número de publicación internacional: **17.08.2017 WO17137535**
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.02.2017 E 17704257 (9)**
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.03.2020 EP 3414228**

54 Título: **Compuestos químicos como inhibidores de la actividad cinasa**

30 Prioridad:

12.02.2016 GB 201602527

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

14.10.2020

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**ANDERSON, NIAL ANDREW;
BARTON, NICHOLAS PAUL;
CAMPOS, SEBASTIEN ANDRE;
CANNONS, EDWARD PAUL;
COOPER, ANTHONY WILLIAM JAMES;
DOWN, KENNETH DAVID;
DOYLE, KEVIN JAMES;
HAMBLIN, JULIE NICOLE;
INGLIS, GRAHAM GEORGE ADAM;
LE GALL, ARMELLE;
PATEL, VIPULKUMAR KANTIBHAI;
PEACE, SIMON;
SHARPE, ANDREW y
WHITE, GEMMA VICTORIA**

74 Agente/Representante:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

ES 2 786 948 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

Compuestos químicos como inhibidores de la actividad cinasa

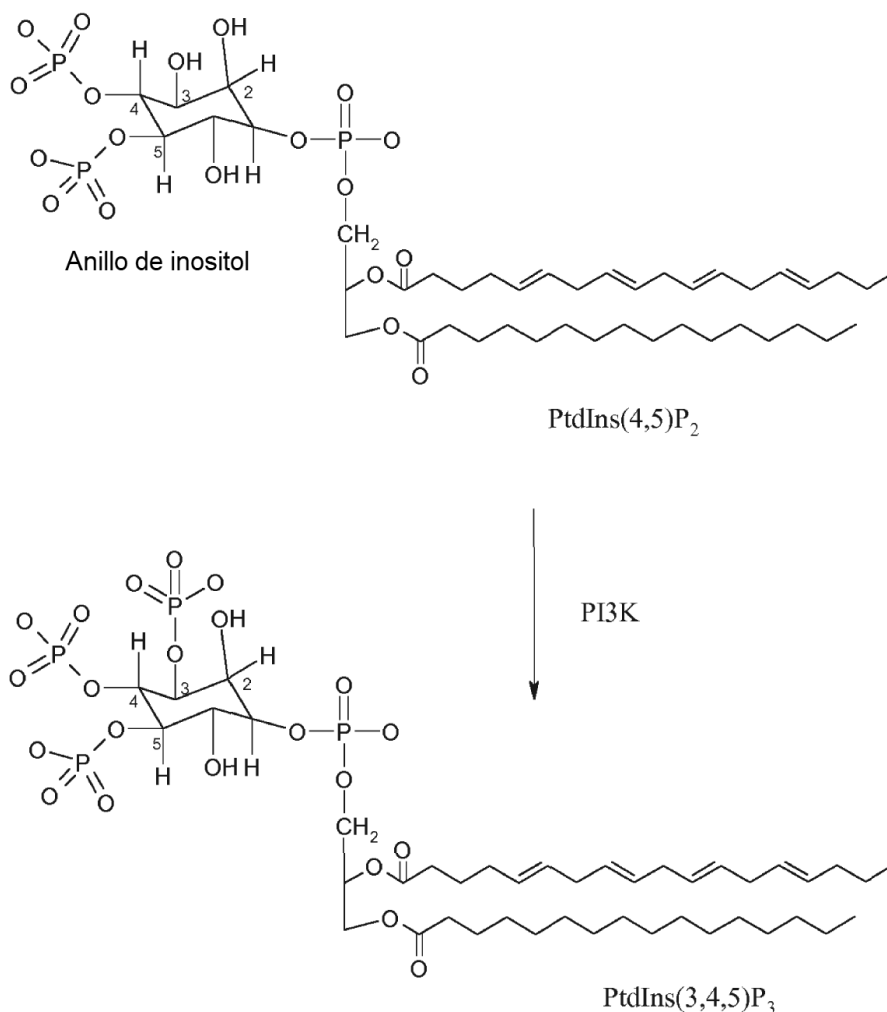
Campo de la invención

5 La presente invención se dirige a compuestos que son inhibidores de la actividad cinasa, a composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos y a los los compuestos o las composiciones para su uso en el tratamiento de diversos trastornos. Más específicamente, los compuestos de la invención son inhibidores de la actividad o función de la familia de fosfoinosítido-3'OH-cinasas (a continuación en el presente documento, PI3-cinasas), por ejemplo, PI3K δ , PI3K α , PI3K β y/o PI3K γ .

Antecedentes de la invención

10 Las membranas celulares representan una gran reserva de segundos mensajeros que pueden alistarse en varias rutas de transducción de señales. En relación a la función y regulación de las enzimas efectoras de las rutas de señalización de los fosfolípidos, las PI3-cinasas de clase I (por ejemplo, la PI3K delta) generan segundos mensajeros a partir del conjunto de fosfolípidos de membrana. Las PI3K de clase I convierten el fosfolípido de membrana P1(4,5)₂ en PI(3,4,5)P₃, que funciona como un segundo mensajero. El PI y el PI(4)P también son sustratos de la PI3K y pueden fosforilarse y convertirse en PI3P y PI(3,4)P₂, respectivamente. Además, estos fosfoinosítidos se pueden convertir en otros fosfoinosítidos por fosfatasa 5'-específicas y 3'-específicas. Así, la actividad enzimática de la PI3K da como resultado, ya sea directa o indirectamente, la generación de dos subtipos de 3'-fosfoinosítido que funcionan como segundos mensajeros en las rutas de transducción de señales intracelulares (Trends Biochem. Sci. 22 (7) pág. 267-72 (1997) por Vanhaesebroeck y col.; Chem. Rev. 101 (8) pág. 2365-80 (2001) por Leslie y col.; Annu. Rev. Cell Dev. Biol. 17, pág. 615-75 (2001) por Katso y col.; y Cell. Mol. Life Sci. 59 (5) pág. 761-79 (2002) por Toker). Hasta la fecha, se han identificado ocho PI3K de mamíferos, divididas en tres clases principales (I, II y III) según su homología de secuencia, estructura, compañeros de unión, modo de activación, y preferencia de sustrato. *In vitro*, las PI3K de clase I pueden fosforilar fosfatidilinositol (PI), fosfatidilinositol-4-fosfato (PI4P) y fosfatidilinositol-4,5-bifosfato (PI(4,5)P₂) para producir fosfatidilinositol-3-fosfato (PI3P), fosfatidilinositol-3,4-bifosfato (PI(3,4)P₂) y fosfatidilinositol-3,4,5-trifosfato (PI(3,4,5)P₃), respectivamente. Las PI3K de clase II pueden fosforilar PI y PI4P. Las PI3K de clase III pueden fosforilar solamente PI (Vanhaesebroeck y col. (1997), anterior; Vanhaesebroeck y col. Exp. Cell Res. 253 (1) pág. 239-54 (1999); y Leslie y col. (2001), anterior).

30 La PI3K de clase I es un heterodímero que consiste en una subunidad catalítica p110 y una subunidad reguladora, y la familia se divide, además, en las enzimas de clase Ia y Ib clase según sus compañeros de regulación y mecanismo de regulación. Las enzimas de clase Ia consisten en tres subunidades catalíticas distintas (p110 α , p110 β , y p110 δ) que se dimerizan con cinco subunidades reguladoras distintas (p85, p55 α , p50 α , p85 β , y p55 γ), pudiendo interactuar todas las subunidades catalíticas con todas las subunidades reguladoras para formar varios heterodímeros. Las PI3K de clase Ia generalmente se activan en respuesta a la estimulación de las tirosina cinasas de receptores por el factor de crecimiento, a través de la interacción de los dominios SH2 de la subunidad reguladora con residuos de fosfotirosina específicos de las proteínas de receptor o adaptador activadas, tales como IRS-1. Las GTPasas pequeñas (ras, como un ejemplo) también están implicadas en la activación de la PI3K conjuntamente con la activación de la tirosina cinasa de receptor. Tanto p110 α como p110 β se expresan constitutivamente en todos los tipos celulares, mientras que la expresión de p110 δ está más restringida a poblaciones de leucocitos y algunas células epiteliales. En contraste, la única enzima de clase Ib consiste en una subunidad catalítica p110 γ que interacciona con una subunidad reguladora p101. Además, la enzima de clase Ib se activa en respuesta a sistemas de receptor acoplado a proteína G (GPCR) y su expresión parece estar limitada a los leucocitos.

Esquema A: Conversión de PI(4,5)P₂ en PI(3,4,5)P₃

Como se ilustra en el Esquema A anterior, las fosfoinosítido 3-cinasas (PI3K) fosforilan el hidroxilo del tercer carbono del anillo de inositol. La fosforilación de fosfoinosítidos para generar PtdIns(3,4,5)P₃, PtdIns(3,4)P₂ y PtdIns(3)P produce segundos mensajeros para varias rutas de transducción de señales, incluidos los esenciales para la proliferación celular, la diferenciación celular, el crecimiento celular, el tamaño celular, la supervivencia celular, la apoptosis, la adhesión, la motilidad celular, la migración celular, la quimiotaxia, la invasión, la reorganización del citoesqueleto, los cambios en la forma celular, el tráfico de vesículas y la vía metabólica (Katso y col. (2001), anterior; y Mol. Med. Today 6 (9) pág. 347-57 (2000) por Stein y col.).

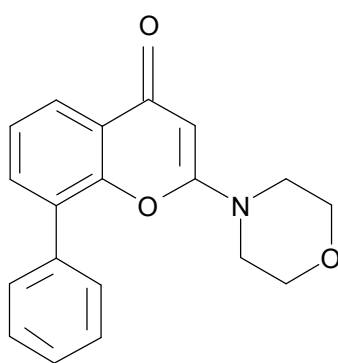
La actividad de las PI3-cinasas responsables de generar estos productos de señalización fosforilados se identificó originalmente como asociada a oncoproteínas víricas y a las tirosina cinasas de receptor de factor de crecimiento que fosforilan fosfatidilinositol (PI) y sus derivados fosforilados en el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

Se cree que la activación de las PI3-cinasas está implicada en una amplia gama de respuestas celulares, incluyendo el crecimiento, la diferenciación y la apoptosis celulares (Parker, Current Biology 5 (6) pág. 577-79 (1995); y Yao y col. Science 267 (5206) pág. 2003-06 (1995)). La PI3-cinasa parece estar implicada en varios aspectos de la activación leucocitaria. Se ha demostrado que una PI3-cinasa asociada a p85 se asocia físicamente al dominio citoplásmico del CD28, que es una molécula coestimuladora importante para la activación de las células T en respuesta al antígeno

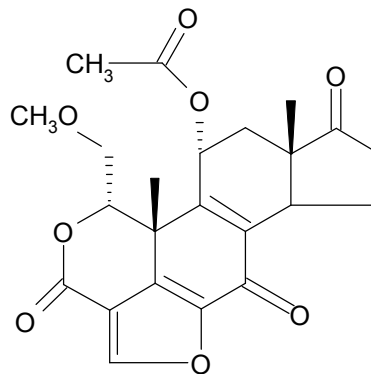
(Pages y col. Nature 369 pág. 327-29 (1994); y Rudd, Immunity 4 pág. 527-34 (1996)). La activación de las células T a través del CD28 reduce el umbral para la activación por el antígeno y aumenta la magnitud y duración de la respuesta proliferativa. Estos efectos están ligados a aumentos en la transcripción varios genes, incluyendo interleucina-2 (IL2), un importante factor de crecimiento de células T (Fraser y col. Science 251 (4991) pág. 313-16 (1991)).

5 Se ha identificado PI3K γ como un mediador de la regulación dependiente de beta-gamma de G de la actividad de JNK, y beta-gamma de G son subunidades de proteínas G heterotriméricas (López-Illasaca y col. J. Biol. Chem. 273 (5) pág. 2505-8 (1998)). Recientemente, (Laffargue y col. Immunity 16 (3) pág. 441-51 (2002)) se ha descrito que PI3K γ retransmite señales inflamatorias a través de diversos receptores acoplados a G(i) y es fundamental para la función de los mastocitos, los estímulos en el contexto de los leucocitos y la inmunología, incluyendo las citocinas, quimiocinas, adenosinas, anticuerpos, integrinas, factores de agregación, factores de crecimiento, virus u hormonas, por ejemplo (J. Cell Sci. 114 (Pt 16) pág. 2903-10 (2001) por Lawlor y col.; Laffargue y col. (2002), anterior; y Curr. Opin Cell Biol. 14 (2) pág. 203-13 (2002) por Stephens y col.).

15 Los inhibidores específicos de miembros individuales de una familia de enzimas proporcionan herramientas muy valiosas para descifrar las funciones de cada enzima. Dos compuestos, LY294002 y wortmanina (a continuación en el presente documento), se han usado ampliamente como inhibidores de la PI3-cinasa. Estos compuestos son inhibidores de la PI3K no específicos, ya que no distinguen entre los cuatro miembros de las PI3-cinasas de clase I. Por ejemplo, los valores de Cl_{50} de la wortmanina frente a cada uno de las diferentes PI3-cinasas de clase I están en el intervalo de 1-10 nM. Del mismo modo, los valores de Cl_{50} para el LY294002 frente a cada una de estas PI3-cinasas son de aproximadamente 15-20 μ M (Fruman y col. Ann. Rev. Biochem. 67, pág. 481-507 (1998)), también 5-10 μ M en la proteína cinasa CK2 y presenta algo de actividad inhibitora sobre las fosfolipasas. La wortmanina es un metabolito fúngico que inhibe de manera irreversible la actividad de la PI3K mediante la unión covalente al dominio catalítico de esta enzima. La inhibición de la actividad de la PI3K por la wortmanina elimina la respuesta celular posterior con respecto al factor extracelular. Por ejemplo, los neutrófilos responden a la quimiocina fMet-Leu-Phe (fMLP) estimulando la PI3K y sintetizando PtdIns (3, 4, 5)P₃. Esta síntesis se correlaciona con la activación del estallido respiratorio implicado en la destrucción de microorganismos invasores por los neutrófilos. El tratamiento de neutrófilos con wortmanina previene la respuesta de estallido respiratorio inducida por fMLP (Thelen y col. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 91 pág. 4960-64 (1994)). De hecho, estos experimentos con wortmanina, así como otras pruebas experimentales, demuestran que la actividad de la PI3K en las células del linaje hematopoyético, particularmente neutrófilos, monocitos y otros tipos de leucocitos, está implicada en muchas de las respuestas inmunitarias de no memoria asociadas con la inflamación aguda y crónica.



LY294002



WORTMANINA

35 Según estudios que usan la wortmanina, existen pruebas de que también se requiere la función de la PI3-cinasa para algunos aspectos de la señalización de leucocitos a través de receptores acoplados a proteína G (Thelen y col. (1994), anterior). Por otra parte, se ha demostrado que la wortmanina y LY294002 bloquean la migración de neutrófilos y la liberación de superóxido.

40 En la actualidad se entiende bien que la desregulación de oncogenes y genes supresores tumorales contribuye a la formación de tumores malignos, por ejemplo, por medio de un aumento del crecimiento y la proliferación celulares o un aumento de la supervivencia celular. En la actualidad, también se sabe que las rutas de señalización mediadas por la familia de las PI3K tienen un papel central en una serie de procesos celulares incluyendo la proliferación y la supervivencia, y la desregulación de estas rutas es un factor causante de un amplio espectro de cánceres humanos y otras enfermedades (Katso y col. Annual Rev. Cell Dev. Biol. (2001) 17 pág. 615-675 y Foster y col. J. Cell Science (2003) 116 (15) pág. 3037-3040). Las proteínas efectoras de las PI3K inician rutas y redes de señalización por translocación a la membrana plasmática a través de un dominio con homología a pleckstrina (PH) conservado, que interacciona específicamente con PtdIns(3,4,5)P₃ (Vanhaesebroeck y col. Annu. Rev. Biochem. (2001) 70 pág. 535-602). Las proteínas efectoras que señalizan a través de PtdIns(3,4,5)P₃ y dominios PH incluyen serina/treonina (Ser/Thr) cinasas, tirosina cinasas, GEF (factores de intercambio de nucleótidos de guanina) Rac o Arf y GAP (proteínas de activación de GTPasa) Arf.

En las células B y T, las PI3K tienen un papel importante a través de la activación de la familia Tec de proteínas tirosina cinasas, que incluyen la tirosina cinasa de Bruton (BTK) en las células B y la cinasa de células T inducible por interleucina-2 (ITK) en las células T. Tras la activación de PI3K, BTK o ITK se translocan a la membrana plasmática donde son posteriormente fosforiladas por las cinasas Src. Una de las principales dianas de ITK activada es la fosfolipasa C-gamma (PLC γ 1), que hidroliza el PtdIns(3,4,5)P $_2$ en Ins(3,4,5)P $_3$ e inicia un incremento intracelular en los niveles de calcio y diacilglicerol (DAG), que puede activar las proteínas cinasas C en las células T activadas.

A diferencia de la p110 α y p110 β de clase IA, la p110 δ se expresa de un modo restringido a tejidos. Su alto nivel de expresión en los linfocitos y los tejidos linfoides sugiere un papel en la señalización mediada por PI3K en el sistema inmunitario. Los ratones p110 δ con genes insertados sin actividad cinasa también son viables y su fenotipo se limita a defectos en la señalización inmunitaria (Okkenhaug y col. *Science* (2002) 297 pág. 1031-4). Estos ratones transgénicos han ofrecido una mejor comprensión de la función de la PI3K δ en la señalización de las células B y las células T. En particular, se requiere la p110 δ para la formación de PtdIns(3,4,5)P $_3$ en dirección 3' de la señalización del CD28 y/o del receptor de células T. Un efecto fundamental de la señalización de las PI3K en dirección 3' del TCR es la activación de la Akt, que fosforila factores antiapoptóticos, así como varios factores de transcripción para la producción de citocinas. Como consecuencia, las células T con la p110 δ inactiva tienen defectos en la proliferación y en la secreción de citocinas Th1 y Th2. La activación de las células T a través del CD28 reduce el umbral para la activación del TCR por el antígeno y aumenta la magnitud y duración de la respuesta proliferativa. Estos efectos están mediados por el aumento dependiente de PI3K δ en la transcripción de diversos genes que incluyen IL2, un importante factor de crecimiento de células T.

Por lo tanto, se anticipa que los inhibidores de las PI3K proporcionen un beneficio terapéutico a través de su papel en la modulación de las respuestas inflamatorias mediadas por células T asociadas a enfermedades respiratorias, tales como el asma, la EPOC y la fibrosis quística. Además, hay indicios de que los tratamientos dirigidos a las células T pueden proporcionar propiedades ahorradoras de corticoesteroides (Alexander y col. *Lancet* (1992) 339 pág. 324-8), lo que sugiere que puede proporcionar un tratamiento útil ya sea en forma independiente o en combinación con glucocorticoesteroides inhalados u orales en enfermedades respiratorias. Un inhibidor de las PI3K también puede usarse junto con otros tratamientos convencionales, tales como un beta-agonista de acción prolongada (ABAP) o un antagonista de leucotrienos, en asma.

En la vasculatura, la PI3K δ se expresa por células endoteliales y participa en el tráfico de neutrófilos mediante la modulación del estado proadhesivo de estas células en respuesta al TNF α (Puri y col. *Blood* (2004) 103 (9) pág. 3448-56.). Un papel de la PI3K δ en la señalización de las células endoteliales inducida por el TNF α se demuestra por la inhibición farmacológica de la fosforilación de Akt y la actividad de PDK1. Además, la PI3K δ está implicada en la permeabilidad vascular y el edema tisular de las vías respiratorias a través de la vía de VEGF (Lee y col. *J. Allergy Clin. Immunol.* (2006) 118 (2) pág. 403-9). Estas observaciones sugieren beneficios adicionales de la inhibición de la PI3K δ en el asma por la reducción combinada de la extravasación leucocitaria y la permeabilidad vascular asociada con el asma. Además, se requiere la actividad de la PI3K δ para la función de los mastocitos tanto *in vitro* como *in vivo* (Ali y col. *Nature* (2004) 431 pág. 1007-1011; y Ali y col. *J. Immunol.* (2008) 180 (4) pág. 2538-44), lo que sugiere, además, que la inhibición de las PI3K debería proporcionar un beneficio terapéutico para indicaciones alérgicas, tales como el asma, la rinitis alérgica y la dermatitis atópica.

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

La inhibición farmacológica de la PI3K δ inhibe la quimiotaxis de neutrófilos dependiente de fMLP en un sistema sesgado dependiente de integrina de matriz de agarosa recubierta de ICAM (Sadhu y col., *J. Immunol.* (2003) 170 (5) pág. 2647-54.). La inhibición de la PI3K δ regula la activación, la adhesión y la migración de los neutrófilos, sin afectar a la actividad bactericida ni a la fagocitosis mediada por los neutrófilos sobre *Staphylococcus aureus* (Sadhu y col. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* (2003) 308 (4) pág. 764-9). En general, los datos sugieren que la inhibición de la PI3K δ no debería inhibir globalmente las funciones de los neutrófilos necesarias para la defensa inmunitaria innata. El papel de la PI3K δ en los neutrófilos ofrece un ámbito adicional para el tratamiento de enfermedades inflamatorias que implican la remodelación tisular, tales como la EPOC o la artritis reumatoide.

La inhibición de la PI3K δ también puede dar lugar a la inmunoterapia antineoplásica. Por ejemplo, la PI3K δ tiene un papel crítico en la señalización de las células T reguladoras (Treg), que permite su expansión (Patton y col. *PLoS One.* 2011; 6 (3): e17359). La activación de Treg es uno de los procesos clave que permiten a las células cancerosas construir la tolerancia inmunológica y escapar a la vigilancia inmunitaria. Otro aspecto de la inmunidad frente al cáncer es el que los inhibidores de la PI3K δ pueden desempeñar un papel en la regulación por incremento de la expresión de PD-L1 (ligando 1 de muerte celular programada 1) como se ha demostrado en células epiteliales de las vías respiratorias cultivadas (Kan-O y col. *Biochem Biophys Res Commun.* 2013;435(2):195-201). El PD-L1, expresado en diversos tipos de células, tales como los linfocitos T y B, las células NK y DC o las células epiteliales, está implicado en la supresión de la inmunidad dependiente de células T, tal como la activación de las células T CD8 citotóxicas. Los

anticuerpos neutralizantes que seleccionan como diana a PD-L1 se están desarrollando actualmente como inmunoterapéuticos antineoplásicos. Por lo tanto, la inhibición de la PI3K δ puede proporcionar una novedosa forma de potenciar las respuestas antitumorales. Un razonamiento similar se puede aplicar también a la inmunidad antiinfecciosa, en la que se sabe que el equilibrio de Treg y CD8 desempeña un papel importante en el resultado de la respuesta inmunitaria como en las infecciones víricas.

El sistema nervioso central (SNC) también está enriquecido con la expresión de la PI3K δ (Eickholt y col. PLoS One 2007 11; 2 (9): e869). Un informe más reciente descubrió, además, un vínculo entre la PI3K δ y la neuregulina NRG-1 y el receptor ErbB4 en el SNC, con implicaciones para la esquizofrenia (Law y col. Proc Natl Acad Sci U S A. 2012; 109 (30): 12165-70). Se sabía previamente que el aumento de expresión de una variante de empalme de ErbB4 que contiene la porción citoplásmica, Cyt1, dio lugar a la activación de la vía de PI3K, así como un mayor riesgo de esquizofrenia. La publicación por Law y col. indica que la esquizofrenia asociada genéticamente con Cyt1 se acopla preferentemente con la isoforma PI3K δ . Además, el inhibidor selectivo de la PI3K δ , IC87114, mostró una eficacia notable en un modelo de ratón de psicosis inducida por anfetaminas (Law y col. Proc Natl Acad Sci U S A. 2012; 109 (30): 12165-70). Por lo tanto, los inhibidores de la PI3K δ tienen el potencial para formar la base para novedosos enfoques del tratamiento de la esquizofrenia.

Además, existen también buenas pruebas de que las enzimas PI3K de clase IA también contribuyen a la tumorigenesis en una amplia variedad de cánceres humanos, ya sea directa o indirectamente (Vivanco y Sawyers, Nature Reviews Cancer (2002) 2 (7) pág. 489-501). Por ejemplo, la inhibición de la PI3K δ puede tener un papel terapéutico para el tratamiento de trastornos hematológicos malignos, tales como leucemia mieloide aguda (Billottet y col. Oncogene (2006) 25 (50) pág. 6648-59). Por otra parte, las mutaciones activadoras dentro de la p110 α (gen PIK3CA) se han asociado con otros tumores diversos, tales como los de colon, de mama y de pulmón (Samuels y col. Science (2004) 304 (5670) pág. 554).

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

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

Los inhibidores de las PI3K pueden ser útiles en la reducción de otros tipos de infecciones respiratorias, incluyendo la infección fúngica aspergilosis (Mucosal Immunol. (2010) 3 (2) pág. 193-205 por Bonifazi y col.). Además, los ratones deficientes en PI3K δ son más resistentes a las infecciones por el parásito protozoario *Leishmania major* (J. Immunol. (2009) 183 (3) pág. 1921-1933 por Liu y col.) o por las bacterias intracelulares *Listeria* (Pearce y col. J. Immunol. (2015) 195 (7) pág. 3206-17). Tomados con efectos sobre las infecciones víricas, estos informes sugieren que los inhibidores de las PI3K pueden ser útiles para el tratamiento de una amplia variedad de infecciones.

Un informe publicado apunta a que los inhibidores de la PI3K δ tienen beneficios potenciales en la prevención de infecciones por el patógeno bacteriano de las vías respiratorias común *S. Pneumoniae* (Fallah y col., Mech. Ageing Dev. 2011; 132 (6-7): 274-86). En este informe se demuestra que la PI3K δ reduce las citocinas derivadas de macrófagos requeridas para acumular una respuesta de anticuerpos eficaz contra *S. Pneumoniae* en los ancianos. El beneficio antibacteriano de los inhibidores de la PI3K δ puede ser, por tanto, útil en el tratamiento de infecciones bacterianas de las vías respiratorias y de exacerbaciones bacterianas de afecciones respiratorias y del daño pulmonar, tales como el asma, la EPOC y la fibrosis quística, y la neumonía.

También se ha demostrado que la inhibición de las PI3K promueve la diferenciación de las células T reguladoras (Proc. Natl. Acad. Sci. U S A (2008) 105 (22) pág. 7797-7802 por Sauer y col.), lo que sugiere que los inhibidores de las PI3K pueden servir para fines terapéuticos en indicaciones autoinmunitarias o alérgicas mediante la inducción de tolerancia inmunitaria hacia un autoantígeno o un alérgeno. La isoforma PI3K δ también se ha relacionado con la insensibilidad a los glucocorticoides inducida por el tabaco (Am. J. Respir. Crit. Care Med. (2009) 179 (7) pág. 542-548 por Marwick

y col.). Esta observación sugiere que los pacientes con EPOC, que de otro modo responden mal a los corticoesteroides, pueden beneficiarse de la combinación de un inhibidor de las PI3K con un corticoesteroide.

También se ha implicado a las PI3K en otras afecciones respiratorias, tales como la fibrosis pulmonar idiopática (FPI). La FPI es una enfermedad fibrótica con un deterioro progresivo de la función pulmonar y un aumento de la mortalidad por insuficiencia respiratoria. En la FPI, los fibrocitos circulantes se dirigen a los pulmones a través del receptor de quimiocinas CXCR4. Las PI3K son necesarias tanto para la señalización como para la expresión del CXCR4 (Int. J. Biochem. and Cell Biol. (2009) 41 pág.1708-1718 por Mehrad y col.). Por lo tanto, mediante la reducción de la expresión del CXCR4 y el bloqueo de su función efectora, un inhibidor de las PI3K debería inhibir el reclutamiento de fibrocitos en los pulmones y, como consecuencia, retrasar el proceso fibrótico que subyace a la FPI, una enfermedad con alta necesidad no cubierta.

El documento WO2009/055418 desvela derivados de piridosulfonamida como inhibidores de la PI3 cinasa.

Se han hecho intentos para preparar compuestos que inhiben la actividad de las PI3-cinasas y varios de dichos compuestos se han divulgado en la técnica. Sin embargo, en vista del número de respuestas patológicas que están mediadas por las PI3-cinasas, sigue existiendo una necesidad continua de inhibidores de las PI3-cinasas que puedan usarse en el tratamiento de diversas afecciones.

Los autores de la presente invención han descubierto compuestos que son inhibidores de la actividad cinasa, en particular de la actividad de las PI3-cinasas. Los compuestos que son inhibidores de las PI3-cinasas pueden ser útiles en el tratamiento de trastornos asociados con una actividad cinasa inapropiada, en particular con una actividad inapropiada de las PI3-cinasas, por ejemplo, en el tratamiento y la prevención de trastornos mediados por mecanismos de las PI3-cinasas. Dichos trastornos incluyen enfermedades respiratorias, como asma, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y fibrosis pulmonar idiopática (FPI); ciliopatía, incluida discinesia ciliar primaria, hepatopatía poliquística y nefronofitosis; infecciones bacterianas, incluidas infecciones bacterianas de las vías respiratorias, por ejemplo, infecciones por *S. Pneumoniae*, *H. Influenzae*, *M. Catarrhalis* y/o micobacterias, tales como *Mycobacterium tuberculosis*, y exacerbaciones bacterianas de afecciones respiratorias y daño pulmonar como asma, EPOC y fibrosis quística; infecciones víricas, incluidas infecciones víricas de las vías respiratorias, por ejemplo, infecciones por el virus de la gripe, rinovirus, virus respiratorio sincitial (VRS), virus paragripal humano (VPIH), adenovirus y/o coronavirus, y exacerbación vírica de afecciones respiratorias y daño pulmonar, tales como asma, EPOC y fibrosis quística; otras infecciones respiratorias no víricas, incluidas aspergilosis y leishmaniosis; enfermedades alérgicas, incluidas rinitis alérgica, dermatitis atópica y psoriasis; enfermedades autoinmunitarias, incluyendo espondilitis anquilosante, síndrome de Churg-Strauss, enfermedad de Crohn, glomerulonefritis, púrpura de Schoenlein Henoch, púrpura trombocitopénica idiopática (PTI), cistitis intersticial, pénfigo, colangitis esclerosante primaria, psoriasis, artritis reumatoide, sarcoidosis, síndrome de Sjögren, diabetes de tipo 1, colitis ulcerosa, vasculitis y granulomatosis de Wegener; trastornos inflamatorios, incluyendo enfermedad inflamatoria intestinal; diabetes; enfermedades cardiovasculares, incluidas trombosis, aterosclerosis e hipertensión; neoplasias malignas hematológicas; enfermedades neurodegenerativas; pancreatitis; insuficiencia multiorgánica; nefropatías; agregación plaquetaria; cáncer; movilidad de los espermatozoides; rechazo del trasplante; rechazo del injerto; lesiones pulmonares; dolor, incluidos dolor asociado con artritis reumatoide u artrosis, dolor de espalda, dolor inflamatorio general, neuralgia poshepática, neuropatía diabética, dolor neuropático inflamatorio (traumatismo), neuralgia del trigémino y dolor central; enfermedades fibróticas; depresión; y trastornos psicóticos, incluyendo esquizofrenia.

En una realización, los compuestos de la invención pueden mostrar selectividad para las PI3-cinasas con respecto a otras cinasas.

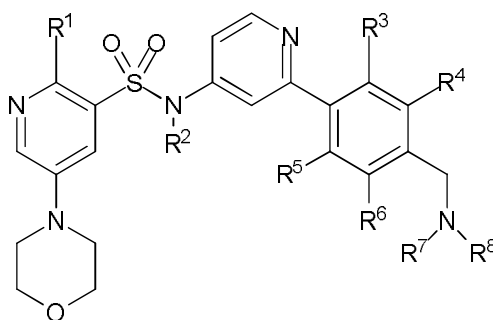
En otra realización, los compuestos de la presente invención pueden ser potentes inhibidores de PI3K δ .

En otra realización, los compuestos de la presente invención pueden mostrar selectividad para PI3K δ con respecto a otras PI3-cinasas.

En una realización adicional, los compuestos de la presente invención pueden tener propiedades que los hacen particularmente adecuados para la administración oral.

Sumario de la invención

La invención se dirige a ciertos compuestos novedosos. Específicamente, la invención se dirige a compuestos de fórmula (I)



(I)

en la que R¹ a R⁸ son como se definen a continuación, y sales de los mismos.

5 Los compuestos son inhibidores de la actividad cinasa, en particular de la actividad de las PI3-cinasas. Los compuestos que son inhibidores de las PI3-cinasas pueden ser útiles en el tratamiento de trastornos asociados con una actividad inapropiada de las PI3-cinasas. En consecuencia, la presente invención se dirige, además, a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. La presente invención se dirige, además, a compuestos para su uso en procedimientos para tratar trastornos mediados por una actividad inapropiada de las PI3-cinasas, que comprende la administración de una cantidad segura y eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a un paciente que lo necesite.

Breve descripción de las figuras

15 La Figura 1 muestra un patrón de difracción de polvo de rayos X (XRPD) para *N*-(2-(2-fluoro-4-((4-isopropilpiperazin-1-il)metil)fenil)piridin-4-il)-2-metoxi-5-morfolinopiridin-3-sulfonamida en forma cristalina (anhidratada, forma 1).

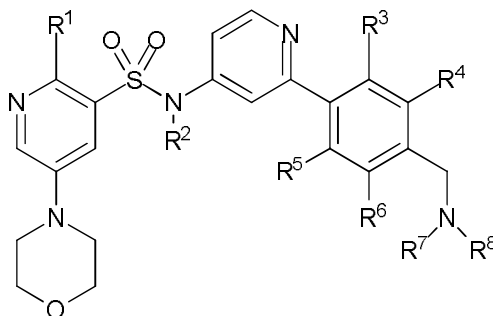
La Figura 2 muestra un patrón de XRPD para *N*-(2-(2-fluoro-4-((4-isopropilpiperazin-1-il)metil)fenil)piridin-4-il)-2-metoxi-5-morfolinopiridin-3-sulfonamida en forma cristalina (hidratada, forma 1).

La Figura 3 muestra un patrón de XRPD para *N*-(2-(2-fluoro-4-((4-isopropilpiperazin-1-il)metil)fenil)piridin-4-il)-2-metoxi-5-morfolinopiridin-3-sulfonamida (anhidratada, forma 2).

20 La Figura 4 muestra un patrón de XRPD para *N*-(2-(2-fluoro-4-((4-isopropilpiperazin-1-il)metil)fenil)piridin-4-il)-2-metoxi-5-morfolinopiridin-3-sulfonamida en forma cristalina (hidratada, forma 3).

Descripción detallada de la invención

En una realización, la invención está dirigida a compuestos de fórmula (I)



(I)

25

en la que

R¹ es alcoxi C₁₋₆ o -N(alquil-C₁₋₆)₂;

R² es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con -C(O)Oalquilo C₁₋₆ o -OC(O)alquilo C₁₋₆;

R³, R⁴, R⁵ y R⁶ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno y halógeno;

30 R⁷ y R⁸ son cada uno independientemente alquilo C₁₋₆, o

R⁷ y R⁸, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, se unen para formar un heterociclilo de 5 o 6 miembros en el que el heterociclilo de 5 o 6 miembros opcionalmente contiene un átomo de nitrógeno adicional y está opcionalmente sustituido con cicloalquilo C₃₋₆, un heterociclilo de 4 a 6 miembros que contiene uno o dos

heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno y nitrógeno, o alquilo C₁₋₆ en el que el alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con hidroxilo o alcoxi C₁₋₆, o

R⁷ y R⁸, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, se unen para formar un heterociclilo de 5 o 6 miembros en el que el heterociclilo de 5 o 6 miembros contiene un átomo de oxígeno y está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo C₁₋₆;

y sales de los mismos (a continuación en el presente documento "compuestos de la invención").

En una realización, R¹ es alcoxi C₁₋₆. En una realización adicional, R¹ es metoxi.

En una realización, R² es hidrógeno. En una realización, R² es alquilo C₁₋₆.

En una realización, R³, R⁴, R⁵ y R⁶ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno y fluoro. En una realización adicional, R³ es fluoro y R⁴, R⁵ y R⁶ son cada uno hidrógeno.

En una realización, R⁷ y R⁸ son cada uno metilo. En otra realización, R⁷ y R⁸, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, se unen para formar un heterociclilo de 5 o 6 miembros en el que el heterociclilo de 5 o 6 miembros opcionalmente contiene un átomo de nitrógeno adicional y está opcionalmente sustituido con cicloalquilo C₃₋₆, un heterociclilo de 4 a 6 miembros que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno y nitrógeno, o alquilo C₁₋₆ en el que el alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con hidroxilo o alcoxi C₁₋₆. En otra realización, R⁷ y R⁸, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, se unen para formar un heterociclilo de 6 miembros en el que el heterociclilo de 6 miembros contiene un átomo de oxígeno adicional y está opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆; En una realización adicional, R⁷ y R⁸, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, se unen para formar un heterociclilo de 6 miembros en el que el heterociclilo de 6 miembros contiene un átomo de oxígeno adicional y está sustituido con alquilo C₁₋₆.

Se entiende que la presente invención cubre todas las combinaciones de grupos sustituyentes descritos anteriormente en el presente documento.

Los compuestos de la invención incluyen los compuestos de los ejemplos 1 a 37 y las sales de los mismos.

En una realización, el compuesto de la invención es:

N-(2-(2-fluoro-4-((4-isopropilpiperazin-1-il)metil)fenil)piridin-4-il)-2-metoxi-5-morfolinopiridin-3-sulfonamida;
N-(2-(4-((4-*tert*-butil)piperazin-1-il)metil)-2-fluorofenil)piridin-4-il)-2-metoxi-5-morfolinopiridin-3-sulfonamida;
N-(2-(4-((4-isopropilpiperazin-1-il)metil)fenil)piridin-4-il)-2-metoxi-5-morfolinopiridin-3-sulfonamida;
N-(2-(4-((dimetilamino)metil)fenil)piridin-4-il)-2-metoxi-5-morfolinopiridin-3-sulfonamida;
N-(2-(3-fluoro-4-((4-isopropilpiperazin-1-il)metil)fenil)piridin-4-il)-2-metoxi-5-morfolinopiridin-3-sulfonamida;
N-(2-(4-((4-*tert*-butil)piperazin-1-il)metil)fenil)piridin-4-il)-2-metoxi-5-morfolinopiridin-3-sulfonamida;
N-(2-(4-((4-ciclobutilpiperazin-1-il)metil)fenil)piridin-4-il)-2-metoxi-5-morfolinopiridin-3-sulfonamida;
N-(2-(2,6-difluoro-4-((4-isopropilpiperazin-1-il)metil)fenil)piridin-4-il)-2-metoxi-5-morfolinopiridin-3-sulfonamida;
N-(2-(4-((4-*sec*-butil)piperazin-1-il)metil)fenil)piridin-4-il)-2-metoxi-5-morfolinopiridin-3-sulfonamida;
N-(2-(2-fluoro-4-(pirrolidin-1-il)metil)fenil)piridin-4-il)-2-metoxi-5-morfolinopiridin-3-sulfonamida;
N-(2-(3-fluoro-4-(pirrolidin-1-il)metil)fenil)piridin-4-il)-2-metoxi-5-morfolinopiridin-3-sulfonamida;
N-(2-(3,5-difluoro-4-((4-isopropilpiperazin-1-il)metil)fenil)piridin-4-il)-2-metoxi-5-morfolinopiridin-3-sulfonamida;
2-metoxi-5-morfolino-*N*-(2-(4-((4-oxetan-3-il)piperazin-1-il)metil)fenil)piridin-4-il)piridin-3-sulfonamida;
N-(2-(2,3-difluoro-4-((4-isopropilpiperazin-1-il)metil)fenil)piridin-4-il)-2-metoxi-5-morfolinopiridin-3-sulfonamida;
N-(2-(2-fluoro-4-((4-oxetan-3-il)piperazin-1-il)metil)fenil)piridin-4-il)-2-metoxi-5-morfolinopiridin-3-sulfonamida;
N-(2-(4-((4-ciclobutilpiperazin-1-il)metil)-2-fluorofenil)piridin-4-il)-2-metoxi-5-morfolinopiridin-3-sulfonamida;
N-(2-(2,5-difluoro-4-((4-isopropilpiperazin-1-il)metil)fenil)piridin-4-il)-2-metoxi-5-morfolinopiridin-3-sulfonamida;
N-(2-(2-fluoro-4-((4-metoxietil)piperazin-1-il)metil)fenil)piridin-4-il)-2-metoxi-5-morfolinopiridin-3-sulfonamida;
N-(2-(2-fluoro-4-((3-metilpirrolidin-1-il)metil)fenil)piridin-4-il)-2-metoxi-5-morfolinopiridin-3-sulfonamida;
N-(2-(2-fluoro-4-((2-metilpirrolidin-1-il)metil)fenil)piridin-4-il)-2-metoxi-5-morfolinopiridin-3-sulfonamida;
N-(2-(2-fluoro-4-(piperidin-1-il)metil)fenil)piridin-4-il)-2-metoxi-5-morfolinopiridin-3-sulfonamida;
N-(2-(2-fluoro-4-((2-hidroxipropan-2-il)piperidin-1-il)metil)fenil)piridin-4-il)-2-metoxi-5-morfolinopiridin-3-sulfonamida;
N-(2-(4-(((*cis*)-2,6-dimetilmorfolino)metil)fenil)piridin-4-il)-2-metoxi-5-morfolinopiridin-3-sulfonamida;
2-metoxi-5-morfolino-*N*-(2-(4-(morfolinometil)fenil)piridin-4-il)piridin-3-sulfonamida;
N-(2-(2-fluoro-4-(piperazin-1-il)metil)fenil)piridin-4-il)-2-metoxi-5-morfolinopiridin-3-sulfonamida;
2-(dimetilamino)-*N*-(2-(2-fluoro-4-((4-isopropilpiperazin-1-il)metil)fenil)piridin-4-il)-5-morfolinopiridin-3-sulfonamida;
N-(2-(4-((4-*tert*-butil)piperazin-1-il)metil)-2-fluorofenil)piridin-4-il)-2-(dimetilamino)-5-morfolinopiridin-3-sulfonamida;
N-(2-(4-((4-*tert*-butil)piperazin-1-il)metil)-2-fluorofenil)piridin-4-il)-2-metoxi-*N*-metil-5-morfolinopiridin-3-sulfonamida;
N-(2-(2-fluoro-4-((4-isopropilpiperazin-1-il)metil)fenil)piridin-4-il)-2-metoxi-*N*-metil-5-morfolinopiridin-3-sulfonamida;
N-etil-*N*-(2-(2-fluoro-4-((4-isopropilpiperazin-1-il)metil)fenil)piridin-4-il)-2-metoxi-5-morfolinopiridin-3-sulfonamida;

N-(2-(2-fluoro-4-((4-isopropilpiperazin-1-il)metil)fenil)piridin-4-il)-2-metoxi-5-morfolino-*N*-propilpiridin-3-sulfonamida;
N-(2-(2-fluoro-4-((4-isopropilpiperazin-1-il)metil)fenil)piridin-4-il)-*N*-isopropil-2-metoxi-5-morfolinopiridin-3-sulfonamida;
 5 2-(*N*-(2-(2-fluoro-4-((4-isopropilpiperazin-1-il)metil)fenil)piridin-4-il)-2-metoxi-5-morfolinopiridin-3-sulfonamido)acetato de etilo;
 pivalato de (*N*-(2-(2-fluoro-4-((4-isopropilpiperazin-1-il)metil)fenil)piridin-4-il)-2-metoxi-5-morfolinopiridin-3-sulfonamido)metilo; o
 10 *N*-(2-(5-cloro-2-fluoro-4-((4-isopropilpiperazin-1-il)metil)fenil)piridin-4-il)-2-metoxi-5-morfolinopiridin-3-sulfonamida;
N-(2-(4-(((2*S*,6*R*)-2,6-dimetilmorfolino)metil)-2-fluorofenil)piridin-4-il)-2-metoxi-5-morfolinopiridin-3-sulfonamida;
N-(2-(4-(((2*S*,6*R*)-2,6-dimetilmorfolino)metil)-2-fluorofenil)piridin-4-il)-2-etoxi-5-morfolinopiridin-3-sulfonamida;

o una sal de los mismos.

En otra realización, el compuesto de la invención es:

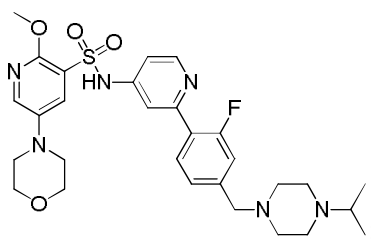
15 *N*-(2-(2-fluoro-4-((4-isopropilpiperazin-1-il)metil)fenil)piridin-4-il)-2-metoxi-5-morfolinopiridin-3-sulfonamida;
N-(2-(4-((4-(*terc*-butil)piperazin-1-il)metil)-2-fluorofenil)piridin-4-il)-2-metoxi-5-morfolinopiridin-3-sulfonamida;
N-(2-(4-((4-isopropilpiperazin-1-il)metil)fenil)piridin-4-il)-2-metoxi-5-morfolinopiridin-3-sulfonamida;
N-(2-(4-((dimetilamino)metil)fenil)piridin-4-il)-2-metoxi-5-morfolinopiridin-3-sulfonamida;
N-(2-(3-fluoro-4-((4-isopropilpiperazin-1-il)metil)fenil)piridin-4-il)-2-metoxi-5-morfolinopiridin-3-sulfonamida;
 20 *N*-(2-(4-((4-(*terc*-butil)piperazin-1-il)metil)fenil)piridin-4-il)-2-metoxi-5-morfolinopiridin-3-sulfonamida;
N-(2-(4-((4-ciclobutilpiperazin-1-il)metil)fenil)piridin-4-il)-2-metoxi-5-morfolinopiridin-3-sulfonamida;
N-(2-(2,6-difluoro-4-((4-isopropilpiperazin-1-il)metil)fenil)piridin-4-il)-2-metoxi-5-morfolinopiridin-3-sulfonamida;
N-(2-(4-((4-(*sec*-butil)piperazin-1-il)metil)fenil)piridin-4-il)-2-metoxi-5-morfolinopiridin-3-sulfonamida;
N-(2-(2-fluoro-4-(pirrolidin-1-il)metil)fenil)piridin-4-il)-2-metoxi-5-morfolinopiridin-3-sulfonamida;
N-(2-(3-fluoro-4-(pirrolidin-1-il)metil)fenil)piridin-4-il)-2-metoxi-5-morfolinopiridin-3-sulfonamida;
 25 *N*-(2-(3,5-difluoro-4-((4-isopropilpiperazin-1-il)metil)fenil)piridin-4-il)-2-metoxi-5-morfolinopiridin-3-sulfonamida;
 2-metoxi-5-morfolino-*N*-(2-(4-((4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)metil)fenil)piridin-4-il)piridin-3-sulfonamida;
N-(2-(2,3-difluoro-4-((4-isopropilpiperazin-1-il)metil)fenil)piridin-4-il)-2-metoxi-5-morfolinopiridin-3-sulfonamida;
N-(2-(2-fluoro-4-((4-oxetan-3-il)piperazin-1-il)metil)fenil)piridin-4-il)-2-metoxi-5-morfolinopiridin-3-sulfonamida;
 30 *N*-(2-(4-((4-ciclobutilpiperazin-1-il)metil)-2-fluorofenil)piridin-4-il)-2-metoxi-5-morfolinopiridin-3-sulfonamida;
N-(2-(2,5-difluoro-4-((4-isopropilpiperazin-1-il)metil)fenil)piridin-4-il)-2-metoxi-5-morfolinopiridin-3-sulfonamida;
N-(2-(2-fluoro-4-((4-metoxietil)piperazin-1-il)metil)fenil)piridin-4-il)-2-metoxi-5-morfolinopiridin-3-sulfonamida;
N-(2-(2-fluoro-4-((3-metilpirrolidin-1-il)metil)fenil)piridin-4-il)-2-metoxi-5-morfolinopiridin-3-sulfonamida;
N-(2-(2-fluoro-4-((2-metilpirrolidin-1-il)metil)fenil)piridin-4-il)-2-metoxi-5-morfolinopiridin-3-sulfonamida;
N-(2-(2-fluoro-4-(piperidin-1-il)metil)fenil)piridin-4-il)-2-metoxi-5-morfolinopiridin-3-sulfonamida;
 35 *N*-(2-(2-fluoro-4-((2-hidroxiopropan-2-il)piperidin-1-il)metil)fenil)piridin-4-il)-2-metoxi-5-morfolinopiridin-3-sulfonamida;
N-(2-(4-(((*cis*)-2,6-dimetilmorfolino)metil)fenil)piridin-4-il)-2-metoxi-5-morfolinopiridin-3-sulfonamida;
 2-metoxi-5-morfolino-*N*-(2-(4-(morfolinometil)fenil)piridin-4-il)piridin-3-sulfonamida;
N-(2-(2-fluoro-4-(piperazin-1-il)metil)fenil)piridin-4-il)-2-metoxi-5-morfolinopiridin-3-sulfonamida;
 40 2-(dimetilamino)-*N*-(2-(2-fluoro-4-((4-isopropilpiperazin-1-il)metil)fenil)piridin-4-il)-5-morfolinopiridin-3-sulfonamida;
N-(2-(4-((4-(*terc*-butil)piperazin-1-il)metil)-2-fluorofenil)piridin-4-il)-2-(dimetilamino)-5-morfolinopiridin-3-sulfonamida;
N-(2-(4-((4-(*terc*-butil)piperazin-1-il)metil)-2-fluorofenil)piridin-4-il)-2-metoxi-*N*-metil-5-morfolinopiridin-3-sulfonamida;
 45 *N*-(2-(2-fluoro-4-((4-isopropilpiperazin-1-il)metil)fenil)piridin-4-il)-2-metoxi-*N*-metil-5-morfolinopiridin-3-sulfonamida;
N-etil-*N*-(2-(2-fluoro-4-((4-isopropilpiperazin-1-il)metil)fenil)piridin-4-il)-2-metoxi-5-morfolinopiridin-3-sulfonamida;
N-(2-(2-fluoro-4-((4-isopropilpiperazin-1-il)metil)fenil)piridin-4-il)-2-metoxi-5-morfolino-*N*-propilpiridin-3-sulfonamida;
 50 *N*-(2-(2-fluoro-4-((4-isopropilpiperazin-1-il)metil)fenil)piridin-4-il)-*N*-isopropil-2-metoxi-5-morfolinopiridin-3-sulfonamida;
 2-(*N*-(2-(2-fluoro-4-((4-isopropilpiperazin-1-il)metil)fenil)piridin-4-il)-2-metoxi-5-morfolinopiridin-3-sulfonamido)acetato de etilo;
 pivalato de (*N*-(2-(2-fluoro-4-((4-isopropilpiperazin-1-il)metil)fenil)piridin-4-il)-2-metoxi-5-morfolinopiridin-3-sulfonamido)metilo; o
 55 *N*-(2-(5-cloro-2-fluoro-4-((4-isopropilpiperazin-1-il)metil)fenil)piridin-4-il)-2-metoxi-5-morfolinopiridin-3-sulfonamida;

o una sal de los mismos.

En otra realización, el compuesto de la invención es:

60 *N*-(2-(2-fluoro-4-((4-isopropilpiperazin-1-il)metil)fenil)piridin-4-il)-2-metoxi-5-morfolinopiridin-3-sulfonamida;
 o una sal del mismo.

En una realización adicional, el compuesto de la invención es:



o una sal del mismo.

Términos y definiciones

5 **"Alquilo"** se refiere a una cadena de hidrocarburos saturados que tiene el número especificado de átomos miembros. Por ejemplo, alquilo C₁₋₆ se refiere a un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos miembros, por ejemplo, de 1 a 4 átomos miembros. Los grupos alquilo pueden ser lineales o ramificados. Los grupos alquilo ramificados representativos tienen una, dos o tres ramificaciones. Los grupos alquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes como se define en el presente documento. Alquilo incluye metilo, etilo, propilo (*n*-propilo e isopropilo), butilo (*n*-butilo, isobutilo y *t*-butilo), pentilo (*n*-pentilo, isopentilo y neopentilo) y hexilo. Los grupos alquilo
10 también pueden ser parte de otros grupos, por ejemplo, alcoxi C₁₋₆.

"Cicloalquilo" se refiere a un anillo de hidrocarburos saturados que tiene el número especificado de átomos miembros. Los grupos cicloalquilo son sistemas de anillo monocíclicos. Por ejemplo, cicloalquilo C₃₋₆ se refiere a un grupo cicloalquilo que tiene desde desde 3 hasta 6 átomos de carbono. El cicloalquilo incluye ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. En una realización, los grupos cicloalquilo en el presente documento son ciclobutilo.

15 **"Enantioméricamente enriquecido"** se refiere a productos cuyo exceso enantiomérico es mayor que cero. Por ejemplo, enantioméricamente enriquecido se refiere a productos cuyo exceso enantiomérico es mayor que un 50 % de ee, mayor que un 75 % de ee y mayor que un 90 % de ee.

20 **"Exceso enantiomérico"** o "ee" es el exceso de un enantiómero sobre el otro expresado como porcentaje. Como resultado, puesto que ambos enantiómeros están presentes en cantidades iguales en una mezcla racémica, el exceso enantiomérico es cero (0). Sin embargo, si un enantiómero se enriqueció de manera que constituye un 95 % del producto, entonces el exceso enantiomérico sería un 90 % de ee (la cantidad del enantiómero enriquecido, un 95 %, menos la cantidad del otro enantiómero, un 5 %).

"Enantioméricamente puro" se refiere a los productos cuyo exceso enantiomérico es un 99 % de ee o mayor.

25 **"Semivida"** (o "semividas") se refiere al tiempo necesario para que la mitad de una cantidad de una sustancia se convierta en otra especie químicamente distinta *in vitro* o *in vivo*.

"Halógeno" se refiere al radical halógeno fluoro, cloro, bromo o yodo.

"Heteroátomo" se refiere a un átomo de nitrógeno u oxígeno.

30 **"Heterociclilo"**, a menos que se defina de otro modo, se refiere a un anillo saturado que tiene el número especificado de átomos miembros y que contiene 1 o 2 heteroátomos como átomos miembros en el anillo. Los grupos heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes como se define en el presente documento. Los grupos heterociclilo en el presente documento son sistemas de anillos monocíclicos que tienen de 4, 5 o 6 átomos miembros. El heterociclilo monocíclico incluye oxetanilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo y morfolinilo. En una realización, el heterociclilo es piperazinilo.

35 **"Átomos miembros"** se refiere al átomo o átomos que forman una cadena o anillo. Cuando más de un átomo miembro está presente en una cadena y dentro de un anillo, cada átomo miembro está unido covalentemente a un átomo miembro adyacente en la cadena o anillo. Los átomos que forman un grupo sustituyente en una cadena o anillo no son átomos miembros en la cadena o anillo.

"Opcionalmente sustituido" indica que un grupo puede estar no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes como se define en el presente documento.

40 **"Sustituido"** en referencia a un grupo indica que se sustituye un átomo de hidrógeno unido a un átomo miembro dentro de un grupo. Se debe entender que el término "sustituido" incluye la provisión implícita de que dicha sustitución sea de acuerdo con la valencia permitida del átomo sustituido y el sustituyente, y que la sustitución dé como resultado un compuesto estable (es decir, uno que no sufre espontáneamente transformación como por reordenamiento, ciclación o eliminación). En ciertas realizaciones, un único átomo puede estar sustituido con más de un sustituyente,
45 siempre y cuando dicha sustitución esté de acuerdo con la valencia permitida del átomo. Los sustituyentes adecuados se definen en el presente documento para cada grupo sustituido u opcionalmente sustituido.

"Farmacéuticamente aceptable" se refiere a los compuestos, sales, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que son, dentro del ámbito del juicio médico formal, adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación u otro problema o complicación, acorde con una proporción de beneficio/riesgo razonable.

- 5 Como se usa en el presente documento los símbolos y convenciones usados en estos procedimientos, esquemas y ejemplos son consistentes con los usados en la literatura científica contemporánea, por ejemplo, *en Journal of the American Chemical Society* o *Journal of Biological Chemistry*. Generalmente se usan abreviaturas estándar de una sola letra o de tres letras para designar residuos de aminoácidos, que se supone que están en la configuración L a no ser que se indique de otro modo. A menos que se indique de otro modo, todos los materiales de partida se obtuvieron de proveedores comerciales y se usaron sin purificación adicional. Específicamente, las siguientes abreviaturas se pueden usar en los ejemplos y en toda la memoria:

- Ac: Acetato
 Boc: *tert*-butiloxicarbonilo
 BrettPhos: 2-(diciclohexilfosfino)3,6-dimetoxi-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenilo
 15 EtOAc: Acetato de etilo
 DavePhos: 2'-(diciclohexilfosfino)- *N,N*-dimetil-[1,1'-bifenil]-2-amina
 DCM: Diclorometano
 DIPEA: *N,N*-diisopropiletilamina
 DMAP: 4-dimetilaminopiridina
 20 DMF: *N,N*-dimetilformamida
 DMSO: Dimetilsulfóxido
 EDTA: Ácido etilendiaminotetraacético
 EtOH: Etanol
 h: Hora(s)
 25 HPLC: Cromatografía de líquidos de alto rendimiento
 di: Diámetro interno
 IPA: Isopropanol
 JohnPhos: 2-bifenil)di-*tert*-butilfosfina
 CLEM: Cromatografía líquida-espectroscopía de masas
 30 μ l: Microlitro(s)
 min: minuto(s)
 ml: Mililitro (s)
 mmol: Milimol(es)
 M: Molar
 35 Me: Metilo
 MeCN: Acetonitrilo
 MeOH: Metanol
 EM: Espectros de masas
 RMN: Resonancia magnética nuclear
 40 PdCl₂(dppf): [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II)
 Pd(dba)₂: bis(dibencilidenacetona)paladio (0)
 Pd₂(dba)₃: Tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0)
 Pd(OAc)₂: Acetato de paladio (II)
 R_i: Tiempo de retención
 45 RuPhos: 2-diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxibifenilo
 s: Segundo(s)
 SPE: Extracción en fase sólida
 TFA: Ácido trifluoroacético
 THF: Tetrahidrofurano
 50 UPLC: cromatografía de líquidos de ultraresolución
 UV: Ultravioleta
 v/v: En volumen
 p/p: En peso
 Xantphos: 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno
 55 XPhos paladaciclo: cloruro (2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil)fenil]paladio (II)
 Precatalizador Xphos de 2.^a generación: Cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio (II)

Dentro del ámbito de los "compuestos de la invención" están todos los polimorfos, derivados radiomarcados, estereoisómeros e isómeros ópticos de los compuestos de fórmula (I) y sales de los mismos.

- 60 Los compuestos de la invención pueden existir en forma sólida o líquida. En el estado sólido, los compuestos de la invención pueden existir en forma cristalina o no cristalina, o como una mezcla de las mismas. Para los compuestos de la invención que están en forma cristalina, el experto en la técnica apreciará que se pueden formar solvatos farmacéuticamente aceptables en los que las moléculas de disolvente se incorporan en la red cristalina durante la

5 cristalización. Los compuestos de la invención pueden existir en forma solvatada y no solvatada. Los solvatos pueden implicar disolventes no acuosos como etanol, isopropanol, DMSO, ácido acético, etanolamina y EtOAc, o pueden implicar agua como el disolvente que se incorpora en la red cristalina. Los solvatos en los que el agua es el disolvente incorporado en la red cristalina se conocen normalmente como "hidratos". Los hidratos incluyen hidratos estequiométricos, así como composiciones que contienen cantidades variables de agua.

10 El experto en la técnica apreciará, además que ciertos compuestos de la invención que existen en forma cristalina, incluyendo los diversos solvatos de los mismos, pueden mostrar polimorfismo (es decir, la capacidad de que se produzcan en diferentes estructuras cristalinas). Estas diferentes formas cristalinas se conocen normalmente como "polimorfos". La invención incluye todos estos polimorfos. Los polimorfos tienen la misma composición química pero difieren en el empaquetamiento, la disposición geométrica, y otras propiedades descriptivas del estado sólido cristalino. Los polimorfos, por lo tanto, pueden tener diferentes propiedades físicas, como forma, densidad, dureza, deformabilidad, estabilidad y propiedades de disolución. Los polimorfos normalmente presentan diferentes puntos de fusión, espectros de IR y patrones de difracción de polvo de rayos X, que pueden usarse para su identificación. El experto en la técnica apreciará que se pueden producir diferentes polimorfos, por ejemplo, cambiando o ajustando las condiciones de reacción o los reactivos, usados en la fabricación del compuesto. Por ejemplo, los cambios en la temperatura, la presión o el disolvente pueden dar lugar a polimorfos. Además, un polimorfo puede convertirse espontáneamente en otro polimorfo en ciertas condiciones.

15 En un aspecto, la presente invención proporciona *N*-(2-(2-fluoro-4-((4-isopropilpiperazin-1-il)metil)fenil)piridin-4-il)-2-metoxi-5-morfolinopiridin-3-sulfonamida o una sal de la misma en forma cristalina.

20 En una realización, la presente invención proporciona *N*-(2-(2-fluoro-4-((4-isopropilpiperazin-1-il)metil)fenil)piridin-4-il)-2-metoxi-5-morfolinopiridin-3 sulfonamida en forma cristalina.

25 En otra realización, la presente invención proporciona una *N*-(2-(2-fluoro-4-((4-isopropilpiperazin-1-il)metil)fenil)piridin-4-il)-2-metoxi-5-morfolinopiridin-3-sulfonamida en forma cristalina caracterizada porque proporciona un patrón de XRPD (difracción de polvo de rayos X) que tiene picos ($^{\circ}2\theta$) a aproximadamente 5,2, aproximadamente 8,0, aproximadamente 11,9 y/o aproximadamente 13,2.

En otra realización, la presente invención proporciona una *N*-[5-[4-(5-[[*(2R,6S)*]-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil)-1,3-oxazol-2-il)-1*H*-indazol-6-il]-2-(metiloxi)-3-piridinil]metanosulfonamida en forma cristalina caracterizada porque proporciona un patrón de XRPD que comprende picos sustancialmente como se describe en la Tabla 1.

30 En otra realización, la presente invención proporciona una *N*-(2-(2-fluoro-4-((4-isopropilpiperazin-1-il)metil)fenil)piridin-4-il)-2-metoxi-5-morfolinopiridin-3-sulfonamida en forma cristalina caracterizada porque proporciona un patrón de XRPD sustancialmente de acuerdo con la Figura 1.

35 En otra realización, la presente invención proporciona una *N*-(2-(2-fluoro-4-((4-isopropilpiperazin-1-il)metil)fenil)piridin-4-il)-2-metoxi-5-morfolinopiridin-3-sulfonamida en forma cristalina caracterizada porque proporciona un patrón de XRPD (difracción de polvo de rayos X) que tiene picos ($^{\circ}2\theta$) a aproximadamente 6,8, aproximadamente 9,4, aproximadamente 11,0 y/o aproximadamente 11,7.

En otra realización, la presente invención proporciona una *N*-[5-[4-(5-[[*(2R,6S)*]-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil)-1,3-oxazol-2-il)-1*H*-indazol-6-il]-2-(metiloxi)-3-piridinil]metanosulfonamida en forma cristalina caracterizada porque proporciona un patrón de XRPD que comprende picos sustancialmente como se describe en la Tabla 2.

40 En otra realización, la presente invención proporciona una *N*-(2-(2-fluoro-4-((4-isopropilpiperazin-1-il)metil)fenil)piridin-4-il)-2-metoxi-5-morfolinopiridin-3-sulfonamida en forma cristalina caracterizada porque proporciona un patrón de XRPD sustancialmente de acuerdo con la Figura 2.

45 En otra realización, la presente invención proporciona una *N*-(2-(2-fluoro-4-((4-isopropilpiperazin-1-il)metil)fenil)piridin-4-il)-2-metoxi-5-morfolinopiridin-3-sulfonamida en forma cristalina caracterizada porque proporciona un patrón de XRPD (difracción de polvo de rayos X) que tiene picos ($^{\circ}2\theta$) a aproximadamente 6,4, aproximadamente 9,0, aproximadamente 10,4 y/o aproximadamente 11,6.

En otra realización, la presente invención proporciona una *N*-[5-[4-(5-[[*(2R,6S)*]-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil)-1,3-oxazol-2-il)-1*H*-indazol-6-il]-2-(metiloxi)-3-piridinil]metanosulfonamida en forma cristalina caracterizada porque proporciona un patrón de XRPD que comprende picos sustancialmente como se describe en la Tabla 3.

50 En otra realización, la presente invención proporciona una *N*-(2-(2-fluoro-4-((4-isopropilpiperazin-1-il)metil)fenil)piridin-4-il)-2-metoxi-5-morfolinopiridin-3-sulfonamida en forma cristalina caracterizada porque proporciona un patrón de XRPD sustancialmente de acuerdo con la Figura 3.

55 En otra realización, la presente invención proporciona una *N*-(2-(2-fluoro-4-((4-isopropilpiperazin-1-il)metil)fenil)piridin-4-il)-2-metoxi-5-morfolinopiridin-3-sulfonamida en forma cristalina caracterizada porque proporciona un patrón de XRPD (difracción de polvo de rayos X) que tiene picos ($^{\circ}2\theta$) a aproximadamente 8,1, aproximadamente 9,1, aproximadamente 10,2, aproximadamente 11,7 y/o aproximadamente 12,7.

En otra realización, la presente invención proporciona una *N*-[5-[4-(5-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil)-1,3-oxazol-2-il)-1*H*-indazol-6-il]-2-(metiloxi)-3-piridinil]metanosulfonamida en forma cristalina caracterizada porque proporciona un patrón de XRPD que comprende picos sustancialmente como se describe en la Tabla 4.

5 En otra realización, la presente invención proporciona una *N*-(2-(2-fluoro-4-((4-isopropilpiperazin-1-il)metil)fenil)piridin-4-il)-2-metoxi-5-morfolinopiridin-3-sulfonamida en forma cristalina caracterizada porque proporciona un patrón de XRPD sustancialmente de acuerdo con la Figura 4.

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

10 La presente invención también incluye compuestos marcados isotópicamente, que son idénticos a los compuestos de la invención, excepto por el hecho de que uno o más átomos pueden sustituirse con un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico más comúnmente encontrado en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno y flúor, como ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{14}C y ^{18}F .

15 Los compuestos de la invención pueden contener uno o más centros asimétricos (también denominados centro quiral) y pueden, por lo tanto, existir como enantiómeros individuales, diastereómeros u otras formas estereoisoméricas, o como mezclas de los mismos. Los centros quirales, tales como átomos de carbono quirales, también pueden estar presentes en un sustituyente como un grupo alquilo. Cuando no se especifique la estereoquímica de un centro quiral presente en un compuesto de la invención, o en cualquier estructura química ilustrada en el presente documento, se pretende que la estructura englobe todos los estereoisómeros individuales y todas las mezclas de los mismos. Por lo tanto, los compuestos de la invención que contienen uno o más centros quirales se pueden usar como mezclas racémicas, mezclas enantioméricamente enriquecidas o estereoisómeros individuales enantioméricamente puros.

20 Los estereoisómeros individuales de un compuesto de la invención que contienen uno o más centros asimétricos pueden resolverse por procedimientos conocidos por los expertos en la técnica. Por ejemplo, dicha resolución se puede llevar a cabo (1) por formación de sales diastereoisoméricas, complejos u otros derivados; (2) por reacción selectiva con un reactivo específico de estereoisómero, por ejemplo, por oxidación o reducción enzimática; o (3) por cromatografía de gases-líquidos o de líquidos en un entorno quiral, por ejemplo, sobre un soporte quiral como sílice con un ligando quiral unido o en presencia de un disolvente quiral. El experto en la técnica apreciará que, cuando el estereoisómero deseado se convierte en otra entidad química por uno de los procedimientos de separación descritos anteriormente, es necesaria una etapa adicional para liberar la forma deseada. De forma alternativa, se pueden sintetizar estereoisómeros específicos por síntesis asimétrica usando reactivos, sustratos, catalizadores o disolventes ópticamente activos, o convirtiendo un enantiómero en el otro por transformación asimétrica.

30 Los compuestos de la invención también pueden contener centros de asimetría geométrica. Cuando no se especifique la estereoquímica de un centro de asimetría geométrica presente en un compuesto de la invención, o en cualquier estructura química ilustrada en el presente documento, se pretende que la estructura abarque el isómero geométrico trans, el isómero geométrico cis y todas las mezclas de los mismos. Del mismo modo, todas las formas tautoméricas se incluyen también si dichos tautómeros existen en equilibrio o predominantemente en una forma.

35 Debe entenderse que las referencias en el presente documento a los compuestos de fórmula (I) y sales de los mismos abarca los compuestos de fórmula (I) como ácidos libres o bases libres, o como sales de los mismos, por ejemplo, como sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Por lo tanto, en una realización, la presente invención está dirigida a un compuesto de fórmula (I) como el ácido libre o base libre. En otra realización, la invención está dirigida a un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo. En una realización adicional, la presente invención está dirigida a un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

40 Por tanto, el experto en la técnica apreciará que se pueden preparar sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de acuerdo con la fórmula (I). De hecho, en ciertas realizaciones de la invención, las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) pueden ser preferentes con respecto a la base libre o el ácido libre correspondientes debido a que estas sales pueden conferir mayor estabilidad o solubilidad a la molécula, facilitando de este modo la formulación en una forma de dosificación.

45 Como se usa en el presente documento, el término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales que mantienen la actividad biológica deseada del compuesto objeto y presentan efectos toxicológicos indeseados mínimos. Estas sales farmacéuticamente aceptables se pueden preparar *in situ* durante el aislamiento final y la purificación del compuesto, o haciendo reaccionar por separado el compuesto purificado en su forma de ácido libre o base libre con una base o ácido adecuado, respectivamente.

50 Las sales y solvatos que tienen contraiones no farmacéuticamente aceptables o disolventes asociados están dentro del ámbito de la presente invención, por ejemplo, para usar como productos intermedios en la preparación de otros compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables. Por lo tanto una realización de la invención abarca compuestos de fórmula (I) y sales de los mismos.

En ciertas realizaciones, los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) pueden contener un grupo funcional ácido. Las

5 sales farmacéuticamente aceptables adecuadas incluyen sales de dichos grupos funcionales ácidos. Las sales representativas incluyen sales de metales farmacéuticamente aceptables, tales como sales de sodio, potasio, litio, calcio, magnesio, aluminio y cinc; carbonatos y bicarbonatos de cationes metálicos farmacéuticamente aceptables, tales como sodio, potasio, litio, calcio, magnesio, aluminio y cinc; aminas orgánicas primarias, secundarias y terciarias farmacéuticamente aceptables, incluidas alifáticas, aminas aromáticas, diaminas alifáticas e hidroxialquilaminas, tales como metilamina, etilamina, 2-hidroxietilamina, dietilamina, TEA, etilendiamina, etanolamina, dietanolamina y ciclohexilamina.

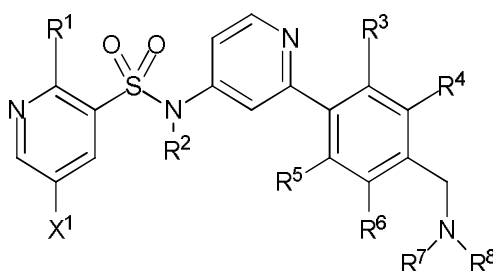
10 En determinadas realizaciones, los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) pueden contener un grupo funcional básico y, por lo tanto, pueden formar sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables por tratamiento con un ácido adecuado. Los ácidos adecuados incluyen ácidos inorgánicos farmacéuticamente aceptables y ácidos orgánicos farmacéuticamente aceptables. Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables representativas incluyen clorhidrato, bromhidrato, nitrato, metilnitrato, sulfato, bisulfato, sulfamato, fosfato, acetato, hidroxiacetato, fenilacetato, propionato, butirato, isobutirato, valerato, maleato, hidroximaleato, acrilato, fumarato, malato, tartrato, citrato, salicilato, *p*-aminosalicilato, glicolato, lactato, heptanoato, ftalato, oxalato, succinato, benzoato, *o*-acetoxibenzoato, 15 clorobenzoato, metilbenzoato, dinitrobenzoato, hidroxibenzoato, metoxibenzoato, naftoato, hidroxinaftoato, mandelato, tanato, formiato, estearato, ascorbato, palmitato, oleato, piruvato, pamoato, malonato, laurato, glutarato, glutamato, estolato, metanosulfonato (mesilato), etanosulfonato (esilato), 2-hidroxietanosulfonato, bencenosulfonato (besilato), *p*-aminobencenosulfonato, *p*-toluensulfonato (tosilato) y naftaleno-2-sulfonato.

Preparación de compuestos

20 Los compuestos de la invención se pueden fabricar por varios procedimientos, incluida la química estándar. Cualquier variable definida previamente seguirá teniendo el significado definido previamente a menos que se indique de otro modo. Los procedimientos sintéticos generales ilustrativos se exponen a continuación y después los compuestos específicos de la invención se preparan en la sección de ejemplos.

Procedimiento A

25 Los compuestos de fórmula (I) y las sales de los mismos pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (II) o una sal del mismo

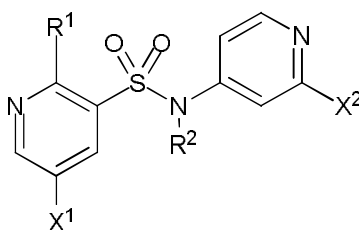


(II)

30 en el que de R^1 a R^8 son como se define anteriormente y X^1 es un halógeno, por ejemplo, cloro o bromo, con morfolina en presencia de un catalizador adecuado.

El catalizador usado en la formación del compuesto de fórmula (I) es normalmente un complejo de catalizadores de paladio con un ligando adecuado. El ligando puede ser, por ejemplo, un ligando de Buchwald como RuPhos (2-diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxibifenilo) o DavePhos (2'-(diciclohexilfosfino)-*N,N*-dimetil-[1,1'-bifenil]-2-amina). En una realización, el catalizador de paladio es un complejo de paladio con RuPhos.

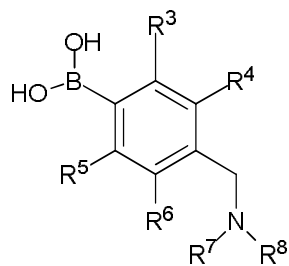
35 El compuesto de fórmula (II) y las sales del mismo pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (III) o una sal del mismo



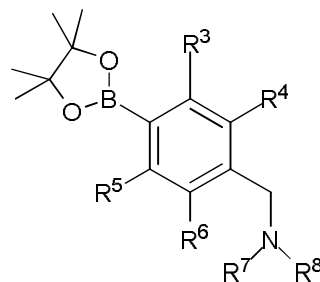
(III)

en el que R^1 , R^2 y X^1 son como se define anteriormente y X^2 es un halógeno, por ejemplo, bromo, con un ácido borónico

o éster de fórmula (IVa) o fórmula (IVb)



(IVa)

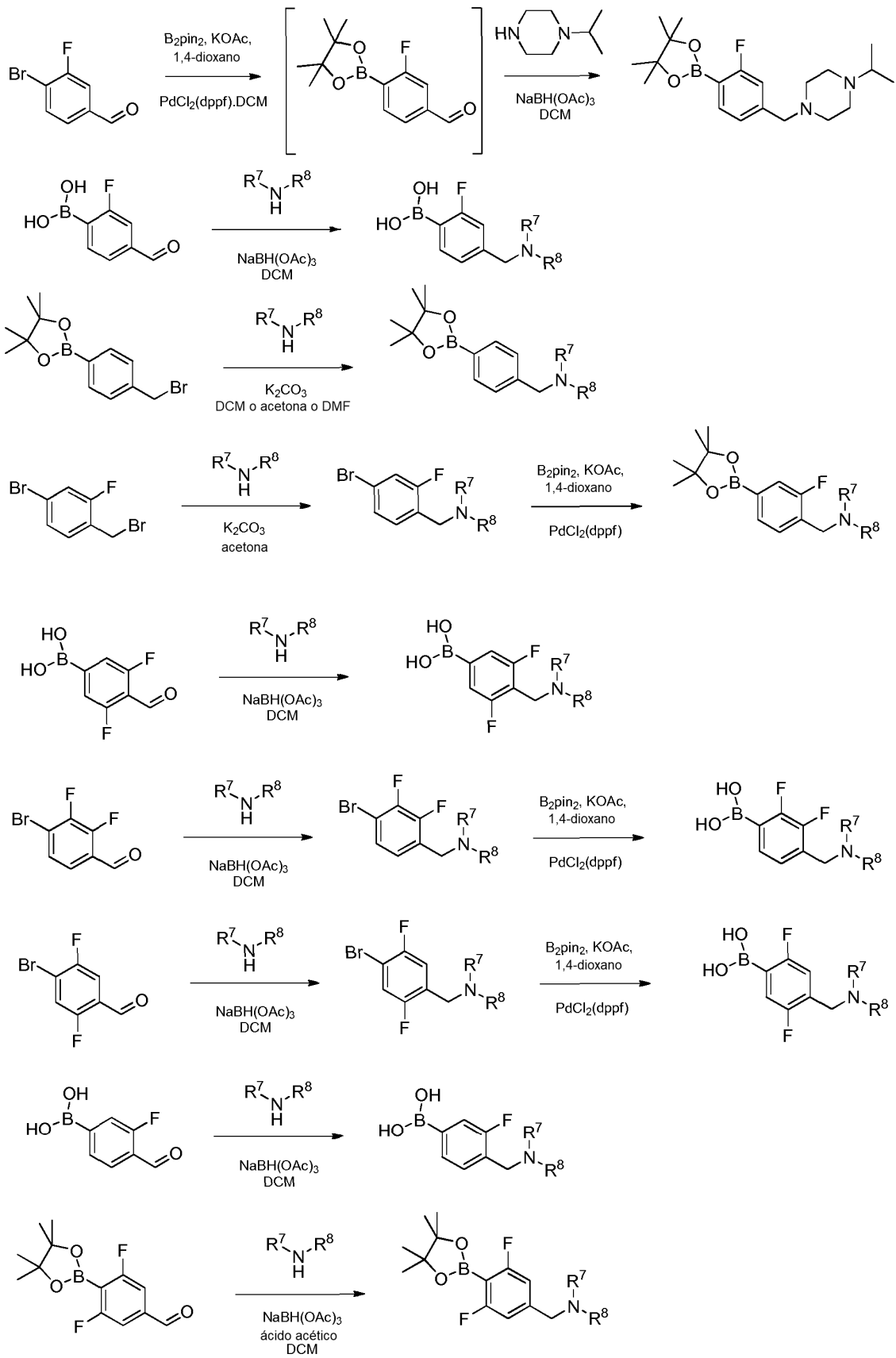


(IVb)

en el que de R³ a R⁸ son como se define anteriormente, en presencia de un catalizador adecuado.

5 El catalizador usado en la formación del compuesto de fórmula (II) es normalmente un complejo de catalizadores de paladio, por ejemplo, [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) o BrettPhos.

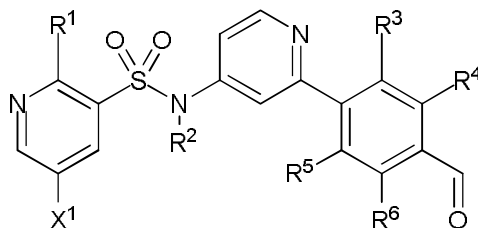
Los ejemplos de procedimientos adecuados para la preparación de compuestos de fórmulas (IVa) y (IVb) se resumen en el Esquema 1 a continuación.



Esquema 1

De forma alternativa, el compuesto de fórmula (II) y las sales del mismo pueden prepararse haciendo reaccionar un

compuesto de fórmula (V) o una sal del mismo



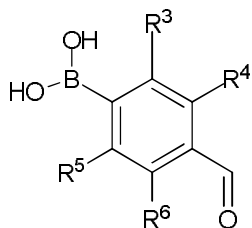
(V)

en el que de R¹ a R⁶ y X¹ son como se define anteriormente, con un compuesto de fórmula (VI)

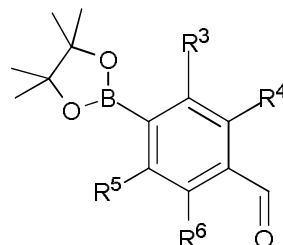


en el que R⁷ y R⁸ son como se define anteriormente, en presencia de un agente reductor.

Los compuestos de fórmula (V) y las sales de los mismos pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (III) como se define anteriormente con un ácido borónico o éster de fórmula (VIIa) o (VIIb)



(VIIa)



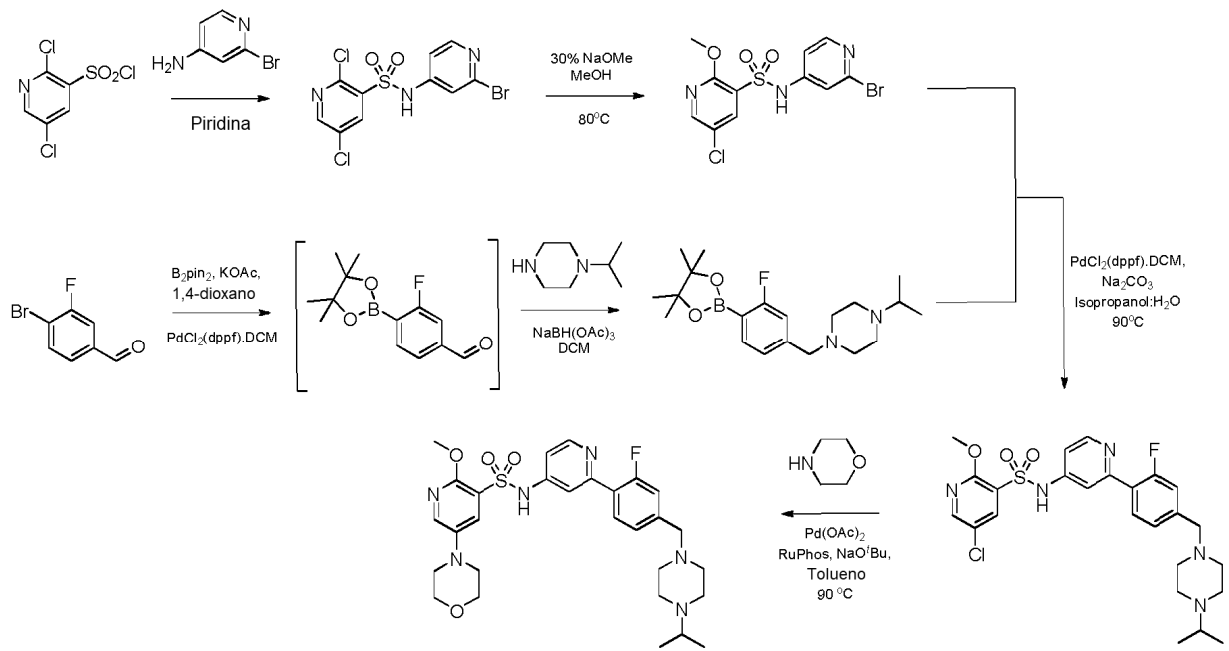
(VIIb)

10 en el que de R³ a R⁸ son como se define anteriormente, en presencia de un catalizador adecuado.

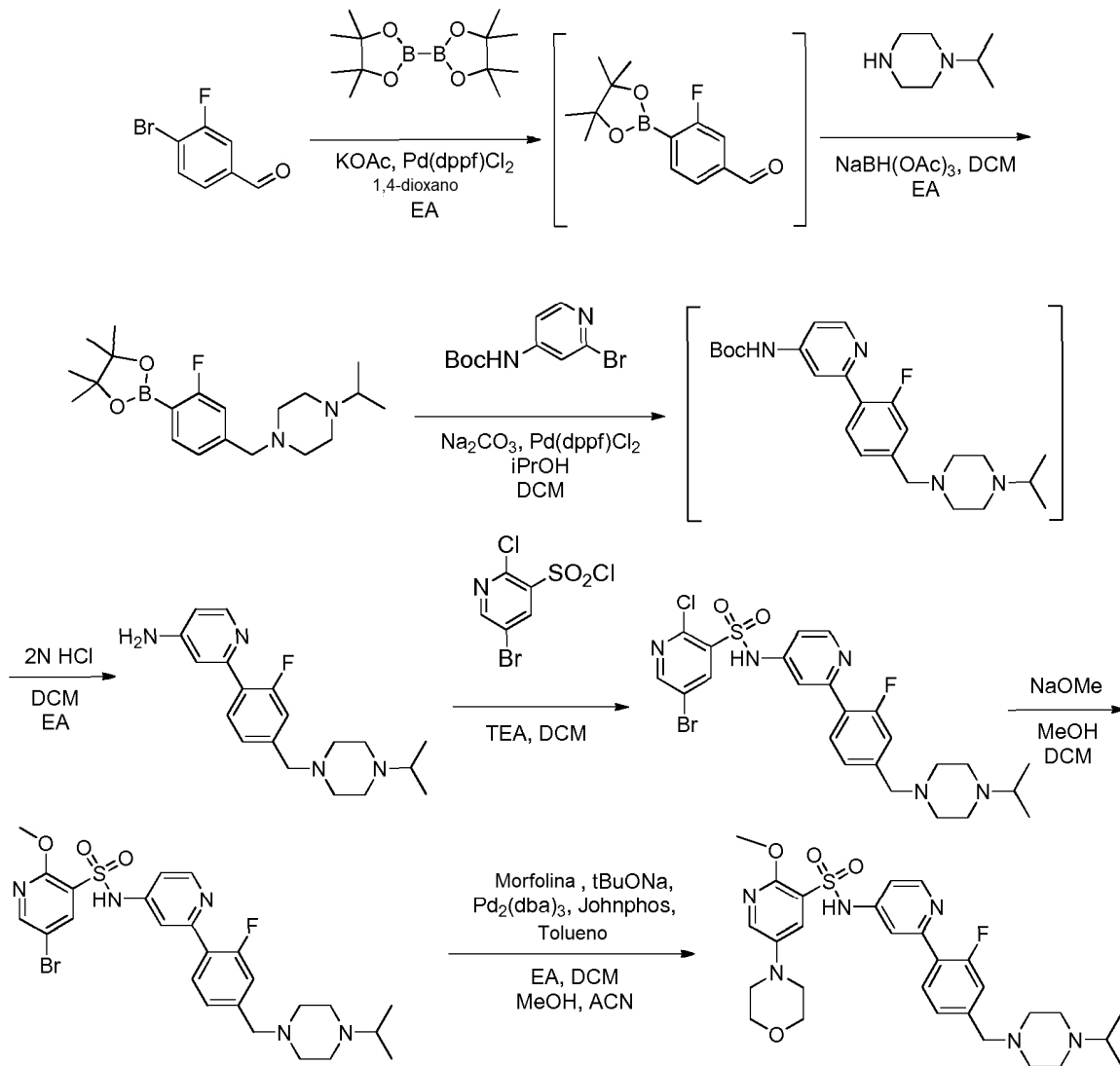
El catalizador usado en la formación del compuesto de fórmula (V) es normalmente un complejo de catalizadores de paladio, por ejemplo, el complejo de cloruro de 2'-(dimetilamino)-2-bifenilil-paladio(II) y dinorbomilfosfina o el precatalizador de 2.^a generación Xphos.

Ejemplos del procedimiento A se muestran en los Esquemas 2 a 7.

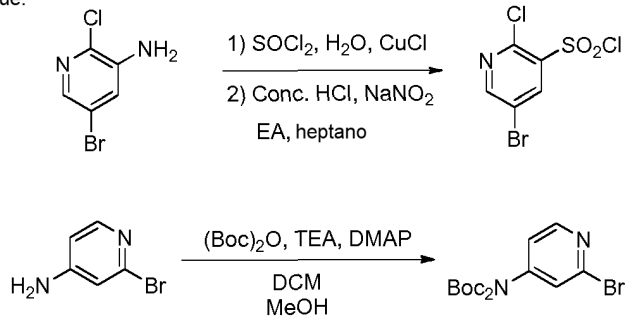
ES 2 786 948 T3



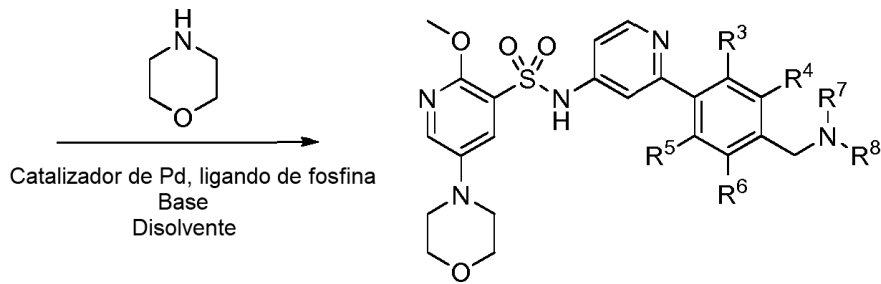
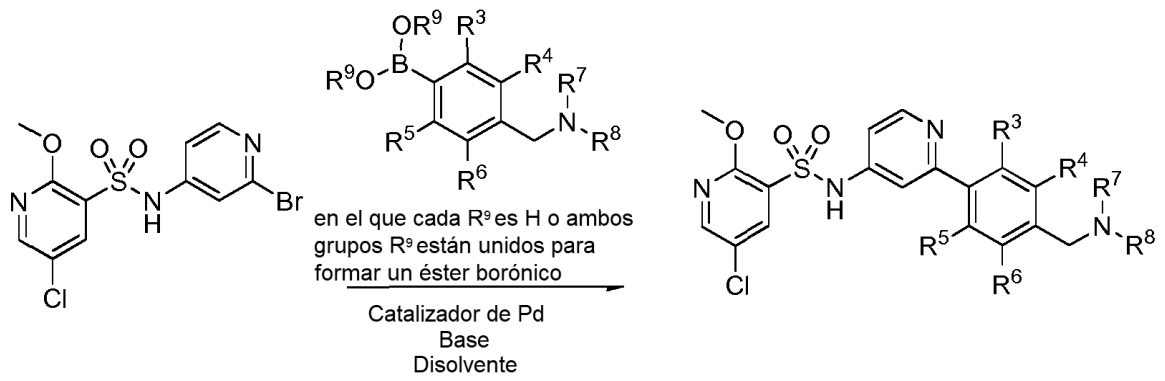
Esquema 2



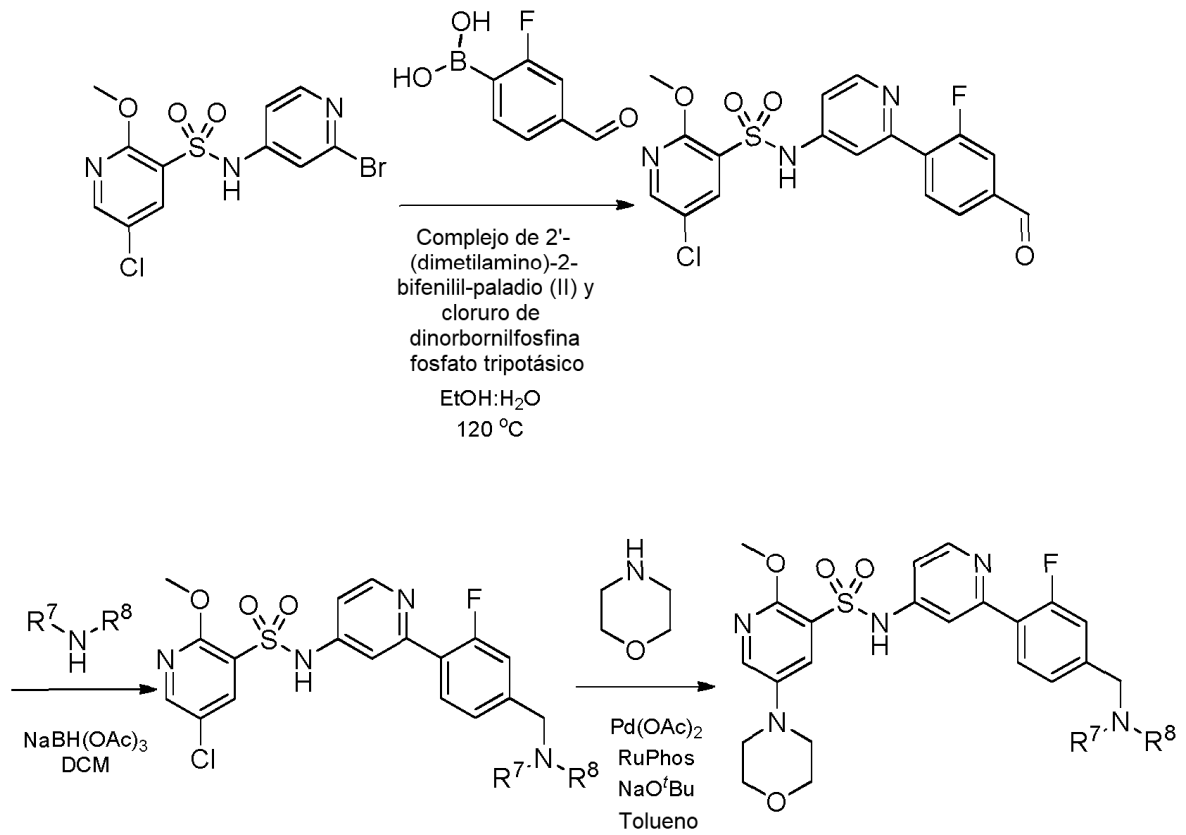
en el que:



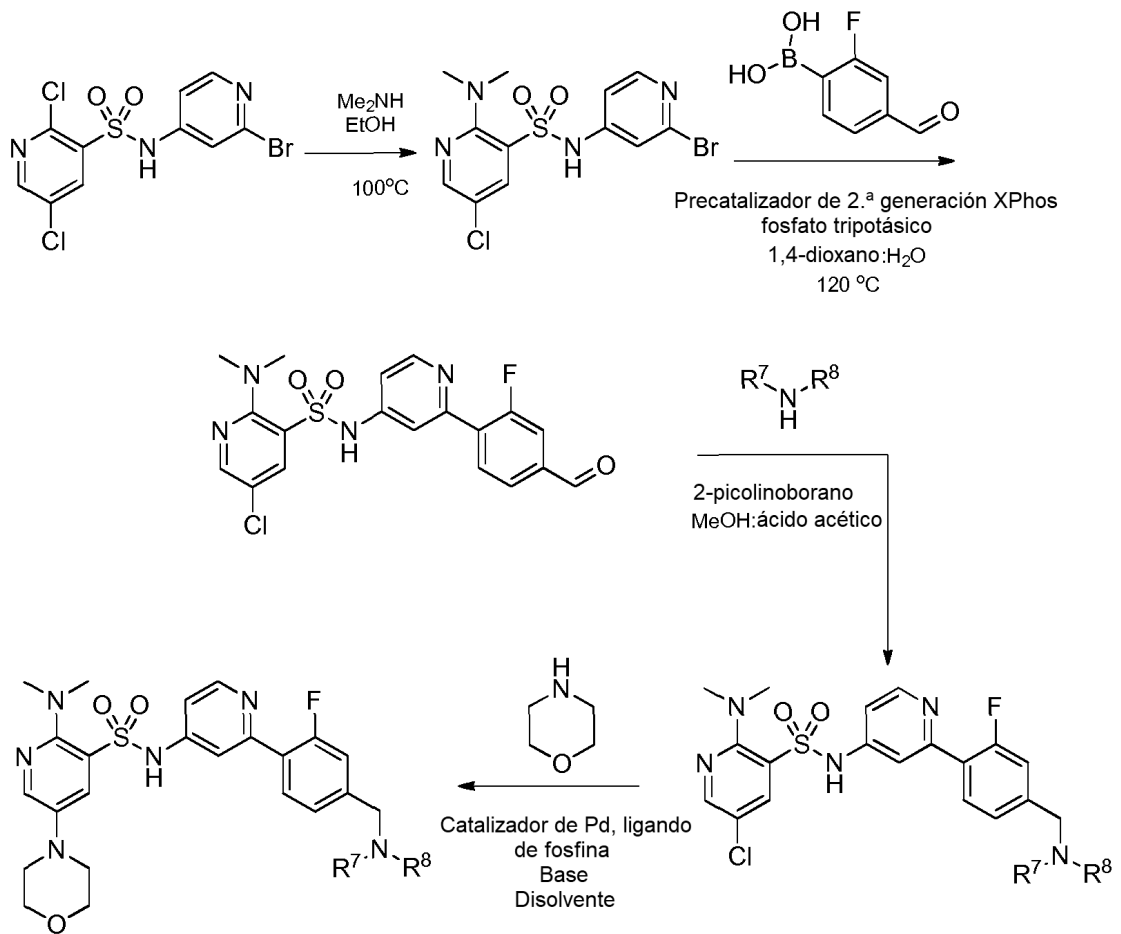
Esquema 3



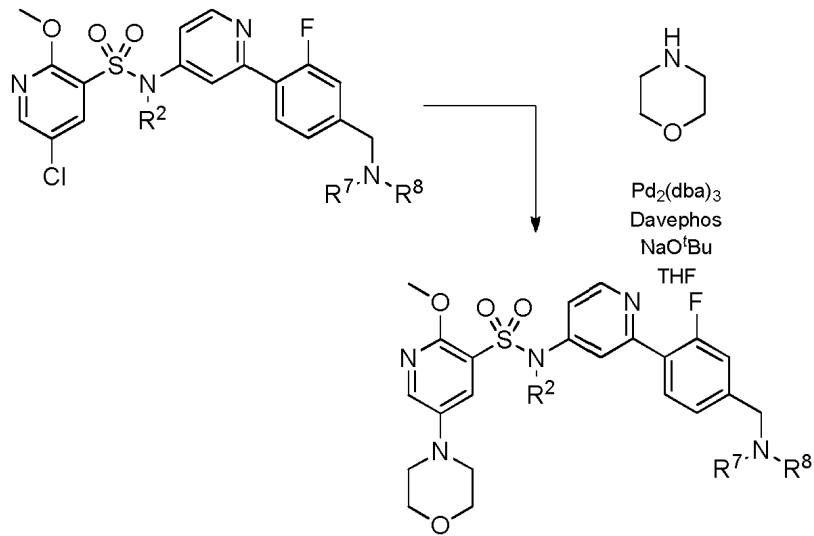
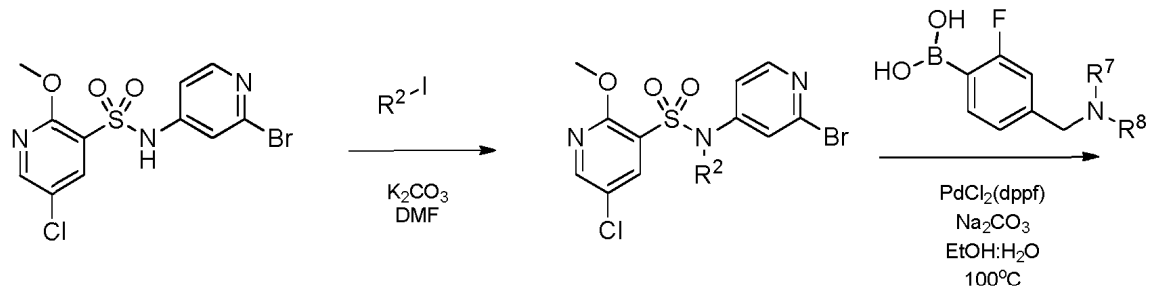
Esquema 4



Esquema 5



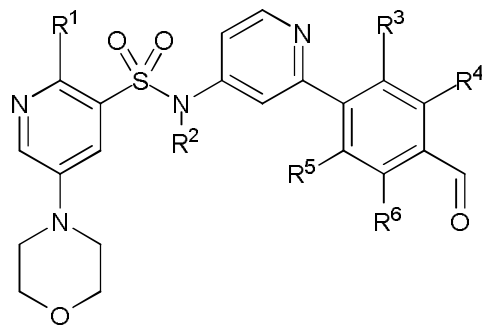
Esquema 6



Esquema 7

Procedimiento B

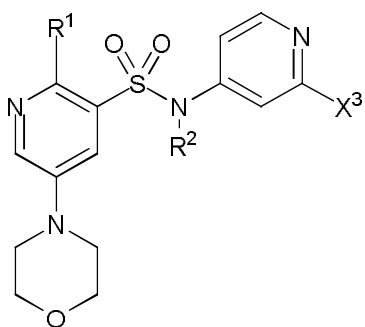
- 5 Los compuestos de fórmula (I) y las sales de los mismos pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (VIII) o una sal del mismo



(VIII)

en el que de R¹ a R⁶ son como se define anteriormente, con un compuesto de fórmula (VI) como se define anteriormente, en presencia de un agente reductor.

- 10 Los compuestos de fórmula (VIII) y las sales de los mismos pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (IX)



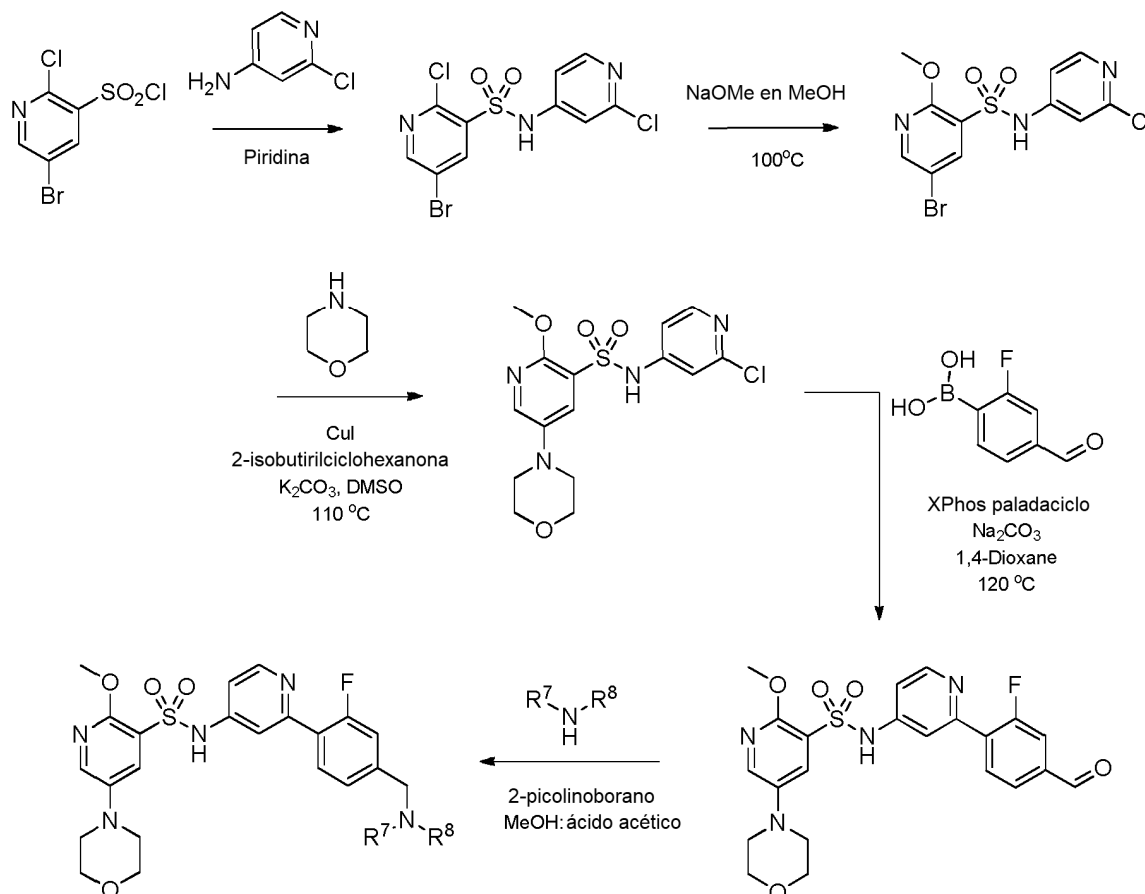
(IX)

en el que de R¹ a R⁶ son como se define anteriormente y X³ es halógeno, por ejemplo, cloro, con un ácido borónico o éster de fórmula (VIIa) o (VIIb) como se define anteriormente, en presencia de un catalizador adecuado.

- 5 El catalizador usado en la formación del compuesto de fórmula (IX) es normalmente un complejo de catalizadores de paladio, por ejemplo, XPhos paladaciclo.

Los compuestos de fórmula (IX) y las sales de los mismos pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (III) o una sal del mismo como se define anteriormente con morfolina.

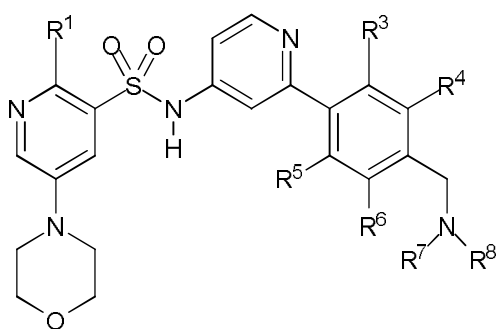
Un ejemplo del procedimiento B se muestra en el Esquema 8 a continuación.



Esquema 8

Procedimiento C

Los compuestos de fórmula (I) y las sales de los mismos pueden prepararse también haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (X) o una sal del mismo



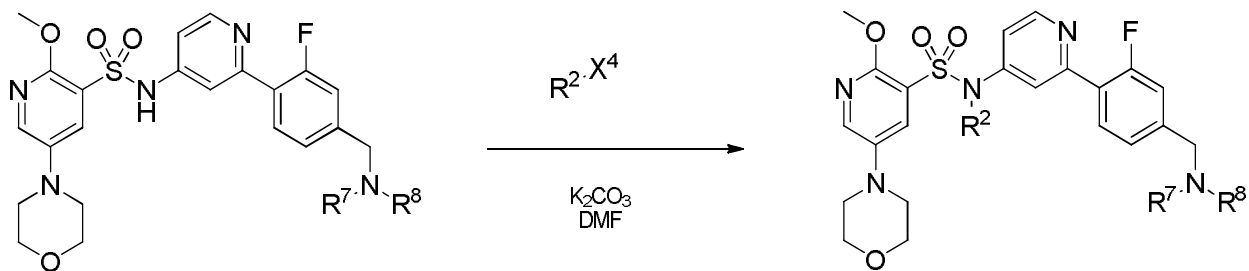
(X)

en el que de R¹ a R³ y R⁸ son como se define anteriormente, con un compuesto de fórmula (XI)



- 5 en el que R² es alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con -C(O)alquilo C₁₋₆ o -OC(O)alquilo C₁₋₆ y X⁴ es un halógeno, por ejemplo, yodo.

Un ejemplo del procedimiento B se muestra en el Esquema 9 a continuación.

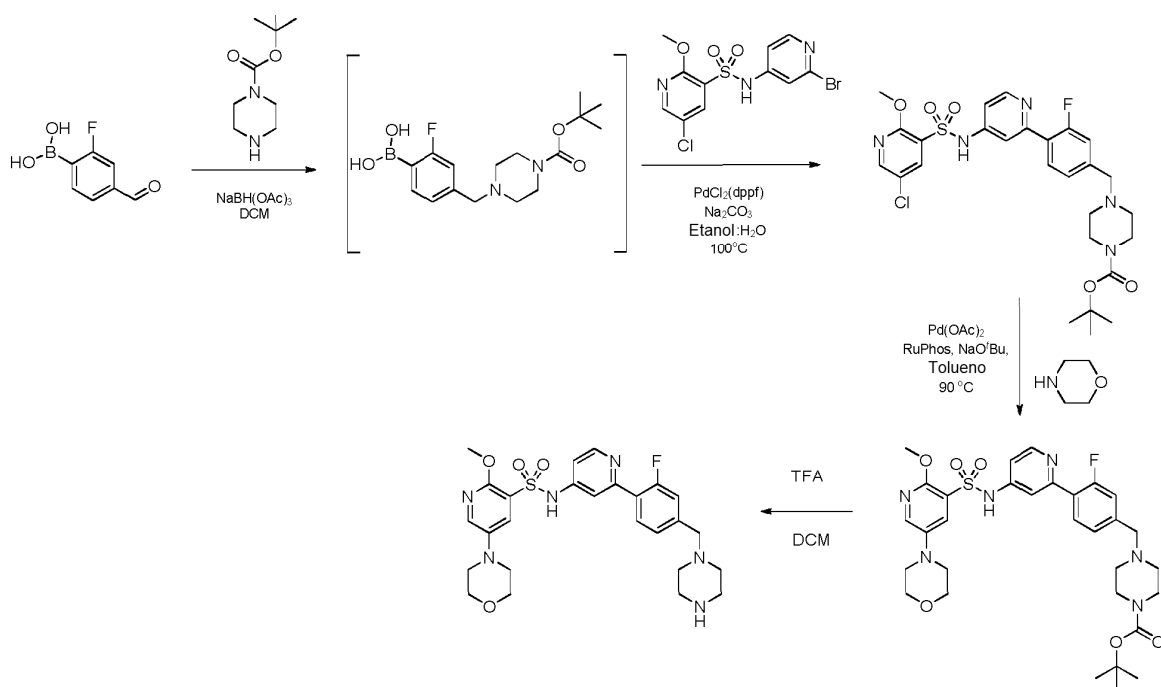


Esquema 9

10 Procedimiento D

Como apreciará el experto en la técnica, los procedimientos para preparar los compuestos de fórmula (I) y las sales de los mismos pueden emplear uno o más grupos protectores adecuados. En consecuencia, la etapa final del procedimiento puede implicar la eliminación de dichos grupos protectores.

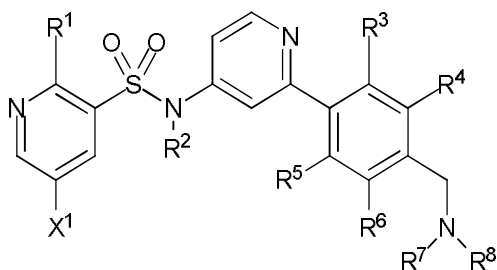
Un ejemplo del procedimiento D se muestra en el Esquema 10 a continuación.



Esquema 10

Por lo tanto, en una realización, la invención proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo que comprende:

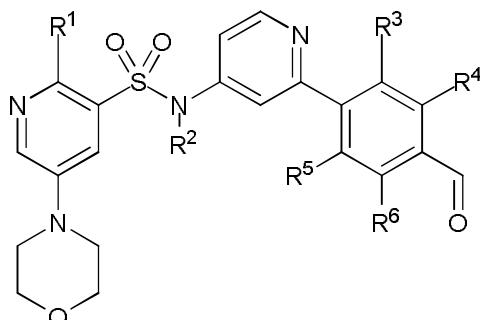
- 5 a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II) o una sal del mismo



(II)

en el que de R¹ a R⁸ son como se define anteriormente y X¹ es un halógeno, con morfolina en presencia de un catalizador adecuado,

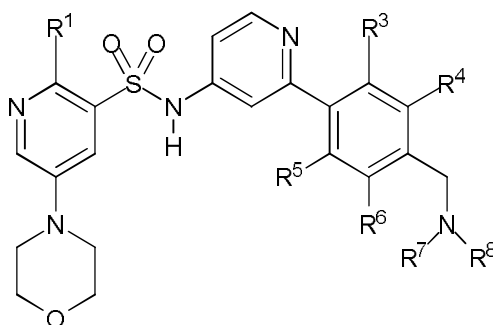
- 10 b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VIII) o una sal del mismo



(VIII)

en el que de R¹ a R⁶ son como se define anteriormente, con un compuesto de fórmula (VI) como se define anteriormente, en presencia de un agente reductor,

- 15 c) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (X) o una sal del mismo



(X)

en el que de R¹ a R³ y R⁸ son como se define anteriormente, con un compuesto de fórmula (XI)



- 5 en el que R² es alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con -C(O)Oalquilo C₁₋₆ o alquilo -OC(O)C₁₋₆ y X⁴ es un halógeno, o
 d) desprotección de una forma protegida de un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo. **Procedimientos de uso**

10 Los compuestos de la invención son inhibidores de la actividad cinasa, en particular de la actividad de las PI3-cinasas. Los compuestos que son inhibidores de las PI3-cinasas pueden ser útiles en el tratamiento de trastornos en los que la patología subyacente es (al menos en parte) atribuible a una actividad inapropiada de las PI3-cinasas, como asma y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). "Actividad inapropiada de las PI3-cinasas" se refiere a cualquier actividad de las PI3-cinasas que se desvía de la actividad de las PI3-cinasas normal esperada en un paciente particular. Una PI3-cinasa inapropiada puede tomar la forma, por ejemplo, de un aumento anormal de la actividad, o de una anomalía en el momento y/o control de la actividad de la PI3-cinasa. Dicha actividad inadecuada puede derivarse entonces, por ejemplo, de una sobreexpresión o mutación de la PI3-cinasa que da lugar a una activación inapropiada o no controlada. En consecuencia, en otro aspecto, la invención se dirige a compuestos para su uso en procedimientos para tratar dichos trastornos.

20 Dichos trastornos incluyen enfermedades respiratorias, como asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y fibrosis pulmonar idiopática (FPI); ciliopatía, incluidas discinesia ciliar primaria, hepatopatía poliquística y nefronofitosis; infecciones bacterianas, incluidas infecciones bacterianas de las vías respiratorias, por ejemplo, infecciones por *S. Pneumoniae*, *H. Influenzae*, *M. Catarrhalis* y/o micobacterias, tales como *Mycobacterium tuberculosis*, y exacerbaciones bacterianas de afecciones respiratorias y daño pulmonar como asma, EPOC y fibrosis quística; infecciones víricas, incluidas infecciones víricas de las vías respiratorias, por ejemplo, infecciones por el virus de la gripe, rinovirus, virus respiratorio sincitial (VRS), virus paragripal humano (VPIH), adenovirus y/o coronavirus, y exacerbación vírica de afecciones respiratorias y daño pulmonar, tales como asma, EPOC y fibrosis quística; otras infecciones respiratorias no víricas, incluidas aspergilosis y leishmaniosis; enfermedades alérgicas, incluidas rinitis alérgica, dermatitis atópica y psoriasis; enfermedades autoinmunitarias, incluyendo espondilitis anquilosante, síndrome de Churg-Strauss, enfermedad de Crohn, glomerulonefritis, púrpura de Schoenlein Henoch, púrpura trombocitopénica idiopática (PTI), cistitis intersticial, pénfigo, colangitis esclerosante primaria, psoriasis, artritis reumatoide, sarcoidosis, síndrome de Sjögren, diabetes de tipo 1, colitis ulcerosa, vasculitis y granulomatosis de Wegener; trastornos inflamatorios, incluyendo enfermedad inflamatoria intestinal; diabetes; enfermedades cardiovasculares, incluidas trombosis, aterosclerosis e hipertensión; neoplasias malignas hematológicas; enfermedades neurodegenerativas; pancreatitis; insuficiencia multiorgánica; nefropatías; agregación plaquetaria; cáncer; movilidad de los espermatozoides; rechazo del trasplante; rechazo del injerto; lesiones pulmonares; dolor, incluidos dolor asociado con artritis reumatoide u artrosis, dolor de espalda, dolor inflamatorio general, neuralgia poshepática, neuropatía diabética, dolor neuropático inflamatorio (traumatismo), neuralgia del trigémino y dolor central; enfermedades fibróticas; depresión; y trastornos psicóticos, incluyendo esquizofrenia.

40 Dichas enfermedades fibróticas pueden incluir fibrosis pulmonar idiopática, enfermedades pulmonares intersticiales, neumonía intersticial no específica (NINE), neumonía intersticial usual (UIP), fibrosis endomiocárdica, fibrosis mediastínica, mielofibrosis, fibrosis retroperitoneal, fibrosis masiva progresiva (una complicación de la neumoconiosis de los trabajadores del carbón), fibrosis sistémica nefrogénica, enfermedad de Crohn, infarto de miocardio antiguo, esclerodermia/esclerosis sistémica, neurofibromatosis, síndrome de Hermansky-Pudlak, nefropatía diabética, fibrosis renal, cardiomiopatía hipertrófica (HCM), nefropatía relacionada con hipertensión, glomeruloesclerosis focal y segmentaria (GSFS), fibrosis inducida por radiación, leiomiomas uterinos (fibroides), hepatopatía alcohólica, esteatosis hepática, fibrosis hepática, cirrosis hepática, infección por el virus de la hepatitis C (VHC), rechazo crónico del trasplante de algún órgano, afecciones fibróticas de la piel, cicatrices queloides, contractura de Dupuytren, síndrome de Ehlers -Danlos, epidermólisis ampollosa distrófica, fibrosis submucosa oral y trastornos fibroproliferativos.

En una realización, el trastorno es asma. En una realización adicional, el trastorno es COPD.

En el contexto de la presente invención, los siguientes términos que describen las indicaciones usadas en el presente documento se clasifican en el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, 4.^a Edición, publicado por la American Psychiatric Association (DSM-IV) y/o la Clasificación Internacional de Enfermedades, 10.^a edición (CID-10). Los diversos subtipos de los trastornos mencionados en el presente documento se contemplan como parte de la presente invención. Los números entre paréntesis después de las enfermedades enumeradas a continuación se refieren al código de clasificación en el DSM-IV.

En el contexto de la presente invención, el término "trastorno psicótico" incluye esquizofrenia, incluidos los subtipos de tipo paranoide (295.30), tipo desorganizado (295.10), tipo catatónico (295.20), tipo no diferenciado (295.90) y tipo residual (295.60); trastorno esquizofreniforme (295.40); trastorno esquizoafectivo (295.70), que incluye los subtipos de tipo bipolar y tipo depresivo; trastorno delirante (297.1), que incluye los subtipos de tipo erotománico, tipo de grandiosidad, tipo celoso, tipo persecutorio, tipo somático, tipo mixto y tipo no especificado; trastorno psicótico breve (298.8); trastorno psicótico compartido (297.3); trastorno psicótico debido a afección médica general, incluidos los subtipos con delirios y con alucinaciones; trastorno psicótico inducido por sustancias, incluidos los subtipos con delirios (293.81) y con alucinaciones (293.82); y trastorno psicótico no especificado de otra manera (298.9).

En el contexto de la presente invención, el término "depresión" incluye depresión y los trastornos del estado de ánimo, incluidos episodio depresivo mayor, episodio maníaco, episodio mixto y episodio hipomaníaco; trastornos depresivos, incluidos trastorno depresivo mayor, trastorno distímico (300.4), trastorno depresivo no especificado de otra manera (311); trastornos bipolares, incluidos trastorno bipolar I, trastorno bipolar II (episodios depresivos mayores recurrentes con episodios hipomaníacos) (296.89), trastorno ciclotímico (301.13) y trastorno bipolar no especificado de otra manera (296.80); otros trastornos del estado de ánimo, incluidos trastorno del estado de ánimo debido a enfermedad general (293.83), incluidos los subtipos con manifestaciones depresivas, con episodios de tipo depresivo mayor, con síntomas maníacos y con características mixtas), trastorno del estado de ánimo inducido por sustancias (incluidos los subtipos con manifestaciones depresiva, con síntomas maníacos y con características mixtas) y trastorno del ánimo no especificado de otra manera (296.90).

Los procedimientos de tratamiento comprenden la administración de una cantidad segura y eficaz de un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a un paciente que lo necesita. Las realizaciones individuales de la invención incluyen compuestos para su uso en procedimientos de tratamiento de uno cualquiera de los trastornos antes mencionados mediante la administración de una cantidad segura y eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un paciente que lo necesite.

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

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

Como se usa en el presente documento, "cantidad segura y eficaz", en referencia a un compuesto de fórmula (I) o a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo u otro agente farmacéuticamente activo significa una cantidad del compuesto suficiente para tratar la afección del paciente, pero suficientemente baja para evitar efectos secundarios graves (con una proporción razonable de beneficio/riesgo) dentro del ámbito del juicio médico formal. Una cantidad segura y eficaz de un compuesto variará con el compuesto particular elegido (por ejemplo, hay que considerar la potencia, la eficacia y la semivida del compuesto); la vía de administración elegida; el trastorno que se esté tratando; la gravedad del trastorno que se esté tratando; la edad, tamaño, peso y estado físico del paciente que está siendo tratado; los antecedentes patológicos del paciente que se vaya a tratar; la duración del tratamiento; la naturaleza del tratamiento concurrente; el efecto terapéutico deseado; y factores similares, pero pueden determinarse de forma rutinaria por el experto en la técnica.

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

Los compuestos de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se pueden administrar por cualquier vía de administración adecuada, incluyendo tanto la administración sistémica como la administración tópica. La administración sistémica incluye la administración oral, la administración parenteral, la administración transdérmica y la administración rectal. La administración parenteral se refiere a vías de administración que no sean enteral o transdérmica, y es normalmente por inyección o infusión. La administración parenteral incluye la administración

intravenosa, intramuscular y subcutánea o infusión. La administración tópica incluye la aplicación en la piel, así como la administración intraocular, ótica, intravaginal, inhalada e intranasal. Inhalación se refiere a la administración en los pulmones del paciente si se inhala por la boca o a través de las fosas nasales. En una realización, los compuestos de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se pueden administrar por vía oral. En otra realización, los compuestos de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se pueden administrar por inhalación. En una realización adicional, los compuestos de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se pueden administrar por vía intranasal.

Los compuestos de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se pueden administrar una vez o de acuerdo con un régimen de dosificación en el que un número de dosis se administran en diferentes intervalos de tiempo durante un periodo determinado de tiempo. Por ejemplo, las dosis se pueden administrar una, dos, tres, o cuatro veces al día. En una realización, una dosis se administra una vez al día. En una realización adicional, una dosis se administra dos veces al día. Las dosis pueden administrarse hasta que se consigue el efecto terapéutico deseado o indefinidamente para mantener el efecto terapéutico deseado. Los regímenes de dosificación adecuados para un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo dependen de las propiedades farmacocinéticas de ese compuesto, como absorción, distribución y semivida, que puede determinar el experto en la técnica. Además, los regímenes de dosificación adecuados, incluyendo la duración de la administración de dichos regímenes, para un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo dependen del trastorno que se esté tratando, la gravedad del trastorno que se esté tratando, la edad y el estado físico del paciente que se esté tratando, los antecedentes patológicos del paciente que se vaya a tratar, la naturaleza del tratamiento concurrente, el efecto terapéutico deseado y factores similares dentro del alcance del conocimiento y experiencia del experto en la técnica. Se entenderá adicionalmente por dichos expertos en la técnica que los regímenes de dosificación adecuados pueden requerir un ajuste dada la respuesta de un paciente individual al régimen de dosificación o con el tiempo a medida que las necesidades individuales del paciente cambien.

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

Además, los compuestos de fórmula (I) pueden administrarse en forma de profármacos. Como se usa en el presente documento, un "profármaco" de un compuesto de fórmula (I) es un derivado funcional del compuesto que, tras la administración a un paciente, libera, en último término, el compuesto de fórmula (I) *in vivo*. La administración de un compuesto de fórmula (I) como profármaco puede permitir al experto en la técnica realizar uno o más de los siguientes: (a) modificar el inicio de la acción del compuesto *in vivo*; (b) modificar la duración de la acción del compuesto *in vivo*; (c) modificar el transporte o distribución del compuesto *in vivo*; (d) modificar la solubilidad del compuesto *in vivo*; y (e) superar un efecto secundario u otra dificultad observada con el compuesto. Los derivados funcionales típicos usados para preparar profármacos incluyen modificaciones del compuesto que son química o enzimáticamente escindidos *in vivo*. Dichas modificaciones, que incluyen la preparación de fosfatos, amidas, ésteres, tioésteres, carbonatos y carbamatos, son bien conocidas para los expertos en la técnica.

En un aspecto, la presente invención proporciona así un compuesto para su uso en un procedimiento para tratar un trastorno mediado por la actividad de las PI3-quinasas inapropiada, que comprende administrar una cantidad segura y eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un paciente que lo necesite.

En una realización, la invención proporciona así un compuesto para su uso en un procedimiento para tratar un trastorno mediado por una actividad inapropiada de las PI3-quinasas, que comprende administrar una cantidad segura y eficaz de *N*-(2-(2-fluoro-4-((4-isopropilpiperazin-1-il)metil)fenil)piridin-4-il)-2-metoxi-5-morfolinopiridin-3-sulfonamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma a un paciente que lo necesite.

En una realización, el trastorno mediado por la actividad inapropiada de las PI3-quinasas se selecciona del grupo que consiste en enfermedades respiratorias (incluidas asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica [EPOC] y fibrosis pulmonar idiopática [FPI]); ciliopatía (incluidas discinesia ciliar primaria, hepatopatía poliquistica y nefronofitosis); infecciones bacterianas (incluidas infecciones bacterianas de las vías respiratorias, por ejemplo, infecciones por *S. Pneumoniae*, *H. Influenzae*, *M. Catarrhalis* y/o micobacterias, tales como *Mycobacterium tuberculosis*) y exacerbaciones bacterianas de afecciones respiratorias y daño pulmonar (como asma, EPOC y fibrosis quística); infecciones víricas (incluidas infecciones víricas de las vías respiratoria, por ejemplo, infecciones por el virus de la gripe, rinovirus, virus respiratorio sincitial (VRS), virus paragripal humano (VPIH), adenovirus y/o coronavirus) y exacerbación vírica de enfermedades respiratorias y daño pulmonar (como asma, EPOC y fibrosis quística); otras infecciones respiratorias no víricas (incluidas aspergilosis y leishmaniosis); enfermedades alérgicas (incluidas rinitis alérgica, dermatitis atópica y psoriasis); enfermedades autoinmunitarias (incluyendo espondilitis anquilosante, síndrome de Churg-Strauss, enfermedad de Crohn, glomerulonefritis, púrpura de Schoenlein Henoch, púrpura trombocitopénica idiopática (PTI), cistitis intersticial, pénfigo, colangitis esclerosante primaria, psoriasis, artritis reumatoide, sarcoidosis, síndrome de Sjögren, diabetes de tipo 1, colitis ulcerosa, vasculitis y granulomatosis de Wegener); trastornos inflamatorios (incluida enfermedad inflamatoria intestinal); diabetes; enfermedades cardiovasculares (incluidas trombosis, aterosclerosis e hipertensión); neoplasias malignas hematológicas; enfermedades neurodegenerativas; pancreatitis; insuficiencia multiorgánica; nefropatías; agregación plaquetaria;

cáncer; movilidad de los espermatozoides; rechazo de trasplante; rechazo del injerto; lesiones pulmonares; dolor (incluido dolor asociado con artritis reumatoide u artrosis, dolor de espalda, dolor inflamatorio general, neuralgia poshepática, neuropatía diabética, dolor neuropático inflamatorio [traumatismo], neuralgia del trigémino y dolor central); enfermedades fibróticas; depresión; y trastornos psicóticos (incluida esquizofrenia).

5 En una realización, el trastorno mediado por la actividad inapropiada de las PI3-cinasas es una enfermedad respiratoria. En otra realización, el trastorno mediado por la actividad inapropiada de las PI3-cinasas es asma. En una realización adicional, el trastorno mediado por la actividad inapropiada de las PI3-cinasas es la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

10 En un aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento médico.

En una realización, la invención proporciona *N*-(2-(2-fluoro-4-((4-isopropilpiperazin-1-il)metil)fenil)piridin-4-il)-2-metoxi-5-morfolinopiridin-3-sulfonamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento médico.

15 En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de un trastorno mediado por una actividad inapropiada de las PI3-cinasas.

En una realización, la invención proporciona *N*-(2-(2-fluoro-4-((4-isopropilpiperazin-1-il)metil)fenil)piridin-4-il)-2-metoxi-5-morfolinopiridin-3-sulfonamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso en el tratamiento de un trastorno mediado por una actividad inapropiada de las PI3-cinasas.

20 En un aspecto adicional, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de un trastorno mediado por una actividad inapropiada de las PI3-cinasas.

25 En una realización, la invención proporciona el uso de *N*-(2-(2-fluoro-4-((4-isopropilpiperazin-1-il)metil)fenil)piridin-4-il)-2-metoxi-5-morfolinopiridin-3-sulfonamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de un trastorno mediado por una actividad inapropiada de las PI3-cinasas.

30 Se han observado varias variantes genéticas diferentes en PI3K δ (Jou y col., International Journal of Immunogenetics, 2006, **33**, 361 a 369). Una mutación (c.3061G>A, correspondiente a m.3256G>A en el ARNm en el que el número de nucleótidos se basa en los datos de secuencia en GenBank: NM_005026) observada en una posición altamente conservada en el dominio responsable de la función catalítica da como resultado una sustitución del ácido glutámico por lisina (E1021K). Se cree que esta mutación puede dar lugar a que los pacientes sean particularmente susceptibles a desarrollar infecciones respiratorias y/o exacerbaciones de infecciones respiratorias, y daños en la pared de las vías respiratorias, las vías respiratorias grandes y pequeñas, y el parénquima pulmonar (Angulo *et al*, *Science DOI*: 10.1126/science.1243292). Otras mutaciones de ganancia de función identificadas en el gen PIK3CD y que dan lugar a deficiencias inmunitarias incluyen la sustitución de residuos de aminoácidos N334K o E525K (Lucas y col. Nat. Immunol. (2014) 15 pág. 88-97). Las mutaciones que dan lugar al corte y empalme anómalo de PIK3R1 en el exón 10 y al truncamiento de la proteína p85 α dan como resultado una actividad de PI3K δ y síntomas similares a las mutaciones de ganancia de función en el gen PIK3CD (Deau y col. J. Clin. Invest. (2014) 124 (9) pág. 3923-8).

40 Por lo tanto, en un aspecto, la presente invención proporciona así un compuesto para su uso en un procedimiento para el tratamiento o la prevención de una infección respiratoria, el tratamiento del daño de las vías respiratorias y/o la prevención de lesiones de las vías respiratorias en un paciente con una mutación PI3K δ , o un aumento de la expresión o actividad de PI3K δ , que comprende administrar una cantidad segura y eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un paciente que lo necesite.

45 En una realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento o la prevención de una infección respiratoria, el tratamiento del daño de las vías respiratorias y/o la prevención de lesiones de las vías respiratorias en un paciente con una mutación PI3K δ , o un aumento de la expresión o actividad de PI3K δ .

50 En otra realización, la invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento o la prevención de una infección respiratoria, el tratamiento del daño de las vías respiratorias y/o la prevención de lesiones de las vías respiratorias en un paciente con una mutación PI3K δ , o un aumento de la expresión o actividad de PI3K δ .

En otra realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento o la prevención de una infección respiratoria, el tratamiento del daño de las vías respiratorias y/o la prevención de lesiones de las vías respiratorias en un paciente, que comprende:

55 a) analizar una muestra del paciente,

- b) determinar si el paciente tiene una mutación PI3Kδ, o un aumento de la expresión o actividad de PI3Kδ, y
- c) administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo al paciente si tiene una mutación PI3Kδ, o un aumento de la expresión o actividad de PI3Kδ.

5 En otra realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptable para su uso en el tratamiento o la prevención de una infección respiratoria, el tratamiento del daño de las vías respiratorias, y/o la prevención de lesiones de las vías respiratorias en un paciente clasificado como un respondedor, en el que un respondedor se caracteriza por la presencia de una mutación PI3Kδ, o aumento de la expresión o actividad de PI3Kδ.

10 En otra realización, la invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento o la prevención de una infección respiratoria, el tratamiento del daño de las vías respiratorias y/o la prevención de lesiones de las vías respiratorias en un paciente clasificado como respondedor, en el que un respondedor se caracteriza por la presencia de una mutación PI3Kδ, o un aumento de la expresión o actividad de PI3Kδ.

15 En una realización adicional, la invención proporciona un procedimiento de evaluación del tratamiento con un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende:

- a) obtener una muestra del paciente,
- b) realizar pruebas para detectar una mutación PI3Kδ, o un aumento de la expresión o actividad de PI3Kδ, y
- c) determinar si el paciente debería someterse al tratamiento con un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo si está presente una mutación PI3Kδ, o un aumento de la expresión o actividad de PI3Kδ.

20 Dichas infecciones respiratorias pueden ser el resultado de infecciones bacterianas, incluidas, por ejemplo, infecciones por *S. Pneumoniae*, *H. Influenzae*, *M. Catarrhalis* y/o micobacterias, tales como *Mycobacterium tuberculosis*; infecciones víricas, incluidas, por ejemplo, infecciones por el virus de la gripe, rinovirus, el virus respiratorio sincitial (VRS), el virus paragripal humano (HPIV), adenovirus y/o coronavirus; y otras infecciones respiratorias no víricas, incluidas aspergilosis y/o leishmaniosis. En una realización, los pacientes con una mutación PI3Kδ pueden ser particularmente susceptibles al desarrollo de infecciones y/o exacerbaciones de infecciones respiratorias como resultado de infecciones bacterianas por *S. Pneumoniae*, *H. Influenzae* y/o *M. Catarrhalis*.

25 Como se usa en el presente documento, el término "daño de las vías respiratorias" se refiere al daño en la pared de las vías respiratorias, las vías respiratorias grandes y pequeñas, y/o el parénquima pulmonar que está presente en el momento en que un paciente comienza el tratamiento. El daño de las vías respiratorias, tales como inflamación, fibrosis y/o remodelación, puede estar causado, por ejemplo, por infecciones respiratorias repetidas en un paciente con una mutación PI3Kδ.

30 Como se usa en el presente documento, el término "lesión de las vías respiratorias" se refiere al daño, o daño adicional, en la pared de las vías respiratorias, las vías respiratorias grandes y pequeñas, y/o el parénquima pulmonar que puede desarrollarse en un paciente si el tratamiento no se produce.

35 Como se usa en el presente documento, el término "respondedor" significa una persona que se identifica (usando una prueba o procedimiento en particular) que tiene más probabilidades de obtener un beneficio en la respuesta al tratamiento (por ejemplo, respuesta positiva al fármaco, reducción de los acontecimientos adversos, etc.). Se entiende que no todas las personas a las que se ha identificado como respondedores obtendrán necesariamente un beneficio, pero, como clase de pacientes, es más probable que lo obtengan. Por ejemplo, puede ser que, de la población enferma total no sometida a prueba, aproximadamente un 80 % de esa población obtenga un beneficio de un fármaco, pero fuera del grupo de "respondedores" (es decir, aquellos sujetos que se ha sometido a prueba, y a los que se ha identificado como respondedores de acuerdo con los criterios establecidos) aproximadamente un 99 % obtendrá un beneficio.

40 Como se usa en el presente documento, el término "evaluación del tratamiento" significa determinar si el tratamiento con un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, sería beneficioso para un paciente.

45 Los pacientes con una mutación PI3Kδ pueden ser particularmente susceptibles a una exacerbación de una infección respiratoria. Como se usa en el presente documento, el término "exacerbación de una infección respiratoria" se refiere a una infección respiratoria caracterizada por el empeoramiento de una infección respiratoria persistente preexistente, incluidas infecciones bacterianas, infecciones víricas y/u otras infecciones respiratorias no víricas. En una realización, la presente invención proporciona, por tanto, un compuesto para su uso en un procedimiento para el tratamiento o la prevención de una exacerbación de una infección respiratoria en un paciente con una mutación PI3Kδ, que comprende administrar una cantidad segura y eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un paciente que lo necesite.

50 En una realización, la mutación PI3Kδ da como resultado la sustitución de ácido glutámico por lisina. En otra realización, la mutación PI3Kδ da como resultado la sustitución de ácido glutámico por lisina en el codón 1021

(E1021K).

En una realización, la mutación PI3Kδ da como resultado una mutación de aminoácidos m.3256G>A en un único par de bases en el ARNm (en la que el número de nucleótidos se basa en los datos de secuencia en GenBank: NM_005026).

- 5 En una realización, la mutación PI3Kδ es c.3061G>A.

Composiciones

Los compuestos de fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos normalmente, pero no necesariamente, se formularán en composiciones farmacéuticas antes de la administración a un paciente.

- 10 En consecuencia, en un aspecto la invención se dirige a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

En otro aspecto la invención se dirige a composiciones farmacéuticas que comprenden de 0,05 a 1000 mg de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y de 0,1 a 2 g de uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

- 15 En un aspecto adicional, la invención se dirige a una composición farmacéutica para el tratamiento o la profilaxis de un trastorno mediado por una actividad inapropiada de PI3-cinasa que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 20 Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden prepararse y envasarse en una forma a granel, de la que se puede extraer una cantidad segura y eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y luego administrarla al paciente como con polvos o jarabes. De forma alternativa, las composiciones farmacéuticas de la invención pueden prepararse y envasarse en forma de dosificación unitaria en la que cada unidad físicamente discreta contiene un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Cuando se prepara en forma de dosificación unitaria, las composiciones farmacéuticas de la invención normalmente pueden contener, por ejemplo, de 0,5 mg a 1 g, o de 1 mg a 700 mg, o de 5 mg a 100 mg de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Las composiciones farmacéuticas de la invención contienen normalmente un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 30 Como se usa en el presente documento, "excipiente farmacéuticamente aceptable" significa un material, composición o vehículo farmacéuticamente aceptable implicado en dar forma o consistencia a la composición farmacéutica. Cada excipiente debe ser compatible con el resto de ingredientes de la composición farmacéutica cuando se mezclan de tal manera que se eviten las interacciones que reducirían sustancialmente la eficacia del compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo cuando se administra a un paciente y las interacciones que darían lugar a composiciones farmacéuticas que no son farmacéuticamente aceptables. Además, cada excipiente debe ser, por supuesto, farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, de pureza suficientemente alta.

- 35 El compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y el excipiente o excipientes farmacéuticamente aceptables normalmente se formularán en una forma de dosificación adaptada para la administración al paciente por la vía de administración deseada. Por ejemplo, las formas de dosificación incluyen aquellas adaptadas para (1) administración oral, como comprimidos, cápsulas, comprimidos oblongos, pastillas, trociscos, polvos, jarabes, elixires, suspensiones, soluciones, emulsiones, sobres y sellos; (2) administración parenteral, como soluciones estériles, suspensiones y polvos para reconstitución; (3) administración transdérmica, como parches transdérmicos; (4) administración rectal, como supositorios; (5) inhalación, como aerosoles, soluciones y polvos secos; y (6) administración tópica, como cremas, pomadas, lociones, soluciones, pastas, pulverizadores, espumas y geles.

- 45 Los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados variarán dependiendo de la forma de dosificación particular elegida. Además, los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados se pueden elegir para una función particular en la que puedan servir en la composición. Por ejemplo, ciertos excipientes farmacéuticamente aceptables pueden elegirse por su capacidad para facilitar la producción de formas de dosificación uniformes. Ciertos excipientes farmacéuticamente aceptables pueden elegirse por su capacidad para facilitar la producción de formas de dosificación estables. Ciertos excipientes farmacéuticamente aceptables pueden elegirse por su capacidad para facilitar la carga o el transporte del compuesto o compuestos de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables del mismo una vez administrados al paciente desde un órgano, o parte del cuerpo, a otro órgano, o parte del cuerpo. Ciertos excipientes farmacéuticamente aceptables pueden elegirse por su capacidad para mejorar el cumplimiento por parte del paciente.

- 55 Los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen los siguientes tipos de excipientes: diluyentes, rellenos, aglutinantes, disgregantes, lubricantes, deslizantes, agentes de granulación, agentes de recubrimiento, agentes humectantes, disolventes, codisolventes, agentes de suspensión, emulsionantes, edulcorantes, agentes

saborizantes, agentes de enmascaramiento del sabor, agentes colorantes, agentes antiapelmazantes, humectantes, agentes quelantes, plastificantes, agentes que aumentan la viscosidad, antioxidantes, conservantes, estabilizantes, agentes tensioactivos y agentes tamponadores. El experto en la técnica apreciará que ciertos excipientes farmacéuticamente aceptables pueden servir para más de una función y pueden servir para funciones alternativas dependiendo de la cantidad del excipiente presente en la formulación y de qué otros excipientes estén presentes en la formulación.

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

Las composiciones farmacéuticas de la invención se preparan usando técnicas y procedimientos conocidos por los expertos en la técnica. Algunos de los procedimientos usados comúnmente en la técnica se describen en Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company).

Por consiguiente, en otro aspecto, la invención se dirige a procedimientos para la preparación de una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, que comprende mezclar los ingredientes. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo pueden prepararse, por ejemplo, mediante mezcla a temperatura ambiente y presión atmosférica.

En una realización, los compuestos de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se formularán para su administración oral. En otra realización, los compuestos de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se formularán para su administración por inhalación. En una realización adicional, los compuestos de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se formularán para su administración intranasal.

En un aspecto, la presente invención está dirigida a una forma de dosificación sólida oral como un comprimido o una cápsula que comprende una cantidad segura y eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un diluyente o relleno. Los diluyentes y rellenos adecuados incluyen lactosa, sacarosa, dextrosa, manitol, sorbitol, almidón (por ejemplo, almidón de maíz, almidón de patata y almidón pregelatinizado), celulosa y sus derivados (por ejemplo, celulosa microcristalina), sulfato de calcio y fosfato de calcio dibásico. La forma de dosificación sólida oral puede comprender, además, un aglutinante. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón (por ejemplo, almidón de maíz, almidón de patata y almidón pregelatinizado), gelatina, goma arábica, alginato de sodio, ácido alginico, goma de tragacanto, goma guar, povidona y celulosa y sus derivados (por ejemplo, celulosa microcristalina). La forma de dosificación sólida oral puede comprender, además, un disgregante. Los disgregantes adecuados incluyen crospovidona, glicolato sódico de almidón, croscarmelosa, ácido alginico y carboximetilcelulosa de sodio. La forma de dosificación sólida oral puede comprender, además, un lubricante. Los lubricantes adecuados incluyen ácido esteárico, estearato de magnesio, estearato de calcio y talco.

Cuando sea apropiado, se pueden encapsular las formulaciones de unidades de dosificación para administración oral. La composición también se puede preparar para prolongar o mantener la liberación como, por ejemplo, recubriendo o incrustando material particulado en polímeros, cera o similares.

Los compuestos de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos también pueden acoplarse con polímeros solubles como vehículos de fármacos dirigibles. Dichos polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmetacrilamidafenol, polihidroxietilaspirtamidafenol o polietilenoóxido-polilisina sustituida con residuos de palmitoílo. Además, los compuestos de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden acoplarse a una clase de polímeros biodegradables útiles en lograr la liberación controlada de un fármaco, por ejemplo, poli(ácido láctico), caprolactona poliépsilon, poli(ácido hidroxibutírico), poliortoésteres, poliacetales, polidihidropiranos, policianoacrilatos y copolímeros de bloque de hidrogeles reticulados o anfipáticos.

En otro aspecto, la presente invención está dirigida a una forma de dosificación líquida oral. Los líquidos orales como solución, jarabes y elixires se pueden preparar en forma de una unidad de dosificación, de manera que una cantidad dada contenga una cantidad predeterminada de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Los jarabes se pueden preparar disolviendo el compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una solución acuosa adecuadamente saborizada, mientras que los elixires se preparan mediante el uso de un vehículo alcohólico no tóxico. Las suspensiones se pueden formular dispersando el compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en un vehículo no tóxico. También se pueden añadir solubilizantes y emulsionantes como alcohol isoestearílico etoxilado y éteres de sorbitol de polioxietileno, conservantes, aditivos de sabor como aceite de menta piperita o edulcorantes naturales o sacarina u otros edulcorantes artificiales y similares.

En otro aspecto, la presente invención está dirigida a una forma de dosificación adaptada para administración a un

paciente mediante inhalación, por ejemplo, como un polvo seco, un aerosol, una suspensión, o una composición en solución. En una realización, la invención está dirigida a una forma de dosificación adaptada para administración a un paciente mediante inhalación, como un polvo seco. En una realización adicional, la invención está dirigida a una forma de dosificación adaptada para administración a un paciente mediante inhalación a través de un nebulizador.

- 5 Las composiciones de polvo seco para administración al pulmón mediante inhalación comprenden normalmente un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como un polvo finamente dividido junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables como polvos finamente divididos. Los excipientes farmacéuticamente aceptables particularmente adecuados para su uso en polvos secos se conocen por los expertos en la técnica e incluyen lactosa, almidón, manitol, y mono-, di-, y polisacáridos. El polvo finamente dividido se puede preparar mediante, por ejemplo, micronización y molienda. En general, el compuesto de tamaño reducido (por ejemplo, micronizado) puede definirse por un valor D_{50} de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 micrómetros (por ejemplo, medido usando difracción láser).

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

- 15 De forma alternativa, el polvo seco puede presentarse en cápsulas (por ejemplo, de gelatina o de plástico), cartuchos o envases alveolados para su uso en un inhalador de polvo seco multidosis (MDPI). Los MDPI son inhaladores en los que el medicamento está comprendido dentro de un envase multidosis que contiene (o carga de otro modo) múltiples dosis definidas (o partes de las mismas) de medicamento. Cuando el polvo seco se presenta como un envase alveolado, comprende múltiples envases alveolados para la contención del medicamento en forma de polvo seco. Los envases alveolados están normalmente dispuestos en forma regular para facilitar la liberación del medicamento de los mismos. Por ejemplo, los envases alveolados pueden estar dispuestos en una forma generalmente circular en un envase alveolado en forma de disco, o los envases alveolados pueden tener forma alargada, por ejemplo, que comprenda una tira o una cinta. Cada cápsula, cartucho o envase alveolado puede, por ejemplo, contener entre 20 μg -10 mg del compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 20 Los aerosoles pueden formarse suspendiendo o disolviendo un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en un propelente licuado. Los propelentes adecuados incluyen halocarburos, hidrocarburos y otros gases licuados. Los propelentes representativos incluyen: triclorofluorometano (propelente 11), diclorofluorometano (propelente 12), diclorotetrafluoroetano (propelente 114), tetrafluoroetano (HFA-134a), 1,1-difluoroetano (HFA-152a), difluorometano (HFA-32), pentafluoroetano (HFA-12), heptafluoropropano (HFA-227a), perfluoropropano, perfluorobutano, perfluoropentano, butano, isobutano y pentano. Los aerosoles que comprenden un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administrarán normalmente a un paciente a través de un inhalador de dosis medida (MDI). Dichos dispositivos son conocidos por los expertos en la técnica.

- 25 El aerosol puede contener excipientes farmacéuticamente aceptables adicionales usados normalmente con IMD, tales como tensioactivos, lubricantes, codisolventes y otros excipientes para mejorar la estabilidad física de la formulación, mejorar el rendimiento de la válvula, mejorar la solubilidad o mejorar el sabor.

Así, se proporciona como un aspecto adicional de la invención una formulación farmacéutica en aerosol que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un fluorocarbono o clorofluorocarbono que contiene hidrógeno como propelente, opcionalmente en combinación con un tensioactivo y/o un codisolvente.

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

Las formulaciones de la invención se pueden tamponar mediante la adición de agentes tamponadores adecuados.

- 35 Las cápsulas y cartuchos para su uso en un inhalador o insuflador, por ejemplo, de gelatina, pueden formularse conteniendo una mezcla en polvo para inhalación de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y una base de polvo adecuada, tales como lactosa o almidón. Cada cápsula o cartucho puede contener generalmente de 20 μg a 10 mg del compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Alternativamente, el compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede presentarse sin excipientes, tales como lactosa.

- 40 La proporción del compuesto activo de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en las composiciones locales de acuerdo con la invención depende del tipo preciso de formulación que vaya a prepararse, pero generalmente estará dentro del intervalo de un 0,001 a un 10 % en peso. En general, para la mayoría de tipos de preparaciones, la proporción usada estará dentro del intervalo de un 0,005 a un 1 %, por ejemplo, de un 0,01 a un 0,5 %. Sin embargo, en polvos para inhalación o insuflación la proporción usada normalmente estará dentro del

intervalo de un 0,1 a un 5 %.

Las formulaciones en aerosol se disponen preferentemente de forma que cada dosis medida o "disparo" del aerosol contenga de 20 µg a 10 mg, preferentemente de 20 µg a 2000 µg, más preferentemente de aproximadamente 20 µg a 500 µg de un compuesto de fórmula (I). La administración puede ser una vez al día o varias veces al día, por ejemplo, 2, 3, 4 u 8 veces, dando, por ejemplo, 1, 2 o 3 dosis cada vez. La dosis diaria total con un aerosol estará dentro del intervalo de 100 µg a 10 mg, preferentemente de 200 µg a 2000 µg. La dosis diaria total y la dosis medida administrada por cápsulas y cartuchos en un inhalador o insuflador serán generalmente el doble de las administradas con formulaciones en aerosol.

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

Las formulaciones de la invención se pueden preparar por dispersión o disolución del medicamento y un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en el propelente seleccionado en un recipiente apropiado, por ejemplo, con la ayuda de sonicación o un mezclador de alto cizallamiento. El procedimiento se lleva a cabo deseablemente en condiciones de humedad controladas.

La estabilidad química y física y la aceptabilidad farmacéutica de las formulaciones en aerosol de acuerdo con la invención se pueden determinar por técnicas bien conocidas por los expertos en la técnica. Así, por ejemplo, la estabilidad química de los componentes puede determinarse mediante un ensayo de HPLC, por ejemplo, después de un almacenamiento prolongado del producto. Se pueden obtener datos de la estabilidad física a partir de otras técnicas analíticas convencionales, tales como, por ejemplo, mediante pruebas de fugas, mediante un ensayo de suministro de la válvula (pesos medios de disparo por accionamiento), mediante un ensayo de reproducibilidad de dosis (ingrediente activo por actuación) y análisis de distribución de la pulverización.

La estabilidad de las formulaciones en aerosol en suspensión de acuerdo con la invención se puede medir por técnicas convencionales, por ejemplo, mediante la medición de la distribución del tamaño de floculación usando un instrumento de retrodispersión de la luz o mediante la medición de la distribución del tamaño de partícula por impacto en cascada o mediante el procedimiento analítico "twin impinger". Como se usa en el presente documento, la referencia a "twin impinger" significa "Determinación del depósito de la dosis emitida en inhalaciones presurizadas usando el aparato A", como se define en British Pharmacopoeia 1988, páginas A204-207, Apéndice XVII C. Dichas técnicas permiten calcular la "fracción respirable" de las formulaciones en aerosol. Un procedimiento usado para calcular la "fracción respirable" es mediante referencia a la "fracción de partículas finas", que es la cantidad de ingrediente activo recogido en la cámara de impacto inferior por actuación expresada como un porcentaje de la cantidad total de ingrediente activo administrada por actuación usando el procedimiento "twin impinger" descrito anteriormente.

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

Los botes de los MDI comprenden generalmente un recipiente capaz de resistir la presión de vapor del propelente usado, como una botella de vidrio recubierta de plástico o plástico, o preferentemente un bote de metal, por ejemplo, de aluminio o de una aleación del mismo que puede estar opcionalmente anodizado, recubierto de laca y/o recubierto de plástico (por ejemplo, el documento WO96/32099 en el que parte o la totalidad de las superficies internas están recubiertas con uno o más polímeros de fluorocarbono, opcionalmente en combinación con uno o más polímeros no fluorocarbonados), cuyo recipiente se cierra con una válvula dosificadora. La tapa puede estar asegurada en el bote por medio de soldadura ultrasónica, tornillo de ajuste o engaste. Los inhaladores de dosis medida que se enseñan en el presente documento se pueden preparar mediante procedimientos de la técnica (por ejemplo, véase Byron, anterior y el documento WO96/32099). Preferentemente, el bote está equipado con un conjunto de tapa, en el que una válvula dosificadora de fármaco está situada en la tapa, y dicha tapa se engasta en su sitio.

En una realización de la invención, la superficie interna metálica del bote está revestida con un fluoropolímero, más preferentemente no combinado con un fluoropolímero. En otra realización de la invención, la superficie interna metálica del bote está revestida con una mezcla polimérica de politetrafluoroetileno (PTFE) y polietersulfona (PES). En una realización adicional de la invención, la totalidad de la superficie interna metálica del bote está revestida con una mezcla polimérica de politetrafluoroetileno (PTFE) y polietersulfona (PES).

Las válvulas dosificadoras están diseñadas para suministrar una cantidad medida de la formulación por actuación e incorporan una junta para prevenir la fuga de propelente a través de la válvula. La junta puede comprender cualquier material elastomérico adecuado, tales como, por ejemplo, polietileno de baja densidad, clorobutilo, bromobutilo, EPDM, cauchos blancos y negros de butadieno-acrilonitrilo, caucho de butilo y neopreno. Las válvulas adecuadas

están comercialmente disponibles de fabricantes bien conocidos en la industria de los aerosoles, por ejemplo, de Valois, Francia (por ejemplo, DF10, DF30, DF60), Bepak plc, Reino Unido (por ejemplo, BK300, BK357) y 3M-Neotechnic Ltd, Reino Unido (por ejemplo, Spraymiser™).

5 En diversas realizaciones, los MDI también pueden usarse en combinación con otras estructuras, tales como, sin limitación, envases de sobreenvoltura para almacenar y contener los MDI, incluyendo los descritos en las patentes de los EE. UU. n.º 6.119.853; 6.179.118; 6.315.112; 6.352.152; 6.390.291; y 6.679.374, así como unidades contadoras de dosis, tales como, pero no limitadas a, las descritas en las patentes de los EE. UU. n.º. 6.360.739 y 6.431.168.

10 Pueden emplearse procedimientos de fabricación a granel y maquinaria convencionales bien conocidos por los expertos en la técnica de fabricación de aerosoles farmacéuticos para la preparación de lotes a gran escala para la producción comercial de botes llenos. Así, por ejemplo, en un procedimiento de fabricación a granel para preparar formulaciones de aerosoles en suspensión una válvula dosificadora se engasta en un bote de aluminio para formar un bote vacío. El medicamento particulado se añade a un recipiente de carga y se introduce a presión a través del recipiente de carga propelente licuado junto con los excipientes opcionales en un recipiente de fabricación. La suspensión de fármaco se mezcla antes de la recirculación a una máquina de llenado y una alícuota de la suspensión de fármaco se llena a continuación a través de la válvula dosificadora en el bote. En un ejemplo de procedimiento de fabricación a granel para la preparación de formulaciones de aerosoles en solución una válvula dosificadora se engasta en un bote de aluminio para formar un bote vacío. El propelente licuado junto con los excipientes opcionales y el medicamento disuelto se introduce a presión a través del recipiente de carga en un recipiente de fabricación.

20 En un procedimiento alternativo, se añade una alícuota de la formulación licuada a un bote abierto en condiciones que son suficientemente frías para garantizar que la formulación no se vaporice y luego se engasta una válvula dosificadora en la lata.

Normalmente, en lotes preparados para uso farmacéutico, cada bote lleno se pesa para verificación, se codifica con un número de lote y se envasa en una bandeja para su almacenamiento antes de la prueba de liberación.

25 Las suspensiones y soluciones que comprenden un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo también se pueden administrar a un paciente a través de un nebulizador. El disolvente o agente de suspensión usado para la nebulización puede ser cualquier líquido farmacéuticamente aceptable, como agua, solución salina acuosa, alcoholes o glicoles, por ejemplo, etanol, alcohol isopropílico, glicerol, propilenglicol, polietilenglicol, etc. o mezclas de los mismos. Las soluciones salinas usan sales que muestran poca o ninguna actividad farmacológica después de la administración. Tanto las sales orgánicas, tales como sales de metales alcalinos o de halógeno de amonio, por ejemplo, cloruro de sodio, cloruro de potasio o sales orgánicas, tales como sales de potasio, sodio y amonio o ácidos orgánicos, por ejemplo, ácido ascórbico, ácido cítrico, ácido acético, ácido tartárico, etc. se pueden usar para este propósito.

35 Otros excipientes farmacéuticamente aceptables pueden añadirse a la suspensión o solución. El compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede estabilizarse mediante la adición de un ácido inorgánico, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico y/o ácido fosfórico; un ácido orgánico, por ejemplo, ácido ascórbico, ácido cítrico, ácido acético, y ácido tartárico, etc., un agente complejante, como EDTA o ácido cítrico y sales de los mismos; o un antioxidante, como un antioxidante, tal como vitamina E o ácido ascórbico. Estos pueden usarse solos o juntos para estabilizar el compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Pueden añadirse conservantes como cloruro de benzalconio o ácido benzoico y sus sales. Puede añadirse un tensioactivo para mejorar la estabilidad física de las suspensiones. Estos incluyen lecitina, dioctilsulfosuccinato disódico, ácido oleico y ésteres de sorbitán.

En un aspecto adicional, la presente invención está dirigida a una forma de dosificación adaptada para administración intranasal.

45 Las formulaciones para administración en la nariz pueden incluir formulaciones de aerosol presurizadas y formulaciones acuosas administradas en la nariz mediante una bomba presurizada. Las formulaciones que no están presurizadas y que están adaptadas para administrarse por vía tópica en las fosas nasales son de particular interés. Las formulaciones adecuadas contienen agua como diluyente o vehículo para este propósito. Las formulaciones acuosas para administración al pulmón o la nariz pueden estar provistas de excipientes convencionales, tales como agentes tamponadores, agentes modificadores de la tonicidad y similares. También se pueden administrar formulaciones acuosas a la nariz por nebulización.

55 Los compuestos de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden formularse como una formulación fluida para administrarse desde un dispensador de fluido, por ejemplo, un dispensador de fluido que tiene una boquilla dispensadora u orificio dispensador a través del cual se dispensa una dosis medida de la formulación de fluido tras la aplicación de una fuerza aplicada por el usuario a un mecanismo de bomba del dispensador de fluido. Dichos dispensadores de fluido están generalmente provistos de un depósito de varias dosis medidas de la formulación fluida, pudiendo dispensarse las dosis tras accionamientos secuenciales de la bomba. La boquilla dispensadora u orificio dispensador puede estar configurado para su inserción en las fosas nasales del usuario para la dispensación por pulverización de la formulación fluida en las fosas nasales. Un dispensador de fluido del tipo mencionado

- anteriormente se describe e ilustra en el documento WO05/044354, el contenido completo del cual se incorpora en el presente documento por referencia. El dispensador tiene una carcasa que aloja un dispositivo de descarga de fluido que tiene una bomba de compresión montada sobre un recipiente para que contenga una formulación fluida. La carcasa tiene al menos una palanca lateral accionable con el dedo, que se puede mover hacia dentro con respecto a la carcasa para mover el recipiente hacia arriba en la carcasa por medio de una leva, para provocar que la bomba comprima y bombee una dosis medida de la formulación desde un vástago de la bomba a través de una boquilla nasal de la carcasa. En una realización, el dispensador de fluido es del tipo general ilustrado en las Figuras 30-40 del documento WO2005/044354.
- Las composiciones farmacéuticas adaptadas para su administración intranasal en las que el vehículo es un sólido incluyen un polvo grueso que tiene un tamaño de partícula, por ejemplo, en el intervalo de 20 a 500 micrómetros que se administra mediante inhalación rápida a través de las fosas nasales desde un recipiente del polvo que se sujeta próximo a la nariz. Las composiciones adecuadas en las que el vehículo es un líquido, para su administración como pulverización nasal o como gotas nasales, incluyen soluciones acuosas u oleosas del compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- Las composiciones farmacéuticas adaptadas para administración transdérmica se pueden presentar como parches discretos destinados a permanecer en contacto íntimo con la epidermis del paciente durante un periodo de tiempo prolongado. Por ejemplo, el ingrediente activo se puede administrar a partir del parche por iontoforesis como se describe generalmente en Pharmaceutical Research, 3(6), 318 (1986).
- Las composiciones farmacéuticas adaptadas para su administración tópica se pueden formular como pomadas, cremas, suspensiones, lociones, polvos, soluciones, pastas, geles, pulverizaciones, aerosoles o aceites.
- Las pomadas, cremas y geles, pueden, por ejemplo, formularse con una base acuosa u oleosa con la adición de agentes espesantes y/o gelificantes adecuados y/o disolventes. Dichas bases, por tanto, pueden incluir, por ejemplo, agua y/o un aceite, como parafina líquida; o un aceite vegetal, como aceite de cacahuete o aceite de ricino; o un disolvente, como polietilenglicol. Los agentes espesantes y agentes gelificantes que pueden usarse de acuerdo con la naturaleza de la base incluyen parafina blanda, estearato de aluminio, alcohol cetosteárico, polietilenglicoles, lanolina, cera de abeja, derivados de carboxipolimetileno y celulosa y/o monoestearato de glicerilo y/o agentes emulsionantes no iónicos.
- Las lociones se pueden formular con una base acuosa u oleosa y, en general, también contendrán uno o más agentes emulsionantes, agentes estabilizantes, agentes de dispersión, agentes de suspensión o agentes espesantes.
- Los polvos para aplicación externa pueden formarse con la ayuda de cualquier base en polvo adecuada, por ejemplo, talco, lactosa o almidón. Las gotas pueden formularse con una base acuosa o no acuosa que también comprende uno o más agentes dispersantes, agentes solubilizantes, agentes de suspensión o conservantes.
- Las preparaciones tópicas pueden administrarse mediante una o más aplicaciones al día en la zona afectada; sobre áreas de la piel pueden usarse de forma ventajosa vendajes oclusivos. La administración continua o prolongada puede conseguirse mediante un sistema de depósito adhesivo.
- Para tratamientos del ojo u otros tejidos externos, por ejemplo, la boca y la piel, las composiciones pueden aplicarse preferentemente como pomada o crema tópicas. Cuando se formulan en una pomada, el compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se puede emplear con o una base de pomada parafínica o miscible en agua. De forma alternativa, el compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede formularse en una crema con una base de crema de aceite en agua o una base de agua en aceite.
- Las composiciones farmacéuticas adaptadas para administración parenteral incluyen soluciones acuosas y no acuosas estériles para inyección que pueden contener antioxidantes, tampones, agentes bacteriostáticos y solutos que dan lugar a una formulación isotónica con la sangre del destinatario deseado; y suspensiones acuosas y no acuosas estériles que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes. Las composiciones se pueden presentar en recipientes de dosis unitaria o dosis múltiple, por ejemplo, ampollas y viales sellados, y se pueden almacenar en estado criodesecado (liofilizado) que únicamente requiere la adición de un vehículo líquido estéril, por ejemplo, agua para inyectables, inmediatamente antes de su uso. Las soluciones y suspensiones de inyección sin preparación previa se pueden preparar a partir de polvos estériles, gránulos y comprimidos.
- El compuesto y las formulaciones farmacéuticas de acuerdo con la invención se pueden usar en combinación con o incluir uno o más de otros agentes terapéuticos, por ejemplo, seleccionados de agentes antiinflamatorios, agentes anticolinérgicos, agonistas del adrenorreceptor β_2 , antagonistas de leucotrienos (tales como montelukast, zafirlukast o pranlukast), agentes antiinfecciosos, antihistamínicos, inmunoterapia antigénica, corticoesteroides (por ejemplo, propionato de fluticasona, furoato de fluticasona, dipropionato de beclometasona, budesonida, ciclesonida, furoato de mometasona, triamcinolona o flunisolida), inhibidores de iNOS, inhibidores de triptasa, inhibidores de IKK2, inhibidores de p38, inhibidores de Syk, inhibidores de elastasa, antagonistas de integrina beta-2, agonistas de adenosina a2a, antagonistas de quimiocinas, tales como antagonistas de CCR3 o antagonistas CCR4, inhibidores de la liberación de mediadores (tales como cromoglicato de sodio), inhibidores de 5-lipoxigenasa (Zyflo), antagonistas de DP1, antagonistas de DP2, inhibidores de PDE4, inhibidores de las PI3-cinasas, inhibidores de las PI4-cinasas, inhibidores

de ITK, inhibidores de LP (lisofosfatídicos), inhibidores de FLAP (proteína activadora de 5-lipoxigenasa) (tales como 3-(3-(terc-butiltio)-1-(4-(6-etoxipiridin-3-il) bencil)-5-((5-metilpiridin-2-il)metoxi)-1H-indol-2-il)-2,2-dimetilpropanoato de sodio), FARME (fármacos antiirreumáticos modificadores de la enfermedad) (tales como metotrexato, leflunomida o azatioprina), tratamiento con anticuerpos monoclonales (tales como anti-TSLP, anti-IgE, anti-TNF, anti-IL-5, anti-IL-6, anti-IL-12 o anti-IL-1), tratamientos con receptores (tales como etanercept) y/o inmunoterapias no específicas de antígeno (tales como interferón u otras citocinas/quimiocinas, moduladores de receptores de citocinas/quimiocinas, agonistas o antagonistas de citocinas o agonistas TLR).

La presente invención proporciona así, en un aspecto adicional, una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo junto con uno o más de otros agentes terapéuticamente activos, por ejemplo, seleccionados de un agente antiinflamatorio, un agente anticolinérgico, un agonista del adrenergico β_2 , un antagonista de leucotrienos, un agente antiinfeccioso, un antihistamínico, inmunoterapia antigénica, un corticoesteroide, un inhibidor de iNOS, un inhibidor de triptasa, un inhibidor de IKK2, un inhibidor de p38, un inhibidor de Syk, un inhibidor de elastasa, un antagonista de la integrina beta-2, un agonista de adenosina a_{2a} , un antagonista de quimiocinas, un inhibidor de la liberación de mediadores, un inhibidor de 5-lipoxigenasa, un antagonista de DP1, un antagonista de DP2, un inhibidor de PDE4, un inhibidor de las PI3-cinasas, un inhibidor de las PI4-cinasas, un inhibidor de ITK, un inhibidor de LP (lisofosfatídico), un inhibidor de FLAP (proteína activadora de 5-lipoxigenasa), un FARME, tratamiento con anticuerpos monoclonales, tratamiento con receptores y/o inmunoterapia no específica de antígeno.

En una realización, la invención abarca un compuesto para su uso en un procedimiento de tratamiento de un trastorno mediado por una actividad inapropiada de las PI3-cinasas que comprende administrar una cantidad segura y eficaz de una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo junto con uno o más agentes activos terapéuticamente.

Ciertos compuestos de la invención pueden mostrar selectividad para PI3K δ con respecto a otras PI3-cinasas. La presente invención proporciona así, en un aspecto adicional, una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que es selectivo para PI3K δ junto con un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo que es selectivo para otra PI3-cinasa, por ejemplo, PI3K γ .

Una realización de la invención abarca combinaciones que comprenden uno o dos de otros agentes terapéuticos.

Quedará claro para un experto en la técnica, cuando sea apropiado, que el otro u otros ingredientes terapéuticos se pueden usar en forma de sales, por ejemplo, como sales de metales alcalinos o aminas o como sales de adición de ácido, o profármacos, o como ésteres, por ejemplo, ésteres de alquilo inferior, o como solvatos, por ejemplo, hidratos, para optimizar la actividad y/o estabilidad y/o características físicas, tales como la solubilidad, del ingrediente terapéutico. También quedará claro, cuando sea apropiado, que los ingredientes terapéuticos se pueden usar en forma ópticamente pura.

En una realización, la invención abarca una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo junto con un agonista del adrenergico β_2 .

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

Otros agonistas del adrenergico β_2 incluyen los descritos en los documentos WO 02/066422, WO 02/070490, WO 02/076933, WO 03/024439, WO 03/072539, WO 03/091204, WO 04/016578, WO 2004/022547, WO 2004/037807, WO 2004/037773, WO 2004/037768, WO 2004/039762, WO 2004/039766, WO01/42193 y WO03/042160.

Los ejemplos de agonistas del adrenergico β_2 incluyen:

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

El agonista del adrenergico β_2 puede estar en forma de una sal formada con un ácido farmacéuticamente aceptable seleccionado de ácido sulfúrico, clorhídrico, fumárico, hidroxinaftoico (por ejemplo, 1- o 3-hidroxi-2-naftoico), cinámico, cinámico sustituido, trifenilacético, sulfámico, sulfanílico, naftalenacrílico, benzoico, 4-metoxibenzoico, 2- o 4-

hidroxibenzoico, 4-clorobenzoico y 4-fenilbenzoico.

En una realización, la invención abarca una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo junto con un antagonista de leucotrienos. Los antagonistas de leucotrienos adecuados incluyen, por ejemplo, montelukast.

- 5 Los agentes antiinflamatorios adecuados incluyen corticoesteroides. Corticoesteroides adecuados que pueden usarse en combinación con los compuestos de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos son aquellos corticoesteroides orales e inhalados y sus profármacos que tienen actividad antiinflamatoria. Los ejemplos incluyen metilprednisolona, prednisolona, dexametasona, propionato de fluticasona, éster S-fluorometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-17 α -[(4-metil-1,3-tiazol-5-carbonil)oxi]-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 β -carbotoico, éster S-fluorometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(2-furanilcarbonil)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 β -carbotoico (furoato de fluticasona), éster S-(2-oxo-tetrahidro-furan-3S-ilo) del ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-17 α -propioniloxi-androsta-1,4-dieno-17 β -carbotoico, éster S-cianometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-17 α -(2,2,3,3-tetrameticiclopropilcarbonil)oxi-androsta-1,4-dieno-17 β -carbotoico y éster S-fluorometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-17 α -(1-metilciclopropilcarbonil)oxi-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 β -carbotoico, ésteres de beclometasona (por ejemplo, el éster de 17-propionato o el éster de 17,21-dipropionato), budesonida, flunisolida, ésteres de mometasona (por ejemplo, furoato de mometasona), acetónido de triamcinolona, rofleponida, ciclesonida (16 α ,17-[[*R*]-ciclohexilmetileno]bis(oxi)]-11 β ,21-dihidroxi-pregna-1,4-dieno-3,20-diona), propionato de butixocort, RPR-106541 y ST-126. Los corticoesteroides preferentes incluyen propionato de fluticasona, éster S-fluorometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-17 α -[(4-metil-1,3-tiazol-5-carbonil)oxi]-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 β -carbotoico, éster S-fluorometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(2-furanilcarbonil)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 β -carbotoico, éster S-cianometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-17 α -(2,2,3,3-tetrameticiclopropilcarbonil)oxi-androsta-1,4-dieno-17 β -carbotoico y éster S-fluorometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-17 α -(1-meticiclopropilcarbonil)oxi-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 β -carbotoico. En una realización, el corticosteroide es éster de S-fluorometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(2-furanilcarbonil)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 β -carbotoico.

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

- Los compuestos no esteroide que tienen agonismo glucocorticoide que pueden poseer selectividad para transrepresión frente a transactivación y que pueden ser útiles en el tratamiento de combinación incluyen aquellos cubiertos en las siguientes patentes: WO03/082827, WO98/54159, WO04/005229, WO04/009017, WO04/018429, WO03/104195, WO03/082787, WO03/082280, WO03/059899, WO03/101932, WO02/02565, WO01/16128, WO00/66590, WO03/086294, WO04/026248, WO03/061651 y WO03/08277. Otros compuestos no esteroide se cubren en los documentos: WO2006/000401, WO2006/000398 y WO2006/015870.

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

- 35 Los ejemplos de AINE incluyen cromoglicato de sodio, nedocromilo de sodio, inhibidores de fosfodiesterasa (PDE) (por ejemplo, teofilina, inhibidores de PDE4 o inhibidores mixtos de PDE3/PDE4), antagonistas de leucotrienos, inhibidores de la síntesis de leucotrienos (por ejemplo, montelukast), inhibidores de tripsasa y elastasa, antagonistas de integrina beta-2 y agonistas o antagonistas de receptores de adenosina (por ejemplo, agonistas de adenosina 2a), antagonistas de citocinas, o inhibidores de la síntesis de citocinas o inhibidores de 5-lipoxigenasa.
- 40 En una realización, la invención proporciona el uso de los compuestos de fórmula (I) en combinación con un inhibidor de fosfodiesterasa 4 (PDE4), especialmente en el caso de una formulación adaptada para inhalación. El inhibidor específico de PDE4 útil en este aspecto de la invención puede ser cualquier compuesto que se sabe que inhibe la enzima PDE4 o que se descubre que actúa como un inhibidor de PDE4, y que son solo inhibidores de PDE4, no compuestos que inhiben otros miembros de la familia de PDE, tales como PDE3 y PDE5, así como PDE4.
- 45 Los compuestos incluyen ácido *cis*-4-ciano-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)ciclohexano-1-carboxílico, 2-carbometoxi-4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)ciclohexano-1-ona *ycis*-[4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)ciclohexano-1-ol]. También, ácido *cis*-4-ciano-4-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]ciclohexano-1-carboxílico (también conocido como cilomilast) y sus sales, ésteres, profármacos o formas físicas, que se describen en la patente de EE. UU. 5.552.438 publicada el 3 de septiembre de 1996.
- 50 Otros compuestos incluyen AWD-12-281 de Elbion (Hofgen, N. y col. 15.º EFMC Int Symp Med Chem (6-10 de septiembre, Edimburgo) 1998, Abst P.98; n.º de referencia CAS 247584020-9); un derivado de 9-benciladenina nombrado NCS-613 (INSERM); D-4418 de Chiroscience y Schering-Plough; un inhibidor de PDE4 benzodiazepina identificado como CI-1018 (PD-168787) y atribuido a Pfizer; un derivado de benzodioxol divulgado por Kyowa Hakko en el documento WO99/16766; K-34 de Kyowa Hakko; V-11294A de Napp (Landells, L.J. y col. Eur Resp J [Annu Cong Eur Resp Soc (19-23 de septiembre, Ginebra) 1998] 1998, 12 (Suppl. 28): Abst P2393); roflumilast (n.º de referencia CAS 162401-32-3) y una ftalazinona (documento WO99/47505) de Byk-Gulden; Pumafentrina, (-)-p-[4aR*,10bS*]-9-etoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-8-metoxi-2-metilbenzo[c][1,6]naftiridin-6-il]-N,N-

diisopropilbenzamida, que es un inhibidor mixto de PDE3/PDE4 que se ha preparado y publicado por Byk-Gulden, ahora Altana; arofilina en desarrollo por Almirall-Prodesfarma; VM554/UM565 de Vernalis; o T-440 (Tanabe Seiyaku; Fuji, K. y col. J Pharmacol Exp Ther, 1998, 284(1): 162) y T2585.

5 Compuestos adicionales se divulgan en la solicitud de patente internacional publicada WO04/024728 (Glaxo Group Ltd), el documento WO04/056823 (Glaxo Group Ltd) y el documento WO04/103998 (Glaxo Group Ltd) (por ejemplo, ejemplo 399 o 544 divulgados en el mismo). También se divulgan compuestos adicionales en los documentos WO2005/058892, WO2005/090348, WO2005/090353 y WO2005/090354, todos en nombre de Glaxo Group Limited.

10 Los ejemplos de agentes anticolinérgicos son aquellos compuestos que actúan como antagonistas en los receptores muscarínicos, en particular aquellos compuestos que son antagonistas de los receptores M₁ o M₃, antagonistas duales de los receptores M₁/M₃ o M₂/M₃, o panantagonistas de los receptores M₁/M₂/M₃. Los compuestos a modo de ejemplo para administración mediante inhalación incluyen ipratropio (por ejemplo, como el bromuro, CAS 22254-24-6, comercializado con el nombre Atrovent), oxitropio (por ejemplo, como el bromuro, CAS 30286-75-0) y tiotropio (por ejemplo, como el bromuro, CAS 136310-93-5, comercializado con el nombre Spiriva). También son de interés revatropato (por ejemplo, como el bromhidrato, CAS 262586-79-8) y LAS-34273 que se divulga en el documento
15 WO01/04118. Los compuestos a modo de ejemplo para administración oral incluyen pirenzepina (CAS 28797-61-7), darifenacina (CAS 133099-04-4 o CAS 133099-07-7 para el bromhidrato comercializado con el nombre Enablex), oxibutinina (CAS 5633-20-5, comercializado con el nombre Ditropan), terodilina (CAS 15793-40-5), tolterodina (CAS 124937-51-5 o CAS 124937-52-6 para el tartrato, comercializado con el nombre Detrol), otilonio (por ejemplo, como el bromuro, CAS 26095-59-0, comercializado con el nombre Spasmomen), cloruro de tropsio (CAS 10405-02-4) y solifenacina (CAS 242478-37-1 o CAS 242478-38-2 para el succinato también conocido como YM-905 y comercializado con el nombre Vesicare).

20 Compuestos adicionales se divulgan en los documentos WO 2005/037280, WO 2005/046586 y WO 2005/104745. Las presentes combinaciones incluyen, pero no se limitan a:

25 yoduro de (3-*endo*)-3-(2,2-di-2-tieniletetil)-8,8-dimetil-8-azoniabicyclo[3.2.1]octano;
bromuro de (3-*endo*)-3-(2-ciano-2,2-difeniletetil)-8,8-dimetil-8-azoniabicyclo[3.2.1]octano;
bromuro de 4-[hidroxid(difenil)metil]-1-{2-[(fenilmetil)oxi]etil}-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano; y
bromuro de (1*R*,5*S*)-3-(2-ciano-2,2-difeniletetil)-8-metil-8-{2-[(fenilmetil)oxi]etil}-8-azoniabicyclo[3.2.1]octano.

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

30 bromuro de (3-*endo*)-3-(2,2-di-2-tieniletetil)-8,8-dimetil-8-azoniabicyclo[3.2.1]octano;
bromuro de (3-*endo*)-3-(2,2-difeniletetil)-8,8-dimetil-8-azoniabicyclo[3.2.1]octano;
4-Metilbencenosulfonato de (3-*endo*)-3-(2,2-difeniletetil)-8,8-dimetil-8-azoniabicyclo[3.2.1]octano;
bromuro de (3-*endo*)-8,8-dimetil-3-[2-fenil-2-(2-tienil)etenil]-8-azoniabicyclo[3.2.1]octano; y/o
bromuro de (3-*endo*)-8,8-dimetil-3-[2-fenil-2-(2-piridinil)etenil]-8-azoniabicyclo[3.2.1]octano.

35 Agentes anticolinérgicos adicionales incluyen compuestos que se divulgan en la solicitud de patente de EE. UU. 60/511009, incluyendo, por ejemplo:

yoduro de (*endo*)-3-(2-metoxi-2,2-di-tiofen-2-il-etil)-8,8-dimetil-8-azonia-bicyclo[3.2.1]octano;
3-((*endo*)-8-metil-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenil-propionitrilo;
40 (*endo*)-8-metil-3-(2,2,2-trifenil-etil)-8-aza-bicyclo[3.2.1]octano;
3-((*endo*)-8-metil-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenil-propionamida;
ácido 3-((*endo*)-8-metil-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenil-propiónico;
yoduro de (*endo*)-3-(2-ciano-2,2-difenil-etil)-8,8-dimetil-8-azonia-bicyclo[3.2.1]octano;
bromuro de (*endo*)-3-(2-ciano-2,2-difenil-etil)-8,8-dimetil-8-azonia-bicyclo[3.2.1]octano;
3-((*endo*)-8-metil-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenil-propan-1-ol;
45 *N*-bencil-3-((*endo*)-8-metil-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenil-propionamida;
yoduro de (*endo*)-3-(2-cabamoil-2,2-difenil-etil)-8,8-dimetil-8-azonia-bicyclo[3.2.1]octano;
1-bencil-3-((*endo*)-8-metil-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenil-propil]-urea;
1-etil-3-((*endo*)-8-metil-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenil-propil]-urea;
50 *N*-[3-((*endo*)-8-metil-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenil-propil]-acetamida;
N-[3-((*endo*)-8-metil-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenil-propil]-benzamida;
3-((*endo*)-8-metil-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-di-tiofen-2-il-propionitrilo;
yoduro de (*endo*)-3-(2-ciano-2,2-di-tiofen-2-il-etil)-8,8-dimetil-8-azonia-bicyclo[3.2.1]octano;
N-[3-((*endo*)-8-metil-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenil-propil]-bencenosulfonamida;
3-((*endo*)-8-metil-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenil-propil]-urea;
55 *N*-[3-((*endo*)-8-metil-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenil-propil]-metanosulfonamida;
bromuro de (*endo*)-3-[2,2-difenil-3-[(1-fenil-metanoil)-amino]-propil]-8,8-dimetil-8-azonia-bicyclo[3.2.1]octano.

Compuestos adicionales incluyen:

yoduro de (*endo*)-3-(2-metoxi-2,2-di-tiofen-2-il-etil)-8,8-dimetil-8-azonia-bicyclo[3.2.1]octano;

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

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

20 En una realización, la invención proporciona una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo junto con un agente antiinfeccioso. El agente antiinfeccioso puede ser un antibiótico, un antivírico o un antifúngico. Los ejemplos de antibióticos adecuados pueden incluir amoxicilina/ácido clavulánico, flucloxacilina, cefalexina, cefixima, eritromicina, ciprofloxacino y tobramicina. Los ejemplos de antivíricos adecuados pueden incluir oseltamivir, zanamivir y ribavirina. Los ejemplos de antifúngicos adecuados pueden incluir fluconazol e itraconazol.

25 En una realización, la combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo junto con un agente antiinfeccioso puede administrarse por inhalación. Los ejemplos de agentes antiinfecciosos particularmente adecuados para inhalación incluyen los que puede inhalarse o nebulizarse, por ejemplo, antibióticos, tales como tobramicina o ciprofloxacino, y antivíricos, tales como zanamivir o ribavirina.

30 En una realización, la invención proporciona una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo junto con un agente antiinfeccioso que tiene una duración compatible de la acción con el compuesto de fórmula (I). Por el término "duración compatible de la acción" como se usa en el presente documento, se entiende que la duración de la acción es tal que ambos compuestos se pueden administrar para el tratamiento de un paciente en particular, por ejemplo, pueden administrarse el mismo número de veces cada día, tales como una vez al día o 2, 3, 4 u 8 veces.

35 Por lo tanto, la invención proporciona, en un aspecto adicional, una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo junto con un inhibidor de PDE4.

Por lo tanto, la invención proporciona, en un aspecto adicional, una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo junto con un agonista del adrenorreceptor β_2 .

40 Por lo tanto, la invención proporciona, en un aspecto adicional, una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo junto con un antagonista de leucotrienos.

Por lo tanto, la invención proporciona, en un aspecto adicional, una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo junto con un corticoesteroide.

45 Por lo tanto, la invención proporciona, en un aspecto adicional, una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo junto con un agonista de GR no esteroideo.

Por lo tanto, la invención proporciona, en un aspecto adicional, una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo junto con un anticolinérgico.

Por lo tanto, la invención proporciona, en un aspecto adicional, una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo junto con un antihistamínico.

50 Por lo tanto, la invención proporciona, en un aspecto adicional, una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo junto con un inhibidor de PDE4 y un agonista del adrenorreceptor β_2 .

Por lo tanto, la invención proporciona, en un aspecto adicional, una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo junto con anticolinérgico y un inhibidor de PDE-4.

Por lo tanto, la invención proporciona, en un aspecto adicional, una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo junto con un agente antiinfeccioso.

5 Las combinaciones referidas anteriormente se pueden presentar convenientemente para su uso en forma de una composición farmacéutica y, por tanto, las composiciones farmacéuticas que comprenden una combinación como se define anteriormente junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable representan otro aspecto de la invención.

10 Los compuestos individuales de dichas combinaciones se pueden administrar secuencialmente o bien simultáneamente en formulaciones farmacéuticas separadas o combinadas. En una realización, los compuestos individuales se administrarán simultáneamente en una formulación farmacéutica combinada. Las dosis apropiadas de agentes terapéuticos conocidos serán fácilmente apreciadas por los expertos en la técnica.

Por lo tanto, la invención proporciona, en un aspecto adicional, una composición farmacéutica que comprende una combinación de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo junto con otro agente terapéuticamente activo.

15 Por lo tanto, la invención proporciona, en un aspecto adicional, una composición farmacéutica que comprende una combinación de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo junto con un inhibidor de PDE4.

Por lo tanto, la invención proporciona, en un aspecto adicional, una composición farmacéutica que comprende una combinación de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo junto con un agonista del adrenorreceptor β_2 .

20 Por lo tanto, la invención proporciona, en un aspecto adicional, una composición farmacéutica que comprende una combinación de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo junto con un antagonista de leucotrienos.

25 Por lo tanto, la invención proporciona, en un aspecto adicional, una composición farmacéutica que comprende una combinación de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo junto con un corticoesteroide.

Por lo tanto, la invención proporciona, en un aspecto adicional, una composición farmacéutica que comprende una combinación de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo junto con un agonista de GR no esteroideo.

30 Por lo tanto, la invención proporciona, en un aspecto adicional, una composición farmacéutica que comprende una combinación de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo junto con un anticolinérgico.

Por lo tanto, la invención proporciona, en un aspecto adicional, una composición farmacéutica que comprende una combinación de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo junto con un antihistamínico.

35 Por lo tanto, la invención proporciona, en un aspecto adicional, una composición farmacéutica que comprende una combinación de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo junto con un inhibidor de PDE4 y un agonista del adrenorreceptor β_2 .

40 Por lo tanto, la invención proporciona, en un aspecto adicional, una composición farmacéutica que comprende una combinación de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo junto con un anticolinérgico y un inhibidor de PDE4.

Por lo tanto, la invención proporciona, en un aspecto adicional, una composición farmacéutica que comprende una combinación de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo junto con un agente antiinfeccioso.

La invención se ilustrará ahora mediante los siguientes ejemplos no limitantes.

45 Ejemplos

50 Los siguientes ejemplos ilustran la invención. Estos ejemplos no están destinados a limitar el ámbito de la presente invención, sino más bien a proporcionar una orientación al experto en la técnica para preparar y usar los compuestos, composiciones y procedimientos de la presente invención. Aunque se describen realizaciones particulares de la presente invención, el experto en la técnica apreciará que se pueden hacer varios cambios y modificaciones sin apartarse del ámbito de las reivindicaciones.

Los nombres de los ejemplos se han obtenido usando un programa de nomenclatura de compuestos que empareja la estructura con el nombre (por ejemplo, ACD/nombre de lote v 9.0).

Cuando se da el nombre de un proveedor comercial después del nombre de un compuesto o un reactivo, esto significa que el compuesto es obtenible de un proveedor comercial, como el proveedor comercial nombrado. Si no se referencia en el presente documento, el compuesto o reactivo se pueden comprar a un proveedor estándar, tales como Sigma Aldrich, Lancaster, Fluorochem, TCI, etc.

5 **Procedimientos generales**

CLEM (cromatografía líquida-espectroscopía de masas)

Se ha llevado a cabo un análisis por CLEM usando uno de los procedimientos siguientes que se enumeran a continuación.

Procedimiento A de CLEM

10 El análisis por UPLC se llevó a cabo en una columna Acquity UPLC CSH C18 (50 mm × 2,1 mm de d.i. 1,7 µm de diámetro de compactación) a 40 °C.

Los disolventes empleados fueron:

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

15 El gradiente empleado fue:

Tiempo (min)	Caudal (ml/min)	%A	%B
0	1	97	3
1,5	1	5	95
1,9	1	5	95
2,0	1	97	3

La detección en UV fue una señal sumada de longitud de onda de 210 nm a 350 nm.

Volumen de inyección: 0,5 µl

Condiciones de EM

20 EM: Waters ZQ

Modo de ionización: Electropulverización de barrido alterno positivo y negativo

Intervalo de barrido: 100 a 1000 AMU

Tiempo de barrido: 0,27 s

Retraso interbarrido: 0,10 s

25 **Procedimiento B de CLEM**

El análisis por UPLC se llevó a cabo en una columna Acquity UPLC CSH C18 (50 mm × 2,1 mm de d.i. 1,7 µm de diámetro de compactación) a 40 °C.

Los disolventes empleados fueron:

- 30 A = Bicarbonato de amonio 10 mM en agua ajustado hasta pH 10 con solución de amoníaco.
- B = MeCN.

El gradiente empleado fue:

Tiempo (min)	Caudal (ml/min)	%A	%B
0	1	97	3
0,05	1	97	3
1,50	1	5	95
1,90	1	5	95
2,00	1	97	3

La detección en UV fue una señal sumada de longitud de onda de 210 nm a 350 nm.

Volumen de inyección: 0,3 µl

Condiciones de EM

35 EM: Waters ZQ

Modo de ionización: Electropulverización de barrido alterno positivo y negativo

Intervalo de barrido: 100 a 1000 AMU
 Tiempo de barrido: 0,27 s
 Retraso interbarrido: 0,10 s

Procedimiento C de CLEM

- 5 La HPLC analítica se realizó en una columna X-Select CSH C18 XP (30 mm × 4,6 mm de d.i. 2,5 µm de diámetro de compactación) a 40 °C.

Los disolventes empleados fueron:

A = amoníaco al 0,1 % en agua.
 B = amoníaco al 0,1 % en MeCN.

- 10 El gradiente empleado fue:

Tiempo (min)	Caudal (ml/min)	%A	%B
0	1,8	95	5
3	1,8	0	100
4	1,8	0	100

Los espectros de masas (EM) se registraron en un espectrómetro de masas Waters ZQ usando ionización por electropulverización de barrido en modo positivo o negativo.

Procedimiento D de CLEM

- 15 La HPLC analítica se realizó en una columna X-Select CSH C18 XP (30 mm × 4,6 mm de d.i. 2,5 µm de diámetro de compactación) a 40 °C.

Los disolventes empleados fueron:

A = Ácido fórmico al 0,1 % en agua.
 B = Ácido fórmico al 0,1 % en MeCN.

- 20 El gradiente empleado fue:

Tiempo (min)	Caudal (ml/min)	%A	%B
0	1,8	95	5
3	1,8	0	100
4	1,8	0	100

Los espectros de masas (EM) se registraron en un espectrómetro de masas Waters ZQ usando ionización por electropulverización de barrido en modo positivo o negativo.

Procedimiento E de CLEM

- 25 La HPLC analítica se realizó en una columna X-Select CSH C18 XP (30 mm × 4,6 mm de d.i. 2,5 µm de diámetro de compactación) a 40 °C.

Los disolventes empleados fueron:

A = Ácido fórmico al 0,1 % en agua.
 B = Ácido fórmico al 0,1 % en MeCN.

- 30 El gradiente empleado fue:

Tiempo (min)	Caudal (ml/min)	%A	%B
0	1,8	100	0
4	1,8	50	50

Los espectros de masas (EM) se registraron en un espectrómetro de masas Waters ZQ usando ionización por electropulverización de barrido en modo positivo o negativo.

Procedimiento F de CLEM

La HPLC analítica se realizó sobre en una columna XSelect CSH C18 (150 mm × 3,0 mm de d.i. 2,5 µm de diámetro de compactación) a 35 °C.

Los disolventes empleados fueron:

5 A = bicarbonato de amonio 5 mM en agua.

B = MeCN.

El gradiente empleado fue:

Tiempo (min)	Caudal (ml/min)	%A	%B
0	0,7	97	3
1	0,7	97	3
4	0,7	2	98
7	0,7	2	98
7,1	0,7	97	3
8	0,7	97	3

UV: 190 nm a 400 nm.

10 Procedimiento de espectrometría de masas:

EM: Detector de masas Agilent SQD-6130
 Modo de ionización: ionización por electropulverización (ESI)
 Cambio de polaridad: Positivo/Negativo
 Intervalo de barrido: 100-1000

15 Tamaño etapa: 0,10
 Anchura de pico: 0,080 min

Procedimiento G de CLEM

La HPLC analítica se llevó a cabo en una columna Acquity BEH C18 (50 mm × 2,1 mm de d.i. 1,7 µm de diámetro de compactación) a 35 °C.

20 Los disolventes empleados fueron:

A = Ácido fórmico al 0,05% en agua.

B = Ácido fórmico al 0,05% en MeCN.

El gradiente empleado fue:

Tiempo (min)	Caudal (ml/min)	%A	%B
0	0,6	97	3
0,4	0,6	97	3
3,2	0,6	2	98
3,8	0,6	2	98
4,2	0,6	97	3
4,5	0,6	97	3

25 UV: 190 nm a 400 nm.

Procedimiento de espectrometría de masas:

EM: Detector de masas Waters SQD-3100
 Modo de ionización: Ionización por electropulverización (ESI)
 Cambio de polaridad: Positivo/Negativo
 Intervalo de barrido: 100-1000

30 Tiempo de barrido: 0,5 s
 Retraso interbarrido: 0,1 s

Procedimiento H de CLEM

ES 2 786 948 T3

La HPLC analítica se llevó a cabo en una columna XBridge C18 (50 mm × 4,6 mm de d.i. 2,5 µm de diámetro de compactación) a 35 °C.

Los disolventes empleados fueron:

- 5 A = bicarbonato de amonio 5 mM en agua (pH 10).
 B = MeCN.

El gradiente empleado fue:

Tiempo (min)	Caudal (ml/min)	%A	%B
0	1,3	95	5
0,5	1,3	95	5
1,0	1,3	85	15
6,0	1,3	2	98
9,0	1,3	2	98
9,5	1,3	95	5
10,0	1,3	95	5

Procedimiento de espectrometría de masas:

- 10 EM: Waters TQD - Quattro micro API
 Modo de ionización: Ionización por electropulverización (ESI)
 Cambio de polaridad: Positivo/Negativo
 Intervalo de barrido: 100-1000
 Tiempo de barrido: 0,5 s
 Retraso interbarrido: 0,1 s

15 **Procedimiento I de CLEM**

La HPLC analítica se llevó a cabo en una columna Acquity BEH C18 (100 mm × 2,1mm de d.i. 1,7 µm de diámetro de compactación) a 50 °C.

Los disolventes empleados fueron:

- 20 A = TFA al 0,1% en agua.
 B = TFA al 0,1% en MeCN.

El gradiente empleado fue:

Tiempo (min)	Caudal (ml/min)	%A	%B
0	0,55	97	3
8,5	0,55	0	100
9	0,55	0	100
9,5	0,55	97	3
10,01	0,55	97	3

Procedimiento de espectrometría de masas:

- 25 EM: Detector de masas Waters SQD-3100
 Modo de ionización: Ionización por electropulverización (ESI)
 Cambio de polaridad: Positivo/Negativo
 Intervalo de barrido: 100-1000
 Tiempo de barrido: 0,5 s
 Retraso interbarrido: 0,1 s

30 **HPLC preparativa automática dirigida a masas**

A continuación se describen los procedimientos para la HPLC preparativa automática dirigida a masas usados para la purificación de compuestos:

Columna, condiciones y eluyente de la HPLC preparativa automática dirigida a masas

Procedimiento A

Columna: Columna Xselect CSH C18 (150 mm × 30 mm de d.i. 5 µm de diámetro de compactación) a temperatura ambiente.

Los disolventes empleados fueron:

- 5 A = bicarbonato de amonio 10 mM ajustado hasta un pH 10 con amoníaco en agua.
 B = MeCN.
 Volumen de inyección: 1 ml
 La detección DAD fue de 210 nm a 350 nm.
 Condiciones de EM
- 10 EM: Waters ZQ
 Modo de ionización: Electropulverización de barrido alterno en modo positivo/negativo
 Intervalo de barrido: 100 a 1000 AMU
 Tiempo de barrido: 0,50 s
 Retraso interbarrido: 0,2 s

15 **Procedimiento B**

Columna: Columna Xselect CSH C18 (150 mm × 30 mm de d.i. 5 µm de diámetro de compactación) a temperatura ambiente.

Los disolventes empleados fueron:

- 20 A = solución de ácido fórmico al 0,1 % v/v en agua
 B = solución de ácido fórmico al 0,1 % v/v en MeCN.
 Volumen de inyección: 1 ml
 La detección DAD fue de 210 nm a 350 nm.
 Condiciones de EM
 EM: Waters ZQ
- 25 Modo de ionización: Electropulverización de barrido alterno en modo positivo/negativo
 Intervalo de barrido: 100 a 1000 AMU
 Tiempo de barrido: 0,50 s
 Retraso interbarrido: 0,2 s

Procedimiento C

- 30 Columna: Columna Xselect CSH C18 (150 mm × 30 mm de d.i. 5 µm de diámetro de compactación) a temperatura ambiente.

Los disolventes empleados fueron:

- A = Bicarbonato de amonio 10 mM en agua ajustado hasta pH 10 con amoníaco.
 B = MeCN.
- 35 Volumen de inyección: 3 ml
 La detección en UV era para una longitud de onda de la señal a 254 nm.
 Condiciones de EM
 EM: Waters ZQ
- 40 Modo de ionización: Electropulverización de barrido alterno en modo positivo/negativo
 Intervalo de barrido: 100 a 1000 AMU
 Tiempo de barrido: 0,50 s
 Retraso interbarrido: 0,2 s

Columna, condiciones y eluyente de la HPLC preparativa

A continuación se describen los procedimientos para la HPLC preparativa usados para la purificación de compuestos:

45 **Procedimiento A:**

Columna: Kromosil Fenil C18 (150 mm × 25 mm, 10 µm de diámetro de compactación).

Fase móvil A: Bicarbonato de amonio 10 mM (acuoso).

Fase móvil B: MeCN.

El gradiente empleado fue:

ES 2 786 948 T3

Tiempo (min)	Caudal (ml/min)	%A	%B
0	25	100	0
10	25	90	10
12	25	88	12
12,5	25	87,5	12,5
15	25	85	15
15,5	25	84,5	15,5

Procedimiento B:

Columna: Kromo Fenil hexil (150 mm × 30 mm, 5 µm de diámetro de compactación).

Fase móvil A: Bicarbonato de amonio 10 mM (acuoso).

5 Fase móvil B: MeCN.

La columna se eluyó con 35 % de disolvente B a un caudal de 25 ml/min.

Procedimiento C:

Columna: Xbridge C18 (250 mm × 30 mm, 5 µm de diámetro de compactación).

Fase móvil A: Bicarbonato de amonio 10 mM (acuoso).

10 Fase móvil B: MeCN:MeOH.

El gradiente empleado fue:

Tiempo (min)	Caudal (ml/min)	%A	%B
0	25	80	20
1	25	80	20
8	25	45	55
14	25	45	55
14,1	25	0	100
20	25	0	100
20,1	25	80	20
25	25	80	20

Procedimiento D:

Columna: Sunfire C18 (250 mm × 30 mm, 5 µm de diámetro de compactación).

15 Fase móvil A: Bicarbonato de amonio 10 mM (acuoso).

Fase móvil B: MeCN.

El gradiente empleado fue:

Tiempo (min)	Caudal (ml/min)	%A	%B
0	30	40	60
12	30	40	60
12,1	30	0	100
15	30	0	100
15,1	30	40	60
18	30	40	60

Procedimiento E:

20 Columna: Xbridge C18 (150 mm × 19 mm, 5 µm de diámetro de compactación).

Fase móvil A: Ácido fórmico al 0,1 % en agua.

ES 2 786 948 T3

Fase móvil B: MeCN.

El gradiente empleado fue:

Tiempo (min)	Caudal (ml/min)	%A	%B
0	15	90	10
1	15	90	10
10	15	65	35
10,1	15	0	100
13,5	15	0	100
13,6	15	90	10
16	15	90	10

Procedimiento F:

5 Columna: Xbridge C18 (150 mm × 19 mm, 5 µm de diámetro de compactación).

Fase móvil A: Bicarbonato de amonio 10 mM (acuoso).

Fase móvil B: MeCN.

El gradiente empleado fue:

Tiempo (min)	Caudal (ml/min)	%A	%B
0	19	90	10
10	19	70	30
12	19	70	30
12,1	19	0	100
15	19	0	100
15,1	19	90	10
20	19	90	10

10 **Procedimiento G:**

Columna: Kinetex Fenil hexil (150 mm × 30 mm, 10 µm de diámetro de compactación).

Fase móvil A: Bicarbonato de amonio 10 mM (acuoso).

Fase móvil B: MeCN.

El gradiente empleado fue:

Tiempo (min)	Caudal (ml/min)	%A	%B
0	30	90	10
1	30	90	10
10,8	30	65	45
11,1	30	0	100
12,5	30	0	100
13	30	90	10
15	30	90	10

15 **Procedimiento H:**

Columna: Sunfire C18 (250 mm × 30 mm, 10 µm de diámetro de compactación).

Fase móvil A: Bicarbonato de amonio 10 mM (acuoso).

Fase móvil B: MeCN.

El gradiente empleado fue:

ES 2 786 948 T3

Tiempo (min)	Caudal (ml/min)	%A	%B
0	30	75	25
18	30	75	25
18,1	30	0	100
21	30	0	100
21,1	30	75	25
24	30	75	25

Procedimiento I:

Columna: Xbridge C18 (250 mm × 30 mm, 10 µm de diámetro de compactación).

Fase móvil A: Bicarbonato de amonio 10 mM (acuoso).

Fase móvil B: MeCN.

5 El gradiente empleado fue:

Tiempo (min)	Caudal (ml/min)	%A	%B
0	30	90	10
10	30	50	50
10,1	30	0	100
13	30	0	100
13,1	30	90	10
16	30	90	10

Procedimiento J:

Columna: Kinetex C-8 (150 mm × 30 mm, 10 µm de diámetro de compactación).

Fase móvil A: Bicarbonato de amonio 10 mM (acuoso).

Fase móvil B: MeCN.

10 El gradiente empleado fue:

Tiempo (min)	Caudal (ml/min)	%A	%B
0	30	90	10
1	30	90	10
10	30	50	50
10,1	30	0	100
14	30	0	100
14,1	30	90	10

Procedimiento K:

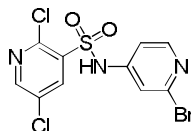
Columna: Phenomenex LUNA C18 (250 mm × 21,2 mm, 5 µm de diámetro de compactación).

Fase móvil A: Bicarbonato de amonio 10 mM (acuoso).

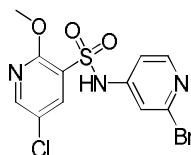
Fase móvil B: MeCN.

15 El gradiente empleado fue:

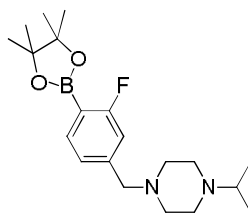
Tiempo (min)	Caudal (ml/min)	%A	%B
0	20	80	20
10	20	50	50
11,3	20	50	50
11,5	20	0	100
16	20	0	100
16,3	20	80	20
18	20	80	20

Productos intermedios y ejemplos**Intermedio 1*****N*-(2-bromopiridin-4-il)-2,5-dicloropiridin-3-sulfonamida**

- 5 A una solución de 2-bromopiridin-4-amina (75 g, 433 mmol) en piridina (750 ml) agitada en una atmósfera de nitrógeno a 0 °C se le añadió cloruro de 2,5-dicloropiridin-3-sulfonilo (128 g, 520 mmol) en partes. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después de este periodo de tiempo, la piridina se evaporó bajo presión reducida para obtener un residuo en bruto que se vertió en agua con hielo. El sólido resultante se recogió mediante filtración y se secó. El sólido se disolvió en EtOAc (2 l) y la capa orgánica se lavó con una solución de EDTA al 10 %
 10 (2 l). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (120 g) como un sólido de color marrón.
 CLEM (procedimiento G) R_t = 2,16 min, [M+H]⁺ = 381,9/383,9/385,9.

Intermedio 2***N*-(2-bromopiridin-4-il)-5-cloro-2-metoxipiridin-3-sulfonamida**

- 15 Se añadió una solución de metóxido de sodio (30 % p/p, 600 ml, 157 mmol) gota a gota a *N*-(2-bromopiridin-4-il)-2,5-dicloropiridin-3-sulfonamida sólida (60 g, 157 mmol) agitando en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó entonces a 80 °C durante 1 h, luego se enfrió a 0 °C y se inactivó con una solución de ácido cítrico al 20 % (2 l). El sólido resultante se recogió por filtración y se secó para dar el compuesto del título (50 g)
 20 como un sólido de color marrón.
 CLEM (procedimiento G) R_t = 2,31 min, [M+H]⁺ = 377,9/379,9.

Intermedio 3**1-(3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)encil)-4-isopropilpiperazina****25 Procedimiento A**

- A una solución de 4-bromo-3-fluorobenzaldehído (100 g, 493 mmol), 4,4,4',4',5,5,5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (150 g, 591 mmol) en 1,4-dioxano (1000 ml) se le añadió acetato de potasio (121 g, 1231 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 30 minutos y luego se le añadió un aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (20,11 g, 24,63 mmol). Se agitó la mezcla de reacción resultante a 100 °C durante 3 h. Se dejó enfriar la mezcla de
 30 reacción a temperatura ambiente, luego se filtró a través de celite y se lavó con MeOH/DCM al 10 % (2 l). Se concentró el filtrado bajo presión reducida para dar un residuo en bruto (140 g) como un líquido de color negro. Se agitó durante 30 min el compuesto en bruto anterior (140 g), sulfato de sodio (80 g, 560 mmol) y 1-isopropilpiperazina (0,042 l, 280 mmol) en DCM (1,5 l); luego se le añadió triacetoxiborohidruro de sodio (178 g, 840 mmol) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (3 l) y se inactivó con
 35 solución acuosa de NaHCO₃ (3 l). La capa orgánica se separó, se lavó con agua (2 l), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida para obtener un residuo en bruto (180 g) como un líquido de color marrón. El compuesto en bruto (180 g) se preadsorbió en Florisil (250 g, 100-200 de malla) y se purificó mediante cromatografía en columna de fase normal en Florisil (100-200 de malla, 2,5 kg), eluyendo con hexano inicialmente, luego MeOH al 5 % en DCM. Se combinaron las fracciones deseadas y se concentraron bajo presión reducida para
 40 dar el compuesto del título (150 g) como un líquido de color amarillo claro.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 7,56-7,61 (m, 1 H), 7,13 (d, $J = 7,7$ Hz, 1 H), 7,04 (d, $J = 10,3$ Hz, 1H), 3,46 (s, 2 H), 2,54-2,63 (m, 1 H), 2,29-2,46 (m, 8 H), 1,29 (s, 12 H), 0,94 (d, $J = 6,58$ Hz, 6 H).

Procedimiento B

5 Cargar 4-bromo-3-fluorobenzaldehído (150,0 g), 4,4,4',4',5,5,5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (205,7 g) y 1,4-dioxano (1,5 l) en un recipiente de reacción, cargar KOAc (181,6 g) en el recipiente de reacción, desgasificar el recipiente de reacción con N_2 tres veces y añadir Pd(dppf) Cl_2 (27,1 g) en el recipiente de reacción, ajustar el recipiente de reacción a 90-100 °C, agitar el recipiente de reacción a 90 °C-100 °C durante 2 horas. Comprobar la reacción con TLC hasta la desaparición del 4-bromo-3-fluorobenzaldehído (fase móvil: acetato de etilo al 10 % en n-heptano, $R_f = 0,6$). Enfriar la mezcla de reacción hasta 20 °C~25 °C; luego cambiar el disolvente a acetato de etilo (1,5 l), filtrar la mezcla a través de celite (150,0 g), lavar el filtrado con agua (300 ml \times 3), combinar la fase orgánica y concentrar bajo presión reducida para dar el compuesto del título (243,3 g) como un aceite de color negro. El producto en bruto se usó para la siguiente etapa directamente.

15 Cargar 3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzaldehído (243,3 g), 1-isopropilpiperazina (103,9 g) y DCM (2,4 l) en un recipiente de reacción, agitar la mezcla de reacción a 20 °C-30 °C durante 15-30 min, cargar $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (410,5 g) en el recipiente de reacción. Ajustar el recipiente de reacción a 20 °C-30 °C, agitar el recipiente de reacción a 20 °C-30 °C durante 2 horas. Cambiar el disolvente de reacción a acetato de etilo y lavar con una solución acuosa de NaHCO_3 al 5 %. Separar la fase orgánica y concentrar bajo presión reducida para dar el compuesto del título (210 g, hasta un 78 % para dos etapas) como un aceite de color marrón.

Procedimiento C

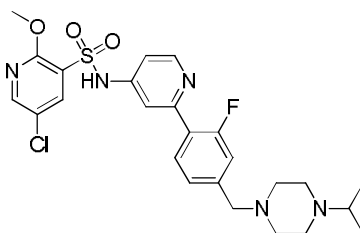
20 Se disolvió 4-bromo-3-fluorobenzaldehído (18,8 kg, 92,6 mol) en 2-metiltetrahidrofurano (86 kg) a aprox. 20 °C. Se añadieron acetato de potasio (23 kg) y 4,4,4',4',5,5,5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (28,5 kg) secuencialmente y se agitó la reacción durante 1 h a aprox. 25 °C. Se burbujéó nitrógeno a través de la mezcla durante 3 h a aprox. 25 °C antes de que se le añadiera [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II) (0,7 kg). Se burbujéó nitrógeno a través de la mezcla durante 3 h adicionales antes de que se agitara la mezcla durante 7 h a aprox. 80 °C.

25 Se redujo la temperatura a 25 °C y se le añadió agua (95 kg). Después de agitar durante 3 h, se desechó la capa acuosa. Se concentró la capa orgánica a 18,8-37,6 l bajo presión reducida al tiempo que se mantuvo la temperatura por debajo de 45 °C. Se le añadió 2-metiltetrahidrofurano (136 kg) en dos partes durante la etapa de concentración. Después de completar la etapa de concentración, se le añadió 2-metiltetrahidrofurano adicional (86 kg).

30 Se añadió 1-isopropilpiperazina (13,7 kg) a la mezcla durante 3 h a aprox. 25 °C antes de que se agitara la mezcla durante 1 h. Se le añadió triacetoxiborohidruro de sodio (50,8 kg) en partes y se agitó la mezcla de reacción durante 4,5 h a aprox. 28 °C. Se le añadió agua (61 kg) durante 5 h a aprox. 28 °C y se agitó la mezcla resultante durante 2 h. Se le añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio al 30 % hasta que el pH llegó a 7,0. Se desechó la capa acuosa, antes de que la capa orgánica se lavara con una solución acuosa de bicarbonato de sodio al 5 % y cloruro de sodio al 10 % (76 kg). Por último, se obtuvieron 151,8 kg de una solución del compuesto del título (31,1 kg) en 2-metiltetrahidrofurano en un rendimiento de hasta un 93 %.

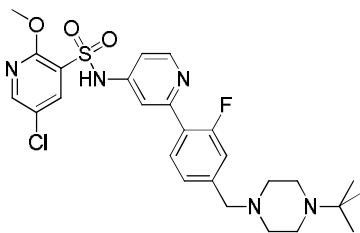
Intermedio 4

5-cloro-N-(2-(2-fluoro-4-((4-isopropilpiperazin-1-il)metil)fenil)piridin-4-il)-2-metoxipiridin-3-sulfonamida



40 Se desgasificó una mezcla de N-(2-bromopiridin-4-il)-5-cloro-2-metoxipiridin-3-sulfonamida (35 g, 92 mmol), 1-(3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)encil)-4-isopropilpiperazina (en crudo) (56,9 g, 157 mmol) y Na_2CO_3 (39,2 g, 370 mmol) en isopropanol (300 ml)/agua (150 ml) usando argón durante 20 min y luego se le añadió un aducto Pd Cl_2 (dppf)- CH_2Cl_2 (3,77 g, 4,62 mmol). Se volvió a desgasificar la mezcla de reacción durante 30 min en una atmósfera de argón y luego se agitó en una atmósfera de argón a 90 °C durante 3 h. Se filtró la mezcla de reacción a través de celite y se lavó el lecho de celite con MeOH al 10 % en DCM (2 \times 200 ml). Se concentró el filtrado bajo presión reducida para obtener un residuo en bruto que se acidificó a pH 1-2 con HCl 1 M (100 ml) y se lavó con EtOAc (2 \times 500 ml). Se agitó la mezcla durante 10 min y se separó la capa orgánica. Se ajustó la capa acuosa a pH 8-9 usando una solución de amoníaco al 25 % en agua y se extrajo el producto con MeOH al 10 % en DCM (2 \times 1000 ml). Se combinaron todos los extractos orgánicos, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtraron. Se concentró el filtrado bajo presión reducida para dar el compuesto del título (17,5 g) como un sólido de color blanco.

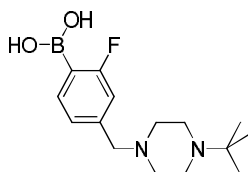
50 CLEM (procedimiento I) $R_t = 2,77$ min, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 534,3$.

Intermedio 5***N*-(2-(4-((4-*tert*-butil)piperazin-1-il)metil)-2-fluorofenil)piridin-4-il)-5-cloro-2-metoxipiridin-3-sulfonamida**

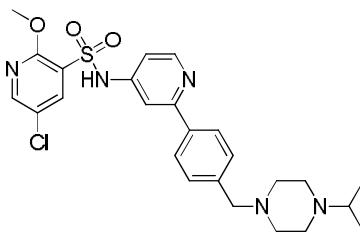
- 5 Se cargó un vial con *N*-(2-bromopiridin-4-il)-5-cloro-2-metoxipiridin-3-sulfonamida (2230 mg, 5,89 mmol), ácido (4-((4-*tert*-butil)piperazin-1-il)metil)-2-fluorofenil)borónico (2600 mg, 8,84 mmol), carbonato de sodio (2498 mg, 23,57 mmol) y PdCl₂(dppf) (431 mg, 0,589 mmol) en agua (15 ml) y EtOH (15 ml). Se selló el vial y la mezcla de reacción se calentó termalmente a reflujo durante 30 min. Se filtró la mezcla de reacción a través de celite y se lavó la almohadilla de celite con MeOH. El filtrado se concentró bajo presión reducida. Se disolvió el residuo en 4:1 de agua (con un modificador de bicarbonato de amonio ajustado a pH 10):MeOH (25 ml) y se eluyó en una columna de gel de sílice C18 de fase reversa usando un gradiente de MeCN al 5-55 % (que contenía NH₃ al 0,1 %) en agua (con un modificador de bicarbonato de amonio ajustado a pH 10). Se concentraron las fracciones deseadas bajo presión reducida para dar el compuesto del título (3060 mg) como un sólido de color amarillo amarronado.
- 10 CLEM (procedimiento B) R_t = 0,81 min, [M+H]⁺ = 548,1.

Intermedio 6

- 15 **Ácido (4-((4-*tert*-butil)piperazin-1-il)metil)-2-fluorofenil)borónico**



- 20 Se agitó ácido (2-fluoro-4-formilfenil)borónico (4996 mg, 29,8 mmol) y 1-(*tert*-butil)piperazina (4232 mg, 29,8 mmol) in DCM (70 ml) durante 30 min antes de la adición de triacetoxiborohidruro de sodio (7584 mg, 35,8 mmol). Se agitó la solución resultante durante 18 h. Se calentó la reacción a 40 °C y se agitó con tamices moleculares durante 1 h. Se le añadió triacetoxiborohidruro de sodio (7584 mg, 35,8 mmol) y se agitó la mezcla durante 21 h adicionales. Luego se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida y se eluyó en una columna de gel de sílice C18 de fase reversa usando un gradiente de MeCN al 0-20 % (que contenía NH₃ al 0,1 %) en agua (con un modificador de bicarbonato de amonio ajustado a pH 10). Se concentraron las fracciones deseadas bajo presión reducida para dar el compuesto del título (5243 mg) como un sólido de color amarillo.
- 25 CLEM (procedimiento B) R_t = 0,64 min, [M+H]⁺ = 295,4.

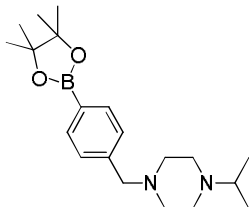
Intermedio 7**5-cloro-*N*-(2-(4-((4-isopropil)piperazin-1-il)metil)fenil)piridin-4-il)-2-metoxipiridin-3-sulfonamida**

- 30 Se añadieron *N*-(2-bromopiridin-4-il)-5-cloro-2-metoxipiridin-3-sulfonamida (390 mg, 1,030 mmol), 1-isopropil-4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)piperazina (709 mg, 2,060 mmol) y el complejo de cloruro de 2'-(dimetilamino)-2-bifenil-paladio(II)-dinorbornilfosfina (57,7 mg, 0,103 mmol) y fosfato de tripotasio (656 mg, 3,09 mmol) a un vial de microondas y se disolvieron en EtOH (7 ml) y agua (3 ml). Se selló el recipiente de reacción y se calentó en un sistema Biotage Initiator a 130 °C durante 10 min. La mezcla de reacción se filtró a través de celite, se lavó con MeOH y se concentró a vacío. Los residuos se disolvieron en 1:1 de MeOH:DMSO y se purificaron mediante HPLC preparativa automática dirigida a masas (procedimiento C). Se evaporó el disolvente a vacío y el producto se secó adicionalmente en una corriente de nitrógeno en un aparato de soplado Radleys para dar el compuesto del título (255 mg).
- 35

CLEM (procedimiento B) $R_t = 0,77$ min, $[M+H]^+ = 516,5$.

Intermedio 8

1-isopropil-4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)encil)piperazina

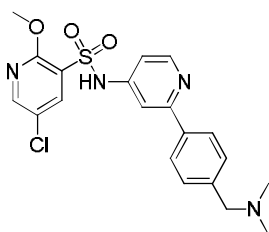


5 A una suspensión de 2-(4-(bromometil)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (2 g, 6,73 mmol) y carbonato de potasio (1,210 g, 8,75 mmol) en DMF (20 ml) agitada a temperatura ambiente se le añadió 1-isopropilpiperazina (1,349 ml, 9,43 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C. Después de 1 h, la reacción se enfrió y se concentró a vacío. La mezcla de reacción se disolvió en EtOAc (100 ml), se lavó con agua (100 ml), se separó la fase orgánica y se reextrajo la fase acuosa con EtOAc (2 × 100 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron usando una frita hidrófoba y se evaporaron a vacío para dar el compuesto del título (2525 g) como un aceite de color naranja/marrón.

CLEM (procedimiento A) $R_t = 0,62$ min, $[M+H]^+ = 345,2$.

Intermedio 9

5-cloro-N-(2-(4-((dimetilamino)metil)fenil)piridin-4-il)-2-metoxipiridin-3-sulfonamida

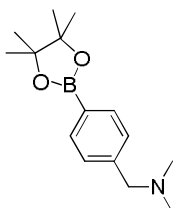


15 Se añadieron *N*-(2-bromopiridin-4-il)-5-cloro-2-metoxipiridin-3-sulfonamida (665 mg, 1,229 mmol), *N,N*-dimetil-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)encil)metanamina (642 mg, 2,459 mmol), fosfato de tripotasio (783 mg, 3,29 mmol) y el complejo de cloruro de 2'-(dimetilamino)-2-bifenil-paladio(II)-dinorbornilfosfina (34,5 mg, 0,061 mmol) a un vial de microondas y se disolvieron en EtOH (7 ml) y agua (3 ml). Se selló el recipiente de reacción y se calentó en un sistema Biotage Initiator a 130 °C durante 30 min. Se enfrió la reacción y la mezcla de reacción se filtró a través de celite, se lavó con MeOH y se concentró a vacío. El residuo se disolvió en 1:1 de MeOH:DMSO y se purificó mediante HPLC preparativa automática dirigida a masas (procedimiento C). Se evaporó el disolvente a vacío y el producto se secó adicionalmente en una corriente de nitrógeno en el aparato de soplado Radleys para dar el compuesto del título (104 mg).

25 CLEM (procedimiento B) $R_t = 0,73$ min, $[M+H]^+ = 433,4$.

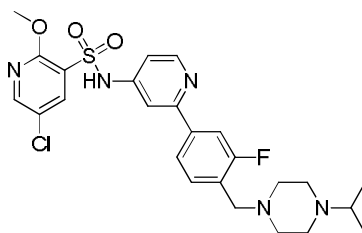
Intermedio 10

***N,N*-dimetil-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)encil)metanamina**

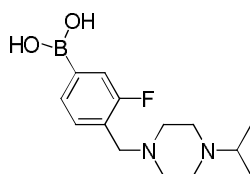


30 Se agitaron juntos clorhidrato de dimetilamina (11,83 g, 145 mmol) y carbonato de potasio (27,9 g, 202 mmol) en acetona (250 ml) a temperatura ambiente durante 10 min. Se añadió gota a gota una solución de 2-(4-(bromometil)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (5 g, 16,84 mmol) en acetona (50 ml) a la mezcla de reacción durante 20 min y se dejó que la mezcla de reacción se agitara durante 66 h a temperatura ambiente. El disolvente se retiró a vacío y el residuo se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (5 × 150 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron usando una frita hidrófoba y el disolvente se retiró a vacío para dar el compuesto del título (2,89 g).

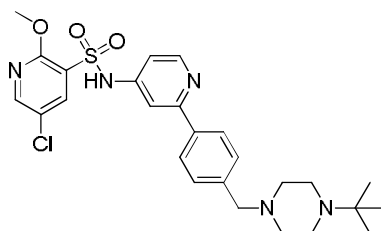
35 CLEM (procedimiento B) $R_t = 1,25$ min, $[M+H]^+ = 262,5$.

Intermedio 11**5-cloro-N-(2-(3-fluoro-4-((4-isopropilpiperazin-1-il)metil)fenil)piridin-4-il)-2-metoxipiridin-3-sulfonamida**

5 Se cargó un vial con *N*-(2-bromopiridin-4-il)-5-cloro-2-metoxipiridin-3-sulfonamida (0,98 g, 2,59 mmol), ácido (3-fluoro-4-((4-isopropilpiperazin-1-il)metil)fenil)borónico (2,33 g, 4,16 mmol), fosfato de tripotasio (1,06 g, 4,99 mmol) y XPhos paladacilo (0,19 g, 0,257 mmol) en 4:1 de EtOH:agua (12,5 ml). El recipiente de reacción se selló y se calentó termalmente a 130 °C durante la noche. Se detuvo la reacción y la mezcla de reacción se filtró a través de celite, se lavó con MeOH (60 ml) y el disolvente se retiró a vacío. Se cargó el residuo en DMSO y se purificó mediante cromatografía de columna (C18) de fase reversa, eluyendo con un gradiente de MeCN al 0-40 % (que contenía NH₃ al 0,1 %) en agua (con un modificador de bicarbonato de amonio ajustado a pH 10). Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron a vacío para dar el compuesto del título (598 mg) como un sólido blanquecino. CLEM (procedimiento A) R_t = 0,59 min, [M+H]⁺ = 534,4.

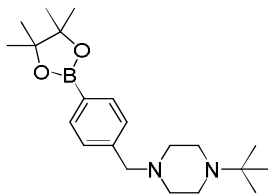
Intermedio 12**Ácido (3-fluoro-4-((4-isopropilpiperazin-1-il)metil)fenil)borónico**

15 A una suspensión de ácido 3-fluoro-4-formilfenil)borónico (1,05 g, 6,25 mmol) en DCM (20 ml) se le añadió 1-isopropilpiperazina (0,92 ml, 6,43 mmol) y la solución resultante se dejó en agitación durante 1 h, momento en el que se le añadió triacetoxiborohidruro de sodio (2,01 g, 9,48 mmol) en partes durante 5 min. Se dejó la mezcla en agitación durante 4 h, luego se concentró a vacío para dar el producto del título (3,91 g) como una goma de color amarillo. CLEM (procedimiento B) R_t = 0,66 min, [M+H]⁺ = 281,4.

Intermedio 13**N-(2-(4-((4-(*terc*-butil)piperazin-1-il)metil)fenil)piridin-4-il)-5-cloro-2-metoxipiridin-3-sulfonamida**

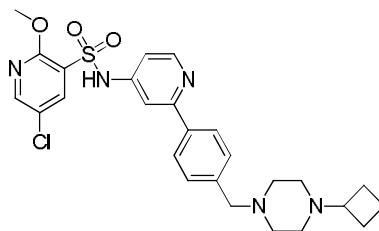
25 Se cargó un vial de microondas con *N*-(2-bromopiridin-4-il)-5-cloro-2-metoxipiridin-3-sulfonamida (340 mg, 0,898 mmol), 1-(*terc*-butil)-4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)encil)piperazina (482 mg, 1,345 mmol), PdCl₂(dppf) (66 mg, 0,090 mmol), Na₂CO₃ (295 mg, 2,78 mmol), 1,4-dioxano (4 ml) y agua (1 ml). Se selló el vial y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 30 min en el sistema de microondas Biotage. Se filtró la mezcla de reacción a través de celite y se lavó la almohadilla de celite con MeOH. El filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en 1:4 de DCM:MeOH (~5 ml) y se cargó en un cartucho, que se secó a alto vacío durante 1 h. Luego se cargó el cartucho en un cartucho de sílice de fase reversa de C18 y se eluyó con un gradiente de MeCN al 15-55 % (que contenía NH₃ al 0,1 %) en agua (con un modificador de bicarbonato de amonio ajustado a pH 10). Las fracciones recogidas se concentraron bajo presión reducida para dar el compuesto del título (360 mg) como un sólido de color marrón. CLEM (procedimiento B) R_t = 0,80 min, [M+H]⁺ = 530,3.

Intermedio 14

1-(*terc*-butil)-4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)encil)piperazina

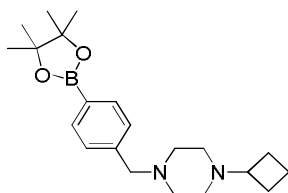
Se trató gota a gota una mezcla de 2-(4-(bromometil)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (0,5 g, 1,684 mmol) y carbonato de sodio (0,232 g, 2,189 mmol) en acetona (4 ml) con una solución de (*terc*-butil)piperazina (0,239 g, 1,684 mmol) en acetona (1 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante 24 h. Se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida y se repartió 2:1 entre una solución saturada de NaCl: agua (30 ml) y EtOAc (50 ml). Se separó la capa orgánica y se extrajo de forma adicional la capa acuosa con EtOAc (50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron usando una frita hidrófoba y se concentraron bajo presión reducida para dar el compuesto del título (482 mg) como un aceite de color amarillo pálido que se solidificó durante la noche.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 7,62 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,29 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 3,44 (s, 2H), 2,49 (s a, 4H), 2,34 (s a, 4H), 1,27-1,30 (m, 12H), 0,98 (s, 9H).

Intermedio 15**5-cloro-N-(2-(4-((4-ciclobutilpiperazin-1-il)metil)fenil)piridin-4-il)-2-metoxipiridin-3-sulfonamida**

Se cargó un vial de microondas con *N*-(2-bromopiridin-4-il)-5-cloro-2-metoxipiridin-3-sulfonamida (267 mg, 0,705 mmol), 1-ciclobutil-4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)encil)piperazina (377 mg, 1,058 mmol), PdCl₂(dppf) (52 mg, 0,071 mmol), Na₂CO₃ (233 mg, 2,198 mmol), 1,4-dioxano (4 ml) y agua (1 ml). Se selló el vial y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 30 min en el sistema de microondas Biotage. Se filtró la mezcla de reacción a través de celite y se lavó la almohadilla de celite con MeOH. El filtrado se concentró bajo presión reducida y el residuo se disolvió en 1:4 de DCM:MeOH (~5 ml) y se cargó en un cartucho, que se secó a alto vacío durante 1 h. Luego se cargó el cartucho en un cartucho de sílice de fase reversa de C18 y se eluyó con un gradiente de MeCN al 15-55 % (que contenía NH₃ al 0,1 %) en agua (con un modificador de bicarbonato de amonio ajustado a pH 10). Las fracciones recogidas se concentraron bajo presión reducida para dar el compuesto del título (207 mg) como un sólido de color marrón.

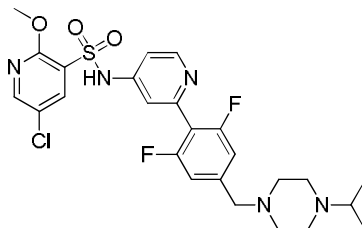
CLEM (procedimiento B) $R_t = 0,83$ min, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 528,3$.

Intermedio 16**1-ciclobutil-4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)encil)piperazina**

Se trató gota a gota una mezcla de 2-(4-(bromometil)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (0,5 g, 1,684 mmol) y carbonato de sodio (0,589 g, 5,56 mmol) en acetona (4 ml) con una solución de dihidrocloruro de 1-ciclobutilpiperazina (0,359 g, 1,684 mmol) en acetona (1 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante 2 h. Se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida y se repartió 2:1 entre una solución saturada de NaCl: agua (50 ml) y EtOAc (60 ml). La capa acuosa se extrajo de forma adicional con EtOAc (50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron usando una frita hidrófoba y se concentraron bajo presión reducida para dar el compuesto del título (377 mg) como un sólido blanquecino.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 7,62 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,29 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 3,46 (s, 2H), 2,61-2,73 (m, 1H), 2,11-2,45 (m, 8H), 1,87-1,97 (m, 2H), 1,67-1,81 (m, 2H), 1,56-1,66 (m, 2H), 1,28 (s, 12H).

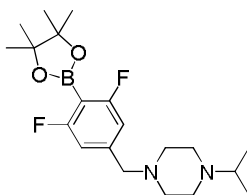
Intermedio 17

5-cloro-N-(2-(2,6-difluoro-4-((4-isopropilpiperazin-1-il)metil)fenil)piridin-4-il)-2-metoxipiridin-3-sulfonamida

Se cargó un vial de microondas con *N*-(2-bromopiridin-4-il)-5-cloro-2-metoxipiridin-3-sulfonamida (200 mg, 0,528 mmol), 1-(3,5-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)encil)-4-isopropilpiperazina (300 mg, 0,789 mmol), PdCl₂(dppf) (40 mg, 0,055 mmol), Na₂CO₃ (192 mg, 1,812 mmol), 1,4-dioxano (4 ml) y agua (1 ml). Se selló el vial y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 30 min en un sistema de microondas Biotage. Se le añadió otra parte de PdCl₂(dppf) (40 mg, 0,055 mmol), se selló el vial y la mezcla de reacción se calentó a 130 °C durante 45 min en un sistema de microondas Biotage. Se añadieron partes adicionales de PdCl₂(dppf) (40 mg, 0,055 mmol) y 1-(3,5-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)encil)-4-isopropilpiperazina (200 mg), se selló el vial y la mezcla de reacción se calentó a 150 °C durante 2 h en un sistema de microondas Biotage. Se filtró la mezcla de reacción a través de celite y se lavó con MeOH. El filtrado se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice de fase reversa de C19, eluyendo con un gradiente de MeCN al 5-85 % (que contenía ácido fórmico al 0,1 %) en agua (que contenía ácido fórmico al 0,1 %). Se concentraron las fracciones deseadas bajo presión reducida para dar el producto en bruto (37 mg, probablemente una forma de ácido fórmico) como un cristal de color amarillo.

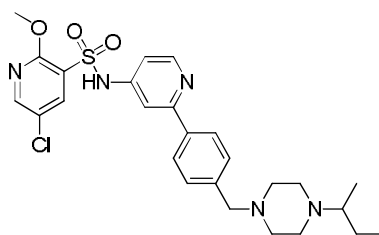
Se repitió la reacción para obtener más material: se cargó un vial de microondas con *N*-(2-bromopiridin-4-il)-5-cloro-2-metoxipiridin-3-sulfonamida (200 mg, 0,528 mmol), 1-(3,5-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)encil)-4-isopropilpiperazina (300 mg, 0,789 mmol), PdCl₂(dppf) (40 mg, 0,055 mmol), Na₂CO₃ (192 mg, 1,812 mmol), 1,4-dioxano (4 ml) y agua (1 ml). Se selló el vial y la mezcla de reacción se calentó a 150 °C durante 120 min en un sistema de microondas Biotage. Se filtró la mezcla de reacción a través de celite y se lavó con MeOH. El filtrado se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice de fase reversa de C18, eluyendo con un gradiente de MeCN al 5-85 % (que contenía ácido fórmico al 0,1 %) en agua (que contenía ácido fórmico al 0,1 %). Se concentraron las fracciones deseadas bajo presión reducida para dar el producto en bruto (54 mg, probablemente una sal de ácido fórmico).

Los productos en bruto combinados se purificaron mediante cromatografía en gel de sílice de fase reversa de C18, eluyendo con un gradiente de MeCN al 5-85 % (que contenía NH₃ al 0,1 %) en agua (con un modificador de bicarbonato de amonio ajustado a pH 10) para dar, después de la concentración de las fracciones deseadas bajo presión reducida, el compuesto del título (75 mg) como un sólido blanquecino. CLEM (procedimiento A) R_t = 0,63 min, [M+H]⁺ = 552,4.

Intermedio 18**1-(3,5-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)encil)-4-isopropilpiperazina**

Se agitó 3,5-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzaldehído (1 g, 3,73 mmol) y 1-isopropilpiperazina (0,534 ml, 3,73 mmol) en DCM (20 ml) y ácido acético (0,200 ml) durante 10 min a temperatura ambiente. Se le añadió triacetoxiborohidruro de sodio (1,186 g, 5,60 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 72 h a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. El disolvente se retiró a vacío y el residuo se diluyó con agua y se basificó a pH 14 usando una solución de NaOH 2 M. La fase acuosa se extrajo con DCM (3 × 30 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron usando una frita hidrófoba y el disolvente se retiró a vacío. Se intentó triturar el residuo con DCM (30 ml), no se formó precipitado. El disolvente se retiró a vacío para dar el compuesto del título (1,220 g) como un aceite de color amarillo claro. NMR de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 6,86 (d, *J* = 8,3 Hz, 2 H), 3,46 (s, 2 H), 2,61-2,71 (m, 1 H), 2,41-2,60 (m, 8 H), 1,38 (s, 12 H), 1,05 (d, *J* = 6,6 Hz, 6 H).

Intermedio 19***N*-(2-(4-((sec-butil)piperazin-1-il)metil)fenil)piridin-4-il)-5-cloro-2-metoxipiridin-3-sulfonamida**

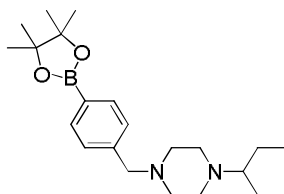


Se añadieron 1-(*sec*-butil)-4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)encil)piperazina (885 mg, 2,469 mmol), *N*-(2-bromopiridin-4-il)-5-cloro-2-metoxipiridin-3-sulfonamida (850 mg, 2,245 mmol), Xphos paladaciclo (166 mg, 0,224 mmol) y carbonato de sodio (952 mg, 8,98 mmol) a un vial de microondas, seguido de EtOH (6 ml) y agua (2 ml). Se selló el vial y se calentó a 100 °C durante 30 min en un aparato de microondas. La mezcla de reacción se concentró entonces a vacío y se repartió entre EtOAc (200 ml e hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado (200 ml), se separó la fase acuosa y se extrajo con EtOAc adicional (200 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se pasaron luego a través de una frita hidrófoba y se concentraron a vacío para proporcionar una goma naranja. El residuo (disuelto en DMSO (~3 ml)) se purificó mediante cromatografía en gel sílice de fase reversa de C18, eluyendo con un gradiente de MeCH al 5-45 % (que contenía NH₃ al 0,1 %) en agua (con un modificador de bicarbonato de amonio ajustado a pH 10) para dar, después de la concentración de las fracciones deseadas bajo presión reducida, el compuesto del título (591 mg).

CLEM (procedimiento B) R_t = 0,90 min, [M+H]⁺ = 530,4.

Intermedio 20

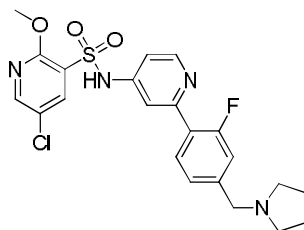
15 **1-(*sec*-butil)-4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)encil)piperazina**



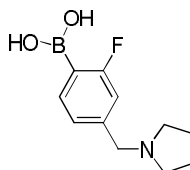
Se disolvió 1-(*sec*-butil)piperazina (disponible de Fluorochem, 620 µl, 4,20 mmol) en acetona (20 ml), carbonato de potasio (1,117 g, 8,08 mmol), y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 10 min. Se le añadió gota a gota 2-(4-(bromometil)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (1,2 g, 4,04 mmol) en acetona (20 ml) y se continuó con agitación de la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 90 min adicionales. Después, la mezcla de reacción se concentró a vacío y se repartió entre EtOAc (100 ml) y NaCl acuoso (100 ml), se separó la fase acuosa y se extrajo con EtOAc adicional (100 ml), los extractos orgánicos combinados se secaron usando una frita hidrófoba y se concentraron a vacío para dar el compuesto del título (1,715 g, usado en bruto en la siguiente reacción). CLEM (procedimiento B) R_t = 1,49 min, [M+H]⁺ = 359,3, 65 % a/a, y R_t = 0,82 min, [M+H]⁺ = 277,1, 32 % a/a, correspondiente al ácido borónico original (que se cree que se forma en la CLEM por hidrólisis).

Intermedio 21

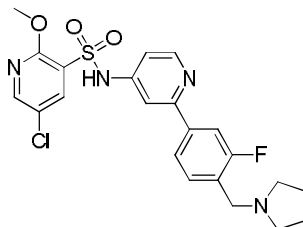
30 **5-cloro-*N*-(2-(2-fluoro-4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil)piridin-4-il)-2-metoxipiridin-3-sulfonamida**



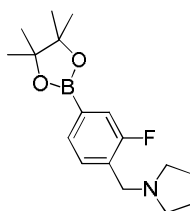
Se añadieron *N*-(2-bromopiridin-4-il)-5-cloro-2-metoxipiridin-3-sulfonamida (153 mg, 0,404 mmol), ácido (2-fluoro-4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil)borónico (117 mg, 0,525 mmol), carbonato de sodio (168 mg, 1,585 mmol) y XPhos paladaciclo (30 mg, 0,041 mmol) a un vial de microondas, seguido de EtOH (3 ml) y agua (1 ml). Se selló el vial y se calentó en un microondas Biotage a 100 °C durante 30 min. Se añadieron partes adicionales de ácido (2-fluoro-4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil)borónico (117 mg, 0,525 mmol) y Xphos paladaciclo (30 mg, 0,041 mmol) y se calentó la mezcla de reacción a 100 °C durante 45 min. La mezcla de reacción se concentró a vacío y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice de fase reversa de C18, eluyendo con un gradiente de MeCN al 20-40 % (que contenía NH₃ al 0,1 %) en agua (con un modificador de bicarbonato de amonio ajustado a pH 10). Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron a vacío para dar el compuesto del título (102 mg) como una goma incolora. CLEM (procedimiento A) R_t = 0,55 min, [M+H]⁺ = 477,3.

Intermedio 22**Ácido (2-fluoro-4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil)borónico**

- 5 A una suspensión de ácido (2-fluoro-4-formilfenil)borónico (3,3 g, 19,65 mmol) en DCM (50 ml) se le añadió a temperatura ambiente pirrolidina (1,640 ml, 19,65 mmol). Se le añadió luego triacetoxiborohidruro de sodio (5,00 g, 23,58 mmol) y se agitó la mezcla durante 18 h. El producto en bruto se filtró en una pequeña almohadilla de sílice, eluyendo con DCM-MeOH (85:1). El filtrado se evaporó a sequedad para dar el compuesto del título (1,1 g) como un aceite de color amarillo.
CLEM (procedimiento C) $R_t = 1,04$ min, $[M+H]^+ = 224,2$.

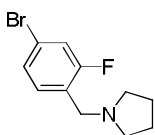
10 **Intermedio 23****5-cloro-N-(2-(3-fluoro-4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil)piridin-4-il)-2-metoxipiridin-3-sulfonamida**

- 15 Se añadieron 1-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)encil)pirrolidina (184 mg, 0,602 mmol), N-(2-bromopiridin-4-il)-5-cloro-2-metoxipiridin-3-sulfonamida (152 mg, 0,401 mmol), carbonato de sodio (172 mg, 1,623 mmol) y PdCl₂(dppf) (42 mg, 0,051 mmol) a un vial de microondas, seguido de dioxano (4 ml) y agua (1 ml). Se selló el vial y se calentó en un microondas Biotage a 100 °C durante 30 min. Se le añadió otra parte de N-(2-bromopiridin-4-il)-5-cloro-2-metoxipiridin-3-sulfonamida (60 mg, 0,158 mmol) y se selló el vial y se calentó en un microondas Biotage a 100 °C durante 15 min. La mezcla de reacción se concentró a vacío y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice de fase reversa de C18, eluyendo con un gradiente de MeCN al 20-40 % (que contenía NH₃ al 0,1 %) en agua (con un modificador de bicarbonato de amonio ajustado a pH 10). Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron a vacío para dar el compuesto del título (84 mg) como una goma incolora.
20 CLEM (procedimiento A) $R_t = 0,58$ min, $[M+H]^+ = 477,3$.

Intermedio 24**1-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)encil)pirrolidina**

- 25 Se sellaron 1-(4-bromo-2-fluorobencil)pirrolidina (3,4 g, 13,17 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (3,68 g, 14,49 mmol), acetato de potasio (2,6 g, 26,5 mmol) y PdCl₂(dppf) (0,080 g, 0,109 mmol) en un vial de microondas. Se le añadió 1,4-dioxano (20 ml) y la mezcla de reacción se evacuó y purgó 5 veces con nitrógeno. Se calentó la mezcla de reacción a 100 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 6 h. Se dejó que la mezcla de reacción alcanzase la temperatura ambiente. Se le añadió agua y se extrajo el producto con DCM (3 × 100 ml). Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó a sequedad. Se purificó el producto por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de MeOH al 0-5 % en DCM. Las fracciones apropiadas se combinaron y concentraron a vacío. La trituración del residuo en pentano dio el compuesto del título (800 mg) como polvo en crema.
30 CLEM (procedimiento D) $R_t = 1,64$ min, $[M+H]^+ = 306,3$.

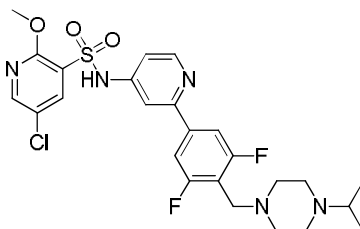
35 **Intermedio 25****1-(4-bromo-2-fluorobencil)pirrolidina**



5 Se mezclaron pirrolidina (1,4 g, 19,68 mmol) y carbonato de potasio (5,16 g, 37,3 mmol) en acetona (180 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 15 min. Se le añadió gota a gota una solución de 4-bromo-1-(bromometil)-2-fluorobenceno (4 g, 14,93 mmol) en acetona (25 ml) durante 20 min. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h. Se retiró el disolvente a vacío, se vertió en agua (300 ml) y se extrajo el producto en DCM (2 × 20 ml). Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se separó por filtración y se evaporó a sequedad. Se purificó el producto por cromatografía en gel sílice eluyendo con un gradiente de MeOH al 0-5 % en DCM. Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron a vacío para dar el compuesto del título (3,4 g) como un aceite de color amarillo. CLEM (procedimiento D) Rt = 0,96 min, [M+H]⁺ = 258,0/260,0.

10 **Intermedio 26**

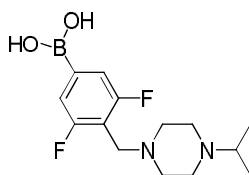
5-cloro-N-(2-(3,5-difluoro-4-((4-isopropilpiperazin-1-il)metil)fenil)piridin-4-il)-2-metoxipiridin-3-sulfonamida



15 Se añadieron N-(2-bromopiridin-4-il)-5-cloro-2-metoxipiridin-3-sulfonamida (150 mg, 0,396 mmol), ácido (3,5-difluoro-4-((4-isopropilpiperazin-1-il)metil)fenil)borónico (154 mg, 0,515 mmol), carbonato de sodio (168 mg, 1,585 mmol) y XPhos paladaciclo (29 mg, 0,039 mmol) a un vial de microondas, seguido de EtOH (3 ml) y agua (1 ml). Se selló el vial y se calentó en un microondas Biotage a 100 °C durante 30 min. Se añadieron partes adicionales de ácido (3,5-difluoro-4-((4-isopropilpiperazin-1-il)metil)fenil)borónico (154 mg, 0,515 mmol), Xphos paladaciclo (29 mg, 0,039 mmol) y EtOH (3 ml). Se selló el vial y se calentó en un microondas Biotage a 100 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró a vacío y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice de fase reversa de C18, eluyendo con un gradiente de MeCN al 20-40 % (que contenía NH₃ al 0,1 %) en agua (con un modificador de bicarbonato de amonio ajustado a pH 10). Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron a vacío para dar el compuesto del título (102 mg) como un sólido de color blanco. CLEM (procedimiento A) Rt = 0,66 min, [M+H]⁺ = 552,5.

Intermedio 27

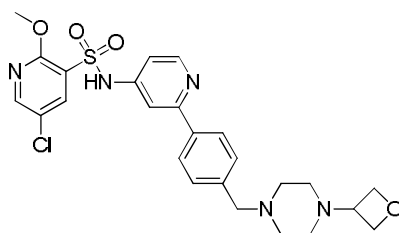
25 Ácido (3,5-difluoro-4-((4-isopropilpiperazin-1-il)metil)fenil)borónico



30 A una suspensión de ácido (3,5-difluoro-4-formilfenil)borónico (3 g, 16,14 mmol) en DCM (50 ml) se le añadió a temperatura ambiente 1-isopropilpiperazina (2,069 g, 16,14 mmol). Se le añadió luego triacetoxiborohidruro de sodio (4,10 g, 19,36 mmol) y se agitó la mezcla durante 18 h. La mezcla de reacción se filtró en una pequeña almohadilla de sílice, eluyendo con DCM-MeOH (85:15). El disolvente se evaporó a sequedad para dar el compuesto del título (1,4 g) como un aceite de color amarillo. CLEM (procedimiento E) Rt = 1,35 min, [M+H]⁺ = 299,1.

Intermedio 28

5-cloro-2-metoxi-N-(2-(4-((4-oxetan-3-il)piperazin-1-il)metil)fenil)piridin-4-il)piridin-3-sulfonamida

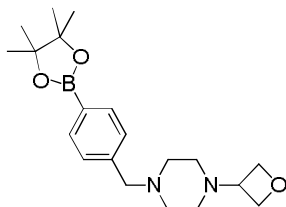


Se cargó un vial de microondas con *N*-(2-bromopiridin-4-il)-5-cloro-2-metoxipiridin-3-sulfonamida (98 mg, 0,259 mmol), 1-(oxetan-3-il)-4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)piperazina (138 mg, 0,385 mmol), PdCl₂(dppf) (20 mg, 0,027 mmol) y carbonato de sodio (119 mg, 1,123 mmol) en 4:1 de 1,4-dioxano:agua (1,25 ml). Se selló el recipiente de reacción y se calentó en un microondas Biotage Initiator a 130 °C durante 30 min. Después de enfriar, se filtró la mezcla de reacción a través de celite, se lavó el sólido con MeOH (40 ml) y el filtrado se concentró a vacío. El residuo se disolvió en 1:1 de MeOH:DMSO (2 × 1 ml) y se purificó mediante HPLC preparativa automática dirigida a masas (procedimiento A). El disolvente se evaporó a vacío para dar el compuesto del título (89 mg) como un sólido de color blanco.

CLEM (procedimiento A) R_t = 0,52 min, [M+H]⁺ = 530,4.

Intermedio 29

1-(oxetan-3-il)-4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)piperazina

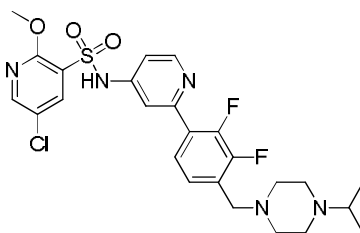


A una solución agitada de 1-(oxetan-3-il)piperazina (152 mg, 1,069 mmol) en acetona (5 ml) se le añadió carbonato de potasio (265 mg, 1,917 mmol) y se dejó la mezcla durante 15 min, momento en el que se le añadió (bromometil)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (200 mg, 0,673 mmol). Después de 2 h, se detuvo la reacción, se retiró el disolvente a vacío, se redisolvió la mezcla en EtOAc (20 ml), se repartió con agua (20 ml) y se basificó a pH 9 con hidrogenocarbonato de sodio acuoso. Se aisló la capa orgánica, se reextrajo la fase acuosa con EtOAc (20 ml), se combinaron los productos orgánicos, se filtraron usando una frita hidrófoba y el disolvente se retiró a vacío para dar el compuesto del título (219 mg) como un sólido de color blanco.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 7,62 (d, J = 8,0 Hz, 2 H), 7,30 (d, J = 8,0 Hz, 2 H), 4,50 (t, J = 6,3 Hz, 2 H), 4,40 (t, J = 6,3 Hz, 2 H), 3,48 (s, 2 H), 3,34-3,42 (m, 1 H), 2,16-2,45 (m, 8 H), 1,29 (s, 12 H).

Intermedio 30

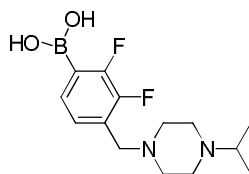
5-cloro-*N*-(2-(2,3-difluoro-4-((4-isopropilpiperazin-1-il)metil)fenil)piridin-4-il)-2-metoxipiridin-3-sulfonamida



Se añadieron ácido (2,3-difluoro-4-((4-isopropilpiperazin-1-il)metil)fenil)borónico (409 mg, 1,372 mmol), *N*-(2-bromopiridin-4-il)-5-cloro-2-metoxipiridin-3-sulfonamida (525 mg, 1,387 mmol), carbonato de sodio (419 mg, 3,95 mmol) y Xphos paladacilo (101 mg, 0,137 mmol) a un vial de microondas, seguido de EtOH (3 ml) y agua (1 ml). Se selló el vial y se calentó en un microondas a 100 °C durante 1 h. Se le añadió MeOH (20 ml) y la solución se filtró a través de celite seguido de elución con MeOH (20 ml). El disolvente se evaporó a vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice de fase reversa de C18, eluyendo con un gradiente de MeCN al 20-55 % (que contenía NH₃ al 0,1 %) en agua (con un modificador de bicarbonato de amonio ajustado a pH 10). Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron a vacío para dar el compuesto del título (359 mg) como una goma de color amarillo pálido.

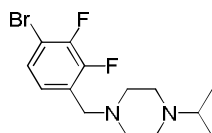
CLEM (procedimiento B) R_t = 0,81 min, [M+H]⁺ = 552,5.

Intermedio 31

Ácido (2,3-difluoro-4-((4-isopropilpiperazin-1-il)metil)fenil)borónico

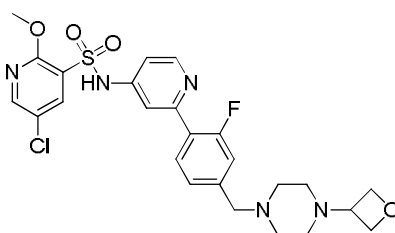
Se añadieron a un vial de microondas 1-(4-bromo-2,3-difluorobencil)-4-isopropilpiperazina (804 mg, 2,413 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (735 mg, 2,90 mmol), acetato de potasio (592 mg, 6,03 mmol), PdCl₂(dppf) (88 mg, 0,121 mmol) y 1,4-dioxano (4 ml). Se selló el vial y se calentó en un instrumento microondas a 100 °C durante 3 h. Se le añadió MeOH (10 ml) y la mezcla de reacción se filtró a través de celite y se lavó con MeOH (30 ml). El disolvente se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice de fase reversa de C18, eluyendo con un gradiente de MeCN al 5-60% (que contenía NH₃ al 0,1 %) en agua (con un modificador de bicarbonato de amonio ajustado a pH 10). Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron a vacío para dar el compuesto del título (409 mg) como un aceite de color amarillo.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) incluye δ (ppm) 7,38-7,48 (m, 1 H), 7,10-7,21 (m, 1 H), 3,64 (t, J = 1,7 Hz, 2 H), 2,63-2,71 (m, 1 H), 2,56 (s a, 8 H), 1,06 (dd, J = 1,1, 6,5 Hz, 6 H).

Intermedio 32**1-(4-bromo-2,3-difluorobencil)-4-isopropilpiperazina**

Se disolvieron 1-isopropilpiperazina (0,65 ml, 4,54 mmol) y 4-bromo-2,3-difluorobenzaldehído (1 g, 4,52 mmol) en DCM (10 ml) y se agitaron en aire a temperatura ambiente durante 15 min. Se le añadió triacetoxiborohidruro de sodio (1,439 g, 6,79 mmol) y se agitó la mezcla durante 2 h. Se dejó reposar la mezcla de reacción durante el fin de semana. Luego se le añadió hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado (20 ml) y la fase acuosa se separó y se extrajo con DCM (3 × 20 ml). Las soluciones orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice de fase reversa de C18, eluyendo con un gradiente de MeCN al 40-95% (que contenía NH₃ al 0,1 %) en agua (con un modificador de bicarbonato de amonio ajustado a pH 10). Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron a vacío para dar el compuesto del título (804 mg) como un aceite de color amarillo pálido.

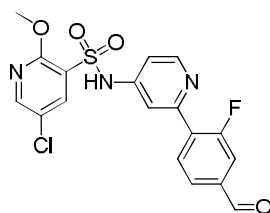
CLEM (procedimiento A) R_t = 0,59 min, [M+H]⁺ = 333,3/335,3.

Intermedio 33**5-cloro-N-(2-(2-fluoro-4-((4-oxetan-3-il)piperazin-1-il)metil)fenil)piridin-4-il)-2-metoxipiridin-3-sulfonamida**

A una solución agitada de 5-cloro-N-(2-(2-fluoro-4-formilfenil)piridin-4-il)-2-metoxipiridin-3-sulfonamida (102 mg, 0,242 mmol) en DCM (3 ml) se le añadió 1-(oxetan-3-il)piperazina (42 mg, 0,295 mmol) en DCM (2 ml) y 3 gotas de ácido acético. La reacción se dejó en agitación durante 1 h, cuando se le añadió triacetoxiborohidruro de sodio (84 mg, 0,396 mmol) en una parte. Después de 4 h, el disolvente se retiró a vacío y el residuo se disolvió en 1:1 de MeOH:DMSO (2 × 1 ml) y se purificó mediante HPLC preparativa automática dirigida a masas (procedimiento A). Se secó el disolvente en una corriente de nitrógeno en el aparato de soplado Radleys para dar el compuesto del título (68 mg) como un sólido de color blanco.

CLEM (procedimiento A) R_t = 0,54 min, [M+H]⁺ = 548,4.

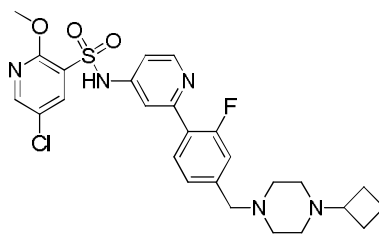
Intermedio 34**5-cloro-N-(2-(2-fluoro-4-formilfenil)piridin-4-il)-2-metoxipiridin-3-sulfonamida**



Se equipó un vial de microondas con *N*-(2-bromopiridin-4-il)-5-cloro-2-metoxipiridin-3-sulfonamida (500 mg, 1,321 mmol), ácido (2-fluoro-4-formilfenil)borónico (444 mg, 2,64 mmol), fosfato de tripotasio (841 mg, 3,96 mmol) y el complejo de cloruro de 2'-(dimetilamino)-2-bifenilil-paladio (II) y dinorbornilfosfina (74,0 mg, 0,132 mmol) en 3:1 de EtOH:agua (1,3 ml). Se selló el recipiente de reacción y se calentó en un microondas Biotage Initiator a 120 °C durante 20 min. Después de enfriar la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de celite, se lavó con MeOH (20 ml) y el disolvente se retiró a vacío para dar el producto en bruto como un aceite de color marrón. Se preabsorbió la muestra en florosil y se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de MeOH al 0-10 % en DCM. Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron a vacío para dar el compuesto del título (331 mg) como un sólido de color amarillo.
CLEM (procedimiento A) $R_t = 0,98$ min, $[M+H]^+ = 422,3$.

Intermedio 35

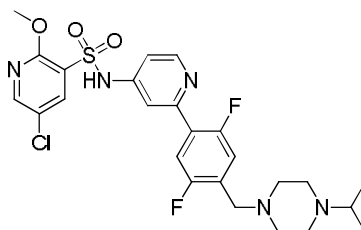
5-cloro-*N*-(2-(4-(4-ciclobutilpiperazin-1-il)metil)-2-fluorofenil)piridin-4-il)-2-metoxipiridin-3-sulfonamida



A una solución agitada de 5-cloro-*N*-(2-(2-fluoro-4-formilfenil)piridin-4-il)-2-metoxipiridin-3-sulfonamida (103 mg, 0,244 mmol) en DCM (3 ml) se le añadió dihidrocloruro de 1-ciclobutilpiperazina (disponible de Key Organics, 60 mg, 0,281 mmol) en DCM (2 ml) y 3 gotas de ácido acético. La reacción se dejó en agitación durante 1 h, cuando se le añadió triacetoxiborohidruro de sodio (85 mg, 0,401 mmol) en una parte. Después de 4 h, se le añadió una parte adicional de dihidrocloruro de 1-ciclobutilpiperazina (60 mg, 0,281 mmol) y la reacción se dejó en agitación durante la noche. El disolvente se retiró a vacío. El residuo se disolvió en 1:1 de MeOH:DMSO (2 × 1 ml) y se purificó mediante HPLC preparativa automática dirigida a masas (procedimiento A). El disolvente se evaporó a vacío para dar el compuesto del título (61 mg) como un sólido blanquecino.
CLEM (procedimiento A) $R_t = 0,60$ min, $[M+H]^+ = 546,3$.

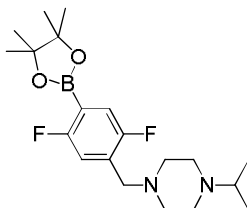
Intermedio 36

5-cloro-*N*-(2-(2,5-difluoro-4-(4-isopropilpiperazin-1-il)metil)fenil)piridin-4-il)-2-metoxipiridin-3-sulfonamida



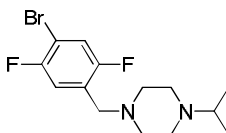
Se suspendieron *N*-(2-bromopiridin-4-il)-5-cloro-2-metoxipiridin-3-sulfonamida (450 mg, 1,188 mmol), carbonato de sodio (520 mg, 4,91 mmol), PdCl₂(dppf) (89 mg, 0,122 mmol) y 1-(2,5-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)encil)-4-isopropilpiperazina (615 mg, 1,617 mmol) en EtOH (3 ml) y agua (3 ml). Se calentó la mezcla de reacción a 100 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se purificó directamente mediante cromatografía en gel de sílice de fase reversa de C18, eluyendo con un gradiente de MeCN al 5-60 % (que contenía NH₃ al 0,1 %) en agua (con un modificador de bicarbonato de amonio ajustado a pH 10). Se concentraron las fracciones deseadas bajo presión reducida para dar el compuesto del título (519 mg) como un sólido blanquecino.
CLEM (procedimiento A) $R_t = 0,63$ min, $[M+H]^+ = 552,2$.

Intermedio 37

1-(2,5-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)encil)-4-isopropilpiperazina

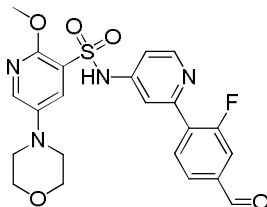
5 Se añadieron a un vial de microondas 1-(4-bromo-2,5-difluorobencil)-4-isopropilpiperazina (1,38 g, 4,14 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (1,23 g, 4,84 mmol), PdCl₂(dppf) (0,152 g, 0,207 mmol), acetato de potasio (1,02 g, 10,39 mmol) y 1,4-dioxano (8 ml). Se selló el vial y se calentó termalmente a 100 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de una almohadilla de celite, lavando el celite con MeOH (2 × 10 ml). Se concentró el filtrado bajo presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía en fase reversa (gel de sílice de C18), eluyendo con un gradiente de MeCH al 0-50 % (que contenía NH₃ al 0,1 %) en agua (con un modificador de bicarbonato de amonio ajustado a pH 10) para dar, después de la concentración de las fracciones deseadas bajo presión reducida, el compuesto del título (620 mg) como un aceite de color amarillo.

10 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7,32-7,39 (m, 1 H), 7,07-7,15 (m, 1 H), 3,57 (s, 2 H), 2,63-2,71 (m, 1 H), 2,56 (s, 8 H), 1,36 (s, 12 H), 1,05 (d, J = 6,6 Hz, 6 H).

Intermedio 38**15 1-(4-bromo-2,5-difluorobencil)-4-isopropilpiperazina**

20 Se agitaron 4-bromo-2,5-difluorobenzaldehído (disponible de Fluorochem, 1 g, 4,52 mmol) y 1-isopropilpiperazina (0,65 mg, 4,54 mmol) in DCM (12 ml) durante 15 min antes de la adición de triacetoxiborohidruro de sodio (1,2 g, 5,66 mmol). Se agitó la solución resultante durante 15 h. Luego se le añadió hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado (30 ml) y la fase acuosa se separó y se extrajo con DCM (30 ml). Se secó la fase orgánica (frita hidrófoba) y se concentró bajo presión reducida. El residuo (aceite de color amarillo) aún contenía algún sólido (presuntamente productos inorgánicos), por lo que se disolvió en EtOAc (50 ml) y se lavó con agua (2 × 50 ml). La fase orgánica se secó (frita hidrófoba) y se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (1,38 g) como un aceite de color amarillo.

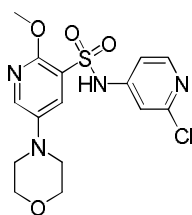
25 CLEM (procedimiento A) R_t = 0,57 min, [M+H]⁺ = 333,3/335,3.

Intermedio 39**N-(2-(2-fluoro-4-(formilfenil)piridin-4-il)-2-metoxi-5-morfolinopiridin-3-sulfonamida**

30 Se cargó un vial con N-(2-cloropiridin-4-il)-2-metoxi-5-morfolinopiridin-3-sulfonamida (2809 mg, 7,30 mmol), ácido (2-fluoro-4-formilfenil)borónico (2494 mg, 14,85 mmol), carbonato de sodio (3100 mg, 29,2 mmol) y XPhos paladacilo (520 mg, 0,704 mmol) en 4 agua (8 ml) y 1,4-dioxano (24 ml). Se selló el vial y la mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante 60 min termalmente. Se filtró la mezcla de reacción a través de celite y se lavó con MeOH. El filtrado se concentró bajo presión reducida. Se preabsorbió el residuo en florisil y se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de EtOAc:EtOH (3:1) al 0-50 % en ciclohexano. Las fracciones deseadas se concentraron bajo presión reducida y el residuo se disolvió en la cantidad mínima de MeOH y se sometió a sonicación. El precipitado se recogió por filtración y se secó para dar el compuesto del título (874 mg) como un sólido de color amarillo.

35 CLEM (procedimiento A) R_t = 0,87 min, [M+H]⁺ = 473,3.

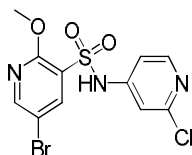
Intermedio 40**N-(2-cloropiridin-4-il)-2-metoxi-5-morfolinopiridin-3-sulfonamida**



Se cargó un vial con morfolina (8,10 ml, 93 mmol), 2-isobutirilciclohexano (1,558 ml, 9,26 mmol), yoduro de cobre (I) (588 mg, 3,09 mmol), carbonato de potasio (6398 mg, 46,3 mmol), 5-bromo-*N*-(2-cloropiridin-4-il)-2-metoxipiridin-3-sulfonamida (5843 mg, 15,43 mmol) y DMSO (60 ml). Se selló el vial, se puso a vacío, se purgó con nitrógeno (10 veces), se calentó a 110 °C y se dejó en agitación durante 18 h. Se enfrió la reacción y se le añadió la mezcla de reacción a agua (200 ml), se acidificó a pH 1 con HCl acuoso (4 M), se extrajo con EtOAc (200 ml) y se separó la capa orgánica. Se reajustó la capa acuosa a pH 1 con HCl acuoso (4 M) y se reextrajo con EtOAc (2 × 200 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se filtraron usando una frita hidrófoba y se concentraron bajo presión reducida para dar el producto en bruto como un aceite de color marrón que se solidificó. El residuo se diluyó con MeOH (30 ml) y se sometió a sonicación. El precipitado de color tostado se recogió por filtración, se lavó con MeOH (5 ml) y se secó para dar el compuesto del título (3373 mg) como un sólido de color tostado. CLEM (procedimiento A) Rt = 0,89 min, [M+H]⁺ = 385,0.

Intermedio 41

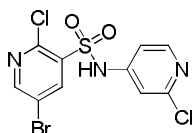
5-bromo-*N*-(2-cloropiridin-4-yl)-2-metoxipiridin-3-sulfonamida



Se cargó un matraz de fondo redondo con 5-bromo-2-cloro-*N*-(2-cloropiridin-4-il)piridin-3-sulfonamida (8 g, 20,89 mmol). Se le añadió metóxido de sodio en MeOH (0,5 M, 200 ml, 100 mmol) y la mezcla de reacción se puso a vacío; luego se purgó con nitrógeno, se selló y se calentó a 100 °C durante 6 h. Se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida y el pH de la mezcla se ajustó a 7 con HCl acuoso (4 M). El residuo se repartió entre agua (100 ml) y EtOAc (200 ml). Se separó la capa orgánica y se reextrajo la capa acuosa con EtOAc (200 ml). Se ajustó entonces el pH de la capa acuosa a 6 con HCl acuoso (4 M) y se reextrajo con EtOAc (200 ml). Se ajustó entonces el pH de la capa acuosa a 4 con HCl acuoso (4 M) y se reextrajo con EtOAc (200 ml). Se combinaron las capas orgánicas, se secaron usando una frita hidrófoba y se concentraron bajo presión reducida. Luego se disolvió el residuo en la cantidad mínima de MeOH y se sometió a sonicación. El precipitado se recogió por filtración y se secó para dar el compuesto del título (6,531 g) como un sólido de color tostado. CLEM (procedimiento A) Rt = 1,06 min, [M+H]⁺ = 379,9.

Intermedio 42

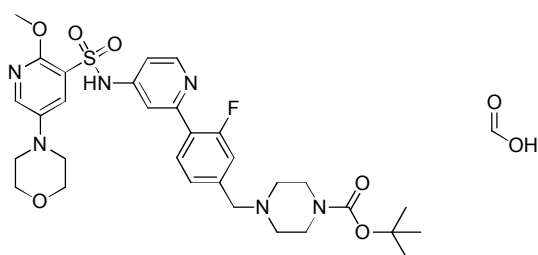
5-bromo-2-cloro-*N*-(2-cloropiridin-4-yl)piridin-3-sulfonamida



A una solución de cloruro de 5-bromo-2-cloropiridin-3-sulfonilo (disponible de Enamine, 13,73 g, 47,2 mmol) en piridina (50 ml, 618 mmol) se le añadió en partes 2-cloropiridin-4-amina (6,7 g, 52,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se trató con MeOH (50 ml) y la mezcla se sometió a sonicación. El precipitado de color marrón se recogió por filtración, se lavó con MeOH (5 ml), se secó, luego se disolvió en MeCN y se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (15,44 g) como un sólido de color marrón. CLEM (procedimiento A) Rt = 0,64 min, [M+H]⁺ = 383,8.

Intermedio 43

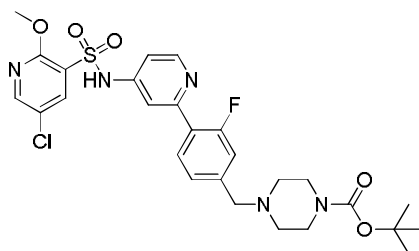
terc-butil 4-(3-fluoro-4-(4-(2-metoxi-5-morfolinopiridin-3-sulfonamido)piridin-2-il)bencil)piperazin-1-carboxilato, sal de ácido fórmico



Se cargó un vial con *tert*-butil 4-(4-(4-(5-cloro-2-metoxipiridin-3-sulfonamido)piridin-2-il)-3-fluorobencil)piperazin-1-carboxilato (1428 mg, 2,412 mmol), morfolina (0,5 ml, 5,72 mmol), *tert*-butóxido de sodio (1415 mg, 14,72 mmol), Pd(OAc)₂ (69 mg, 0,307 mmol), RuPhos (234 mg, 0,501 mmol) y tolueno (15 ml). Se selló el vial, se calentó termalmente a 90 °C y se dejó en agitación durante 30 min. Se filtró la mezcla de reacción a través de celite y se lavó con MeOH. El filtrado se concentró bajo presión reducida. Se disolvió el residuo en 16:3:1 de agua (que contenía ácido fórmico al 0,1 %):MeOH:DMSO (20 ml) y se eluyó en una columna de gel de sílice de fase reversa de C18 con un gradiente de MeCN al 5-30 % (que contenía ácido fórmico al 0,1 %) en agua (que contenía ácido fórmico al 0,1 %). Se concentraron las fracciones deseadas bajo presión reducida para dar el compuesto del título (1,128 g) como un sólido de color marrón oscuro.
CLEM (procedimiento A) R_t = 0,66 min, [M+H]⁺ = 643,2.

Intermedio 44

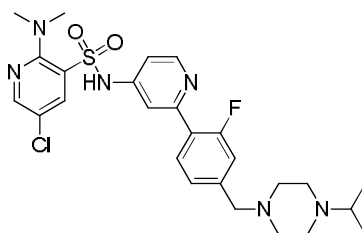
***tert*-butil 4-(4-(4-(5-cloro-2-metoxipiridin-3-sulfonamido)piridin-2-il)-3-fluorobencil)piperazin-1-carboxilato**



Se agitó *tert*-butil piperazin-1-carboxilato (904 mg, 4,85 mmol) y ácido (2-fluoro-4-formilfenil)borónico (799 mg, 4,76 mmol) en DCM (20 ml) durante 15 min antes de la adición de triacetoxiborohidruro de sodio (1350 mg, 6,37 mmol). Se agitó la solución resultante durante 45 min. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. Se añadieron carbonato de sodio (1341 mg, 12,66 mmol), PdCl₂(dppf) (72 mg, 0,098 mmol), *N*-(2-bromopiridin-4-il)-5-cloro-2-metoxipiridin-3-sulfonamida (1199 mg, 3,17 mmol), EtOH (10 ml) y agua (10 ml) al residuo y se calentó la reacción a reflujo (100 °C) durante 1,5 h. Se filtró la mezcla de reacción a través de celite y se lavó con MeOH. El filtrado se concentró bajo presión reducida. Se disolvió el residuo en 14:4:2 de agua (con un modificador de bicarbonato de amonio ajustado a pH 10):MeOH:DMSO (19 ml) y se eluyó en una columna de gel de sílice de fase reversa de C18 usando un gradiente de MeCN al 15-70 % (que contenía NH₃ al 0,1 %) en agua con un modificador de bicarbonato de amonio ajustado a pH 10). Se concentraron las fracciones deseadas bajo presión reducida para dar el compuesto del título (1,428 g) como un sólido de color marrón.
CLEM (procedimiento B) R_t = 0,96 min, [M+H]⁺ = 594,3.

Intermedio 45

5-cloro-2-(dimetilamino)-*N*-(2-(2-fluoro-4-((4-isopropilpiperazin-1-il)metil)fenil)piridin-4-il)piridin-3-sulfonamida

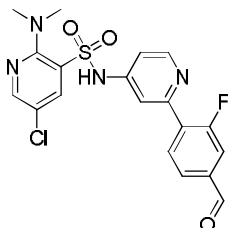


A una suspensión agitada de 5-cloro-2-(dimetilamino)-*N*-(2-(2-fluoro-4-formilfenil)piridin-4-il)piridin-3-sulfonamida (50 mg, 0,115 mmol) en MeOH (2 ml) y ácido acético (0,2 ml) se le añadió 1-isopropilpiperazina (29,5 mg, 0,230 mmol) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla de reacción durante 2 h a temperatura ambiente y después se le añadió 2-picolinaborano (18,40 mg, 0,172 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 16 h a 50 °C. El disolvente de reacción se evaporó para obtener un residuo en bruto (90 mg). Se repitió la reacción para obtener más material: a una suspensión agitada de 5-cloro-2-(dimetilamino)-*N*-(2-(2-fluoro-4-formilfenil)piridin-4-il)piridin-3-

5 sulfonamida (450 mg, 1,035 mmol) en MeOH (6 ml) y ácido acético (0,5 ml) se le añadió 1-isopropilpiperazina (265 mg, 2,070 mmol) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla de reacción durante 2 h a temperatura ambiente y después se le añadió 2-picolinaborano (166 mg, 1,552 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 16 h a 50 °C. El disolvente de reacción se evaporó para obtener un residuo en bruto (1,1 g). Ambos residuos (90 mg y 1,1 g) se combinaron y purificaron por HPLC preparativa (procedimiento G). Las fracciones recogidas se evaporaron para dar el compuesto del título (500 mg) como un sólido blanquecino. CLEM (procedimiento G) $R_t = 1,64$ min, $[M+H]^+ = 547,2$.

Intermedio 46

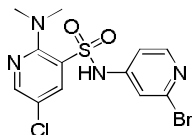
5-cloro-2-(dimetilamino)-N-(2-(2-fluoro-4-formilfenil)piridin-4-il)piridin-3-sulfonamida



10 A una solución agitada de N-(2-bromopiridin-4-il)-5-cloro-2-(dimetilamino)piridin-3-sulfonamida (2 g, 5,11 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) y agua (6 ml) se le añadió ácido (2-fluoro-4-formilfenil)borónico (0,943 g, 5,62 mmol) y K_3PO_4 (2,71 g, 12,77 mmol), luego se desgasificó la mezcla de reacción durante 30 min. A la mezcla de reacción se le añadió precatalizador de 2.^a generación Xphos (0,20 g, 0,255 mmol) y se volvió a desgasificar la mezcla durante 15 min y luego se calentó a 110 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite, se lavó con MeOH/DCM al 10 % y se evaporó el disolvente para obtener un residuo en bruto. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (100-200 μ m), eluyendo con EtOAc al 40 % en n-hexano. Se evaporaron las fracciones deseadas para dar el compuesto del título (1 g) como un sólido de color marrón. CLEM (procedimiento G) $R_t = 2,14$ min, $[M+H]^+ = 435,1$.

Intermedio 47

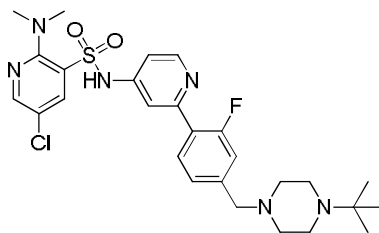
N-(2-bromopiridin-4-il)-5-cloro-2-(dimetilamino)piridin-3-sulfonamida



25 A una solución de N-(2-bromopiridin-4-il)-2,5-dicloropiridin-3-sulfonamida (13 g, 33,9 mmol) en EtOH (50 ml) se le añadió dimetilamina (85 ml, 170 mmol) y se agitó la reacción durante 16 h a 100 °C en tubo sellado. Se evaporó la mezcla de reacción para obtener un compuesto en bruto (17 g), que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (100-200 μ m) eluyendo con MeOH al 5 % en DCM. Se evaporaron las fracciones deseadas para dar el compuesto del título (6 g) como un sólido de color marrón. CLEM (procedimiento G) $R_t = 2,29$ min, $[M+H]^+ = 391,0/393,0$.

Intermedio 48

N-(2-(4-((4-(terc-butil)piperazin-1-il)metil)-2-fluorofenil)piridin-4-il)-5-cloro-2-(dimetilamino)piridin-3-sulfonamida

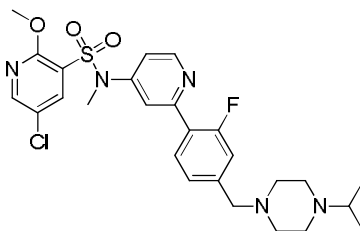


35 A una suspensión agitada de 5-cloro-2-(dimetilamino)-N-(2-(2-fluoro-4-formilfenil)piridin-4-il)piridin-3-sulfonamida (50 mg, 0,115 mmol) en MeOH (2 ml) y ácido acético (0,2 ml) se le añadió 1-(terc-butil)piperazina (32,7 mg, 0,230 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente, después se le añadió 2-picolinaborano (18,40 mg, 0,172 mmol) y la mezcla de reacción se dejó en agitación durante 16 h a 50 °C. El disolvente de reacción se evaporó para obtener un residuo en bruto (86 mg) como una goma de color amarillo. Se repitió la reacción para obtener más material: a una suspensión agitada de 5-cloro-2-(dimetilamino)-N-(2-(2-fluoro-4-

formilfenil)piridin-4-il)piridin-3-sulfonamida (450 mg, 1,035 mmol) en MeOH (6 ml) y ácido acético (0,5 ml) se le añadió 1-(*tert*-butil)piperazina (294 mg, 2,070 mmol) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla de reacción durante 2 h a temperatura ambiente y después se le añadió 2-picolinaborano (166 mg, 1,552 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 16 h a 50 °C. El disolvente de reacción se evaporó para obtener un residuo en bruto (1,2 g).
 5 Ambos residuos en bruto se combinaron y purificaron por HPLC preparativa (procedimiento I). Las fracciones deseadas se evaporaron para dar el compuesto del título (350 mg) como un sólido blanquecino. CLEM (procedimiento G) $R_t = 1,70$ min, $[M+H]^+ = 561,3$.

Intermedio 49

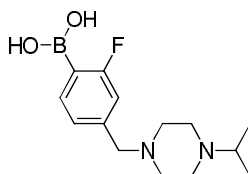
10 **5-cloro-*N*-(2-(2-fluoro-4-((4-isopropilpiperazin-1-il)metil)fenil)piridin-4-il)-2-metoxi-*N*-metilpiridin-3-sulfonamida**



Se disolvió *N*-(2-bromopiridin-4-il)-5-cloro-2-metoxi-*N*-metilpiridin-3-sulfonamida (660 mg, 1,681 mmol) en EtOH (6 ml) y agua (2,0 ml). A esto se le añadió ácido (2-fluoro-4-((4-isopropilpiperazin-1-il)metil)fenil)borónico (706 mg, 2,52 mmol), carbonato de sodio (713 mg, 6,72 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (37,0 mg, 0,050 mmol) y se calentó la mezcla de reacción a 100 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró entonces a vacío y se repartió entre EtOAc (50 ml) y agua (150 ml), se ajustó el pH a ~10 con NaOH 1 M. Luego se separó la fase acuosa y se extrajo con EtOAc adicional (50 ml), los extractos orgánicos combinados se secaron pasándolos a través de una frita hidrófoba y se concentraron a vacío para dar una goma de color naranja. La goma de color naranja se purificó mediante cromatografía en columna C18 de fase reversa, eluyendo con un gradiente de MeCN al 50-75% (que contenía NH₃ al 0,1 %) en agua (con un modificador de bicarbonato de amonio ajustado a pH 10). Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron a vacío para dar el compuesto del título (300 mg) como una goma de color marrón.
 15 CLEM (procedimiento B) $R_t = 1,34$ min, $[M+H]^+ = 548,1$.

Intermedio 50

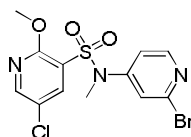
25 **Ácido (2-fluoro-4-((4-isopropilpiperazin-1-il)metil)fenil)borónico**



Se agitaron ácido (2-fluoro-4-formilfenil)borónico (8,15 g, 48,5 mmol) y 1-isopropilpiperazina (6,94 mg, 48,5 mmol) en DCM (100 ml) durante 15 min antes de la adición de triacetoxiborohidruro de sodio (12,34 g, 58,2 mmol). Se agitó la solución resultante durante 2 h. Luego se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida y se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice de C18 de fase reversa eluyendo con un gradiente de MeCN al 0-20 % (que contenía NH₃ al 0,1 %) en agua con un modificador de bicarbonato de amonio ajustado a pH 10). Se concentraron las fracciones deseadas bajo presión reducida para dar el compuesto del título (11,7 g) como un sólido de color amarillo.
 30 CLEM (procedimiento B) $R_t = 0,56$ min, $[M+H]^+ = 281,3$.

Intermedio 51

35 ***N*-(2-bromopiridin-4-il)-5-cloro-2-metoxi-*N*-metilpiridin-3-sulfonamida**



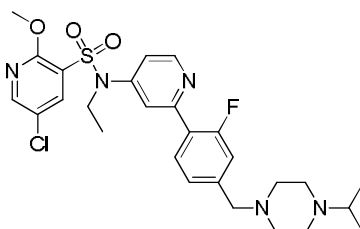
Se disolvió (2-bromopiridin-4-il)-5-cloro-2-metoxipiridin-3-sulfonamida (1,4 g, 3,70 mmol) en DMF anhidro (10 ml), a esto se le añadió carbonato de potasio (0,613 g, 4,44 mmol) y yodometano (0,277 ml, 4,44 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 18 h. Se le añadió yodometano adicional (0,277 ml, 4,44 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se concentró después la mezcla de reacción a vacío
 40

y se repartió entre EtOAc (200 ml) y NH₄Cl acuoso saturado (200 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo con EtOAc adicional (200 ml), luego los extractos orgánicos combinados se concentraron a vacío y se purificaron por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc al 0-50 % en ciclohexano para dar el compuesto del título (960 mg).

5 CLEM (procedimiento B) R_t = 1,16 min, [M+H]⁺ = 391,9/393,9/395,9.

Intermedio 52

5-cloro-N-etil-N-(2-(2-fluoro-4-((4-isopropilpiperazin-1-il)metil)fenil)piridin-4-il)-2-metoxipiridin-3-sulfonamida

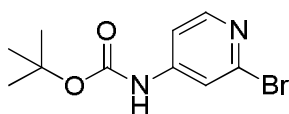


10 Se añadieron carbonato de potasio (0,548 g, 3,96 mmol) y yodoetano (0,320 ml, 3,96 mmol) a una solución de N-(2-bromopiridin-4-il)-5-cloro-2-metoxipiridin-3-sulfonamida (1 g, 2,64 mmol) en DMF anhidro (10 ml) puesto en un vial. Se selló el vial y se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Se le añadió yodoetano adicional (0,107 ml, 1,321 mmol) y la mezcla de reacción continuó en agitación durante 18 h. Se concentró después la mezcla de reacción a vacío y se repartió entre EtOAc (100 ml) y NaCl acuoso saturado (100 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo con EtOAc adicional (100 ml), las soluciones orgánicas combinadas se concentraron entonces a vacío para dar un aceite de color marrón (1,079 g). Este aceite marrón (1,079 g, 2,65 mmol), ácido (2-fluoro-4-((4-isopropilpiperazin-1-il)metil)fenil)borónico (1,115 g, 3,98 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (0,058 g, 0,080 mmol) y carbonato de sodio (1,125 g, 10,61 mmol) se disolvieron en EtOH (15 ml) y agua (5 ml), y se calentó la mezcla de reacción a 100 °C durante 4 h. Se añadieron partes adicionales de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (0,058 g, 0,080 mmol) y ácido (2-fluoro-4-((4-isopropilpiperazin-1-il)metil)fenil)borónico (0,743 g, 2,65 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a 100 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró entonces a vacío y se repartió entre EtOAc (100 ml) e hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado (100 ml), se separó la fase acuosa y se extrajo con EtOAc adicional (100 ml). Las soluciones orgánicas combinadas se concentraron a vacío y se purificaron mediante intercambio iónico SPE en NH₂ eluyendo con un gradiente de EtOAc al 0-100 % en ciclohexano. Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron a vacío para dar el compuesto del título (785 mg) como un aceite de color naranja.

25 CLEM (procedimiento B) R_t = 1,39 min, [M+H]⁺ = 562,1.

Intermedio 53

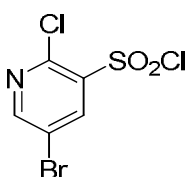
terc-butil (2-bromopiridin-4-il)carbamato



30 Cargar 2-bromopiridin-4-amina (100,0 g), Et₃N (64,8 g) y DCM (1,0 l) en un recipiente de reacción, agitar la mezcla de reacción a 20 °C-30 °C durante 15-30 min. Cargar DMAP (3,5 g) en el recipiente de reacción, añadir Boc₂O (416,3 g) gota a gota en el recipiente de reacción. Agitar el recipiente de reacción a 20 °C-30 °C durante 16 h, comprobar la reacción con HPLC. Lavar la mezcla de reacción con agua (2 l). Separar la fase orgánica y el concentrado bajo presión reducida para dar el producto en bruto como un sólido de color amarillo. Suspender el sólido obtenido con MeOH (300 ml) a 20 °C-30 °C durante 30 min, luego filtrar para obtener el compuesto del título (171,2 g) como un sólido blanquecino.

Intermedio 54

Cloruro de 5-bromo-2-cloropiridin-3-sulfonilo



40 Procedimiento A

Etapa A: Cargar agua (2,1 l) en un primer recipiente de reacción, ajustar la temperatura a -5-0 °C. Cargar SOCl₂ (550,0 g) al recipiente de reacción lentamente a -5 °C-0 °C, agitar la solución a 0 °C-5 °C durante 18 h. Añadir CuCl (1,34 g) al recipiente de reacción y ajustar la temperatura a aproximadamente -15 °C.

5 Etapa B: Cargar 5-bromo-2-cloropiridin-3-amina (140,0 g) y HCl concentrado (1,4 l) en un segundo recipiente de reacción, ajustar la temperatura a aproximadamente -15 °C. Añadir NaNO₂ (84,2 g) al recipiente de reacción lentamente para mantener la temperatura a aproximadamente -5 °C, agitar la mezcla a aproximadamente -5 °C durante 15-30 min.

10 Transferir la mezcla en el segundo recipiente de reacción al primer recipiente de reacción lentamente y mantener la temperatura del primer recipiente de reacción a aproximadamente -10 °C. Agitar la mezcla resultante en el primer recipiente de reacción a -10 °C durante 2 h. Filtrar la mezcla y recoger el sólido. Secar el sólido bajo presión reducida a 45 °C-55 °C durante 18 h para dar el producto en bruto (159,2 g) como un sólido de color amarillo claro.

15 Purificación: Tratar el producto en bruto (320 g) con EtOAc (700 ml). Agitar la mezcla durante 5 min. Filtrar la mezcla y lavar el sólido (sal inorgánica) con EtOAc (100 ml). Concentrar el filtrado bajo presión reducida a aproximadamente 300 ml. Añadir *n*-heptano (300 ml) a la mezcla y concentrar. Secar el producto bajo presión reducida a 35 °C-40 °C durante 18 h para dar el compuesto del título (292 g) como un sólido de color naranja.

Procedimiento B

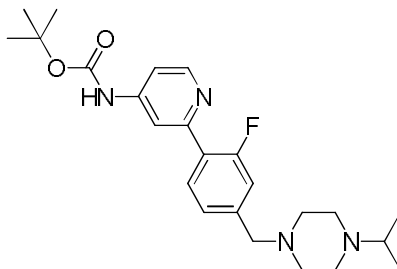
En el recipiente 1, se añadió cloruro de tionilo (110,0 kg) en agua (430 kg) a aprox. 0 °C. Se agitó la mezcla a aprox. 3 °C durante 7 h antes de añadir cloruro de cobre (I) (0,27 kg) a aprox. 3 °C.

20 En el recipiente 2, se mezcló 5-bromo-2-cloropiridin-3-amina (28,2 kg, 136 mol) con una solución acuosa de ácido clorhídrico (202 kg) a aprox. 5 °C. Se le añadió entonces una solución de nitrito de sodio (8,5-14,1 kg) en agua (19,7-25,4 kg) a aprox. -10 °C.

25 La solución en el recipiente 2 se le añadió a la solución en el recipiente 1, manteniendo al mismo tiempo la temperatura a aprox. -7 °C. Se agitó la mezcla de reacción durante 2 h a aprox. -2 °C. El producto sólido se aisló por filtración y se secó a vacío a aprox. 23 °C durante 18 h. Se obtuvieron 30,9 kg del *compuesto del título* en un rendimiento de hasta un 66 % y un contenido de un 84,3 %.

Intermedio 55

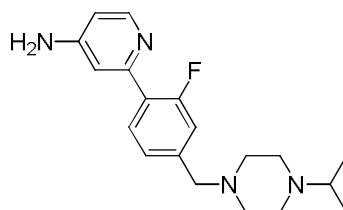
terc-Butil (2-(2-fluoro-4-((4-isopropilpiperazin-1-il)metil)fenil)piridin-4-il)carbamato



30 Cargar *terc*-butil (2-bromopiridin-4-il)carbamato (187,3 g) y 1-(3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)-4-isopropilpiperazina (200,0 g), Na₂CO₃ (212,8 g), IPA (1,4 l) y agua (470 ml) en un recipiente de reacción, desgasificar el recipiente de reacción con N₂ tres veces. Cargar PdCl₂ (dppf) (18,4 g) en el recipiente de reacción, ajustar el recipiente de reacción a 80-90 °C, agitar la mezcla de reacción a 80-90 °C durante 18 h. Comprobar la reacción con HPLC. Enfriar la mezcla de reacción a 20-30 °C, filtrar a través de celite (200,0 g) y concentrar el filtrado bajo presión reducida para retirar la mayoría de IPA. Cargar DCM (1,0 l) al residuo y agitar durante 15-30 min. Separar la fase orgánica y lavar con agua (2 × 1,0 l), la solución de DCM del compuesto del título se conservó a 20-30 °C y se usó para la siguiente etapa directamente.

Intermedio 56

2-(2-fluoro-4-((4-isopropilpiperazin-1-il)metil)fenil)piridin-4-amina



Procedimiento A

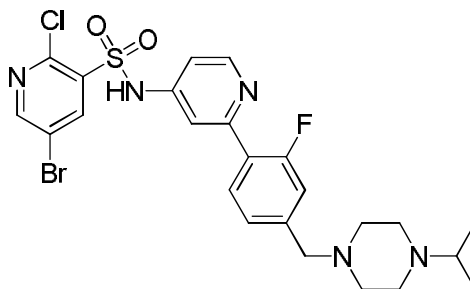
- Cargar *terc*-butil (2-(2-fluoro-4-((4-isopropilpiperazin-1-il)metil)fenil)piridin-4-il)carbamato (318,2 g, en DCM) y HCl 2 N (3,0 l) en un recipiente de reacción. Agitar la mezcla de reacción a 20 °C-30 °C durante 18 h. Comprobar la reacción con HPLC hasta la desaparición de *terc*-butil (2-(2-fluoro-4-((4-isopropilpiperazin-1-il)metil)fenil)piridin-4-il)carbamato.
- 5 Separar la capa acuosa y lavar con EtOAc (2 × 1,0 l). Ajustar el pH a 9-10 con amoníaco acuoso, luego extraer con EtOAc (2 × 1,0 l). Combinar la fase orgánica y lavar con agua (2 × 1,0 l). Separar la capa orgánica y concentrar para obtener el compuesto del título (161,6 g) como un aceite de color negro.

Procedimiento B

- Se disolvieron 2-bromopiridin-4-amina (11,5 kg) y una solución de 1-(3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)encil)-4-isopropilpiperazina en 2-metiltetrahidrofurano (145,4 kg de solución, que contenía 29,8 kg / 82,3 mol de 1-(3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)encil)-4-isopropilpiperazina) en 2-metiltetrahidrofurano (aprox. 53 kg). Se añadieron carbonato de sodio (35,0 kg) y agua (75 kg). Se burbujó nitrógeno a través de la mezcla durante 3 h a aprox. 25 °C. Se le añadió [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (1,36 kg) antes de burbujear nitrógeno a través de la mezcla durante 3 h a aprox. 25 °C. Se agitó la mezcla durante 16 h a aprox. 73 °C. Se redujo la temperatura a aprox. 33 °C y se le añadió agua (89 kg). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h antes de desecharse la capa acuosa. Se filtró la capa orgánica a través de una columna en gel de sílice ultrarrápida (3 kg). Se le añadió agua (60 kg) a la capa orgánica. Se le añadió una solución acuosa de ácido cítrico al 20 % hasta que el pH fue igual a 4-6. Se desechó la capa orgánica y se le añadió n-heptano (60 kg) a la capa acuosa. Se le añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio al 30 % (51 kg) a 10 °C, ajustando a pH = 8-9. Se ajustó la temperatura a aprox. 8 °C y se sembró la solución con 2-(2-fluoro-4-((4-isopropilpiperazin-1-il)metil)fenil)piridin-4-amina (0,10 kg). Se agitó la suspensión resultante durante 2 h. Se le añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio al 30 % (15 kg) para ajustar a pH = 10-11. Se envejeció adicionalmente la suspensión durante 15 h a aprox. 8 °C. El producto sólido se aisló por filtración, antes de disolverse en acetona (262,0 kg) a aprox. 40 °C. Se concentró la solución resultante a 30 l bajo presión reducida, manteniendo la temperatura por debajo de 35 °C. Se le añadió agua (65 kg) durante 3 h a aprox. 8 °C y se agitó la suspensión durante 2 h. Se le añadió agua (45 kg) durante 3,5 h a aprox. 8 °C antes de envejecerse la suspensión durante 6 h a 4 °C. El producto sólido se recogió por filtración y se secó durante 48 h a aprox. 28 °C bajo presión reducida. Por último, se obtuvieron 20,1 kg del compuesto del título en un rendimiento de hasta un 76 %.
- 10
15
20
25

Intermedio 57

- 30 **5-bromo-2-cloro-N-(2-(2-fluoro-4-((4-isopropilpiperazin-1-il)metil)fenil)piridin-4-il)piridin-3-sulfonamida**

Procedimiento A

- Cargar 2-(2-fluoro-4-((4-isopropilpiperazin-1-il)metil)fenil)piridin-4-amina (65,6 g) y DCM (656 ml) en un recipiente de reacción en una atmósfera de N₂. Añadir cloruro de 5-bromo-2-cloropiridin-3-sulfonilo (87,4 g) a la solución en partes.
- 35 Agitar la mezcla a 15 °C-25 °C durante 15 min. Añadir Et₃N (83,2 ml) a la mezcla lentamente durante 15 min. Se agitó la mezcla resultante a 15-25 °C durante 16 h. Se le añadió cloruro de 5-bromo-2-cloropiridin-3-sulfonilo adicional (29,1 g). Se agitó la mezcla de reacción durante otras 20 h antes de inactivar con solución acuosa de Na₂CO₃ (15 %, 300 ml). Se separó la capa orgánica y se lavó con HCl 2 N (600 ml). Desechar la capa orgánica. Se basificó la capa acuosa a pH = 10 con una solución acuosa de amoníaco, se lavó con DCM (600 ml) y se separó. Se concentró la capa orgánica bajo presión reducida para dar un producto en bruto (105 g) como espuma de color amarillo, con el compuesto 2-(2-fluoro-4-((4-isopropilpiperazin-1-il)metil)fenil)piridin-4-amina y el subproducto bis-sulfonilo como impurezas.
- 40

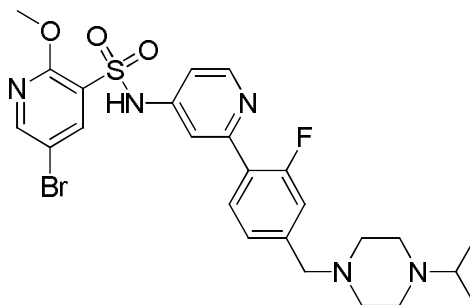
Procedimiento B

- Se disolvió 2-(2-fluoro-4-((4-isopropilpiperazin-1-il)metil)fenil)piridin-4-amina (14,8 kg) corregido por contenido, 45,1 mol) en diclorometano (160 kg). Se concentró la solución a 44,4-59,2 l bajo presión reducida, manteniendo la temperatura por debajo de 50 °C. Se le añadió diclorometano (326 kg) en dos partes durante la etapa de concentración. Se añadieron cloruro de 5-bromo-2-cloropiridin-3-sulfonilo (24,6 kg, corregido por contenido) y trietilamina (18,2 kg) manteniendo al mismo tiempo la temperatura del contenido por debajo de 30 °C. Se agitó la mezcla de reacción durante 5 h a aprox. 25 °C. Se le añadió solución acuosa de bicarbonato de sodio al 5 % (74 kg,
- 45

- 5 – calculado a partir de agua 1,3-1,4 en peso y bicarbonato sódico al 7 % 3,6-3,7 en peso) y se agitó la mezcla durante 20 h a aprox. 23 °C. Se desechó la fase acuosa. Se le añadió solución acuosa de bicarbonato de sodio al 2,5 % (74 kg, calculado a partir de agua 3,1-3,2 en peso y bicarbonato sódico al 7 % 1,8-1,9 en peso) a la fase orgánica y se agitó la mezcla durante 20 h a 23 °C. Se desechó la fase acuosa. La capa orgánica se concentró a 29,6-44,4 l. Se le añadió metanol (322 kg) en tres partes durante la concentración para desplazar el diclorometano. Finalmente, se obtuvo una solución del compuesto del título en metanol (que contenía 18 kg del *compuesto del título* corregido por contenido) con una pureza del 73,8 %.

Intermedio 58

5-bromo-N-(2-(2-fluoro-4-((4-isopropilpiperazin-1-il)metil)fenil)piridin-4-il)piridin-3-sulfonamida



10

Procedimiento A

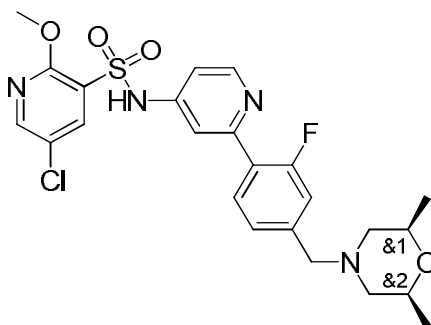
- 15 Cargar 5-bromo-2-cloro-N-(2-(2-fluoro-4-((4-isopropilpiperazin-1-il)metil)fenil)piridin-4-il)piridin-3-sulfonamida (38 g) y MeOH (304 ml) en un recipiente de reacción. Añadir NaOMe (17,6 g) a la solución en partes. Agitar la mezcla resultante a 70 °C durante 3 h. Enfriar la mezcla de reacción a 15-25 °C. Concentrar la mezcla de reacción a ~150 ml. Diluir la mezcla con DCM (200 ml) y extraer con agua (400 ml). Separar la capa acuosa y ajustar el pH a aproximadamente 3 con HCl 2 N. Añadir DCM (300 ml) a la solución acuosa. Ajustar adicionalmente el pH de esta mezcla a aproximadamente 10 con una solución acuosa de amoníaco. Separar la capa orgánica y lavar la capa acuosa con DCM (2 × 150 ml). Combinar las capas orgánicas y concentrar a sequedad bajo presión reducida para dar el compuesto del título (81,0 g) como una espuma de color amarillo claro.

20 Procedimiento B

- 25 A una solución de 5-bromo-2-cloro-N-(2-(2-fluoro-4-((4-isopropilpiperazin-1-il)metil)fenil)piridin-4-il)piridin-3-sulfonamida en metanol (18 kg, 30,9 mol) se le añadió una solución de hidróxido de sodio en metanol (26,0 kg, 1,4-1,5 en peso), manteniendo la temperatura por debajo de 30 °C. Se agitó la mezcla durante 14 h a aprox. 67 °C. Se concentró la mezcla de reacción a 36-54 l bajo presión reducida, manteniendo la temperatura por debajo de 50 °C. Se añadieron diclorometano (113 kg) y agua de procedimiento (280 kg). Se separaron las dos capas y se desechó la capa orgánica. A la capa acuosa se añadieron diclorometano (105 kg) y ácido clorhídrico acuoso 2 N (48 kg), ajustando el pH a aprox. 4. Se le añadió una solución acuosa de amoníaco al 25 % (3 kg) a 25 °C hasta que se ajustó el pH a aprox. 7,8. Se separaron las dos capas y se desechó la capa acuosa. A la capa orgánica se le añadió éter metil-terc-butílico (45 kg). La mezcla se sembró con 5-bromo-N-(2-(2-fluoro-4-((4-isopropilpiperazin-1-il)metil)fenil)piridin-4-il)-2-metoxipiridin-3-sulfonamida (0,199 kg) antes de agitarse durante 16 h a 33 °C. Se le añadió éter metil-terc-butílico (180 kg) mientras se concentraba a un volumen de 72-90 l. Se envejeció la suspensión resultante durante 2,5 h a 3 °C antes de que se aislara el sólido mediante centrifugación. El producto sólido se secó a vacío a aprox. 38 °C para dar 18,8 kg del *compuesto del título* en un rendimiento de hasta un 70 %.

30 Intermedio 59

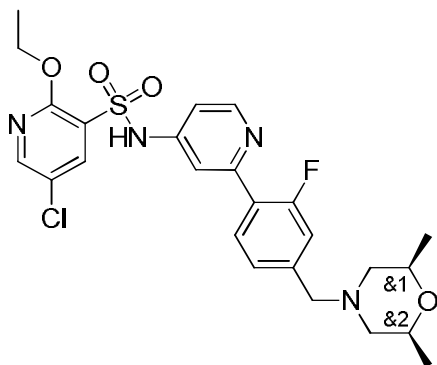
- 35 **Rac-5-cloro-N-(2-(4-(((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)metil)-2-fluorofenil)piridin-4-il)-2-metoxipiridin-3-sulfonamida**



- 5 A una solución de 5-cloro-*N*-(2-(2-fluoro-4-formilfenil)piridin-4-il)-2-metoxipiridin-3-sulfonamida (200 mg, 0,474 mmol), *rac*-(2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolina (82 mg, 0,711 mmol) en MeOH (0,2 ml) y ácido acético (5 ml) en una atmósfera de nitrógeno se le añadió 2-picolinaborano (75 mg, 0,711 mmol) en partes durante un minuto a 0 °C. Después de agitar durante 16 horas a 50 °C, se inactivó la mezcla con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (5 ml) y se extrajo con DCM (2 × 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío para dar el compuesto del título (150 mg) como un sólido de color marrón.
CLEM (procedimiento G) $R_t = 1,57$ min, $[M+H]^+ = 519,1/521,0$.

Intermedio 60

- 10 **Rac-5-cloro-*N*-(2-(4-(((2*S*,6*R*)-2,6-dimetilmorfolino)metil)-2-fluorofenil)piridin-4-il)-2-etoxipiridin-3-sulfonamida**

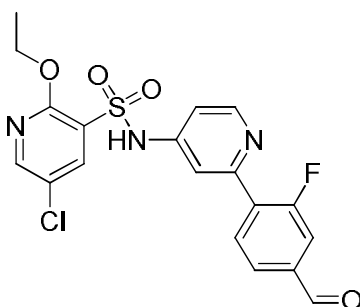


- 15 Se agitó una solución de 5-cloro-2-etoxi-*N*-(2-(2-fluoro-4-formilfenil)piridin-4-il)piridin-3-sulfonamida (900 mg, 2,065 mmol), *rac*-(2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolina (238 mg, 2,065 mmol) en MeOH (10 ml) y ácido acético (0,1 ml) durante 15 min. Se le añadió 2-picolinaborano (331 mg, 3,10 mmol) y se agitó la mezcla a 50 °C durante 16 h. Se inactivó la mezcla con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (20 ml) y se extrajo con DCM (60 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío para dar el compuesto del título (350 mg) como un sólido de color marrón.
CLEM (procedimiento G) $R_t = 1,70$ min, $[M+H]^+ = 535,2$.

Intermedio 61

- 20 **5-cloro-2-etoxi-*N*-(2-(2-fluoro-4-formilfenil)piridin-4-il)piridin-3-sulfonamida**

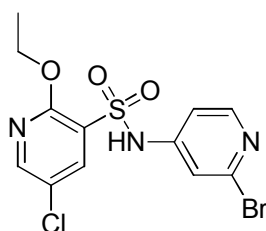
y



- 25 Se desgasificó con argón una solución agitada de *N*-(2-bromopiridin-4-il)-5-cloro-2-etoxipiridin-3-sulfonamida (900 mg, 2,292 mmol), ácido (2-fluoro-4-formilfenil)borónico (462 mg, 2,75 mmol) y Na_2CO_3 (972 mg, 9,17 mmol) en isopropanol (10 ml) y agua (3,33 ml) en un tubo sellado durante 15 min a temperatura ambiente. Se le añadió el aducto $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (94 mg, 0,115 mmol) y se volvió a desgasificar la mezcla usando argón durante 10 min. La mezcla de reacción se calentó en el tubo sellado a 90 °C durante 4 h. Se filtró la mezcla a través de celite, se lavó con MeOH/DCM al 10 % (50 ml) y el disolvente se retiró a vacío. Se trituró el residuo con éter dietílico (2 × 20 ml) para dar el producto en bruto (900 mg). El producto en bruto se usó para la siguiente etapa directamente.

- 30 **Intermedio 62**

***N*-(2-bromopiridin-4-il)-5-cloro-2-etoxipiridin-3-sulfonamida**

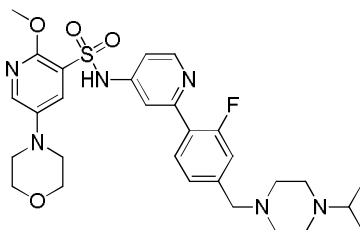


A una solución agitada de *N*-(2-bromopiridin-4-il)-2,5-dicloropiridin-3-sulfonamida (1 g, 2,61 mmol) en etanol (10 ml) en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente se le añadió etóxido de sodio gota a gota. Se agitó la mezcla de reacción a 80 °C durante 1 h, luego se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a vacío. Se absorbió el residuo en solución acuosa de ácido cítrico al 10 % (50 ml) y el precipitado resultante se aisló mediante filtración para dar el compuesto del título (0,9 g) como un sólido de color marrón.
 CLEM (procedimiento G) $R_t = 2,29$ min, $[M+H]^+ = 391,9/393,9$.

Ejemplo 1

N-(2-(2-fluoro-4-((4-isopropilpiperazin-1-il)metil)fenil)piridin-4-il)-2-metoxipiridin-3-sulfonamida

10 Procedimiento A



Se cargo un tubo sellado de 1 l con 5-cloro-*N*-(2-(2-fluoro-4-((4-isopropilpiperazin-1-il)metil)fenil)piridin-4-il)-2-metoxipiridin-3-sulfonamida (20 g, 37,4 mmol) *tert*-butóxido de sodio (10,80 g, 112 mmol) y morfolina (6,53 ml, 74,9 mmol) en tolueno seco (400 ml). La mezcla de reacción anterior se desgasificó usando argón durante 30 min y se le añadió 2-diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxibifenilo (1,748 g, 3,74 mmol) seguido de Pd(OAc)₂ (0,420 g, 1,872 mmol). Se agitó la mezcla de reacción resultante a 90 °C durante 3 h. Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente, luego se diluyó con EtOAc (1 l) y se filtró a través de celite. Se lavó el lecho de celite con un exceso de EtOAc (500 ml) y los filtrados se combinaron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se disolvió en agua (500 ml) y el pH se ajustó a 2-3 usando HCl 1 M (50 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 × 500 ml). Después de la separación, se ajustó la capa acuosa a pH 8-9 usando una solución acuosa de amoníaco (25 %), luego se extrajo con MeOH al 10 % en DCM (2 × 500 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar el compuesto del título (19 g) como una espuma blanquecina.

Se purificó adicionalmente el producto (19 g) por cromatografía en gel de sílice usando el instrumento GRACE REVELERIS. El material se dividió en dos lotes (10 g y 9 g). Purificación 1 (10 g, lote 1): se preabsorbió el compuesto en bruto (10 g) en gel de sílice (10 g, 100-200 de malla) y se purificó usando un cartucho de sílice de 120 mg eluyendo con MeOH al 6 % en DCM (que contenía NH₃ al 0,1 % (acuoso)). Las fracciones deseadas se combinaron y evaporaron bajo presión reducida para dar 7,5 g de una espuma blanquecina. Purificación 2 (9 g en bruto, lote 2): El compuesto en bruto (9 g) se purificó usando exactamente el mismo procedimiento para dar 7 g como una espuma blanquecina. Los dos lotes (7,5 g y 7 g) se combinaron y disolvieron en MeOH (150 ml) para obtener una solución transparente, que se agitó durante 30 min. El sólido de color blanco que se cristalizó a partir de la solución se recogió por filtración, se lavó con éter dietílico (100 ml) y se secó para dar el compuesto del título (12 g) como un sólido de color blanco.

CLEM (procedimiento F) $R_t = 3,47$ min, $[M+H]^+ = 584,8$.
 RMN de ¹H para *N*-(2-(2-fluoro-4-((4-isopropilpiperazin-1-il)metil)fenil)piridin-4-il)-2-metoxipiridin-3-sulfonamida:

RMN de ¹H (600 MHz, DMSO-*d*6) ppm 1,00 (d, $J = 6,6$ Hz, 6 H), 2,39-2,47 (m, 4 H), 2,53-2,58 (m, 4 H), 2,70-2,75 (m, 1 H), 3,04-3,08 (m, 4 H), 3,52 (s, 2 H), 3,71-3,76 (m, 4 H), 3,83 (s, 3 H), 6,97 (dd, $J = 5,6, 1,7$ Hz, 1 H), 7,20 (d, $J = 11,0$ Hz, 1 H), 7,21-7,23 (m, 1 H), 7,39 (s a, 1 H), 7,77 (t, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 7,84 (d, $J = 3,0$ Hz, 1 H), 8,03 (d, $J = 3,0$ Hz, 1 H), 8,32 (d a, $J = 5,6$ Hz, 1 H), 11,01 (s a, 1 H).

Procedimiento B

Cargar 5-bromo-*N*-(2-(2-fluoro-4-((4-isopropilpiperazin-1-il)metil)fenil)piridin-4-il)-2-metoxipiridin-3-sulfonamida (80 g), morfolina (24,1 ml), NaO^tBu (26,6 g) y tolueno (800 ml) en un matraz. Purgar la mezcla con N₂ 3 veces antes de añadir

- Pd₂(dba)₃ (2,6 g) y Johnphos (3,3 g). Agitar la mezcla a 80 °C durante 1 h. Enfriar la mezcla de reacción a 10 °C-20 °C antes de condensar a ~300 ml. Diluir la mezcla con EtOAc (300 ml) y lavar con agua (600 ml). Separar la capa acuosa y acidificar a pH = 3-4 con HCl 2 N. Lavar la solución acuosa con EtOAc (2 × 300 ml). Ajustar el pH de la solución acuosa a 7-8 con amoníaco acuoso. Lavar la solución con DCM/MeOH (10/1,2, 2 × 400 ml). Combinar las capas orgánicas y concentrar para dar 54 g de producto en bruto como espuma de color amarillo. Recristalización de este producto en bruto con MeOH/MeCN (1/3, 8 volúmenes) para dar 31 g de producto con una pureza de un 92,9 %. Recristalización adicional con MeOH/DCM (7/3, 6 volúmenes) y secar bajo presión reducida a 40 °C-45 °C durante 18 h para dar el compuesto del título (22 g) como un sólido de color blanco con una pureza de un 98,9 %.

Procedimiento C

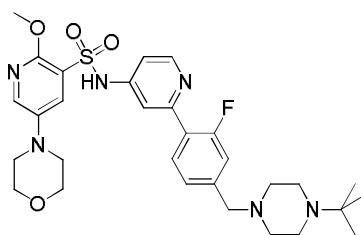
- 10 En un recipiente que contenía 5-bromo-N-(2-(2-fluoro-4-((4-isopropilpiperazin-1-il)metil)fenil)piridin-4-il)-2-metoxipiridin-3-sulfonamida (16,0 kg corregido por contenido, 27,7 mol) se añadieron tolueno (65,0 kg), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (0,60 kg), (2-bifenil)di-*terc*-butilfosfina (0,77 kg) y *terc*-butóxido de sodio (5,8 kg) secuencialmente. Se le añadió morfolina (5,4 kg) a 25 °C. Se agitó la mezcla de reacción durante 1,5 h a aprox. 83 °C antes de añadirse agua (48,7 kg) a aprox. 25 °C. Se le añadió tetrahidrofurano (6,5 kg) y se filtró la mezcla resultante.
- 15 Se separaron las capas y se desechó la capa orgánica. A la capa acuosa, se añadieron tetrahidrofurano (100 kg), tolueno (46,0 kg) y cloruro de sodio (8,0 kg). Se le añadió N-acetil-L-cisteína (9,9 kg) a aprox. 25 °C, ajustando el pH a aprox. 7,8. Se agitó la mezcla durante 4 h a aprox. 25 °C antes de separar las dos capas. Se extrajo la capa acuosa dos veces con tetrahidrofurano (2 × 100 kg) y dos veces con tolueno (2 × 40,0 kg). Se combinaron las cuatro capas orgánicas.
- 20 **1.er ciclo para retirar residuos de paladio y 1.ª cristalización:** A la capa orgánica combinada se le añadió silicatiol (1,7 kg). Se agitó la mezcla durante 16 h a aprox. 48 °C antes de filtrarse. La solución resultante se hizo circular a través de un cartucho CUNO a aprox. 48 °C durante 16 h antes de añadir tetrahidrofurano (16 kg). Se le añadió metanol (195 kg) en tres partes mientras se concentraba a vacío a 48-64 l para retirar el tetrahidrofurano. Se calentó la solución a aprox. 63 °C, se agitó durante 4 h, luego se enfrió a aprox. 3 °C durante 3 horas antes de agitarse durante 8 h. El sólido se aisló por filtración.
- 25 **2.º ciclo para retirar residuos de paladio y 2.ª cristalización:** El sólido húmedo se disolvió en tetrahidrofurano (210 kg) a aprox. 60 °C. Se redujo la temperatura a aprox. 25 °C y se le añadió silicatiol (1,6 kg). Se agitó la mezcla a aprox. 48 °C durante 16 h antes de filtrarla. La solución resultante se hizo circular a través de un cartucho CUNO a aprox. 48 °C durante 16 h antes de añadir tetrahidrofurano (16 kg). Se le añadió metanol (194 kg) en tres partes mientras se concentraba a vacío a 48-64 l para retirar el tetrahidrofurano. Se calentó la solución a aprox. 63 °C, se agitó durante 3,5 h, antes de enfriarse a aprox. 3 °C y se agitó durante 8 h. El sólido se aisló por centrifugación y se lavó con metanol (24 kg).
- 30 **3.er ciclo para retirar residuos de paladio y 3.ª cristalización:** El sólido húmedo se disolvió en tetrahidrofurano (210,0 kg) a aprox. 60 °C. Se redujo la temperatura a aprox. 25 °C y se le añadió silicatiol (1,8 kg). Se agitó la mezcla a aprox. 48 °C durante 19,5 h antes de filtrarla. La solución resultante se hizo circular a través de un cartucho CUNO a aprox. 48 °C durante 16 h antes de añadir tetrahidrofurano (16 kg). Se le añadió metanol (201 kg) en tres partes mientras se concentraba a vacío a 48-64 l para retirar el tetrahidrofurano. Se calentó la solución a aprox. 63 °C, se agitó durante 3 h, antes de enfriarse a aprox. 3 °C y se agitó durante 8 h. El sólido se aisló por centrifugación y se lavó con metanol (24 kg).
- 35 El producto sólido se secó durante 36 h a aprox. 48 °C bajo presión reducida para dar 10,2 kg del *compuesto del título* en un contenido de un 96,0 % y un rendimiento de hasta un 61 %.
- 40

Procedimiento D

- 45 En un primer recipiente, se disolvió N-(2-(2-fluoro-4-((4-isopropilpiperazin-1-il)metil)fenil)piridin-4-il)-2-metoxi-5-morfolinopiridin-3-sulfonamida de grado intermedio (8,0 kg, corregido por contenido, 13,7 mol) en dimetilsulfóxido (53,6 kg) a aprox. 73 °C. La solución resultante se transfirió a un segundo recipiente.
- Al segundo recipiente que contenía la solución de dimetilsulfóxido se le añadió alcohol isopropílico (20 kg) a aprox. 72 °C. Se enfrió la mezcla a aprox. 41 °C durante 0,5 h. Se enfrió la mezcla, se sembró con N-(2-(2-fluoro-4-((4-isopropilpiperazin-1-il)metil)fenil)piridin-4-il)-2-metoxi-5-morfolinopiridin-3-sulfonamida auténtica (0,17 kg, 0,01-0,03 en peso) y se agitó la solución resultante durante 18 h a aprox. 41 °C. Se le añadió alcohol isopropílico (104,0 kg) durante 20 h a aprox. 41 °C y se agitó la suspensión durante 3 h. Se enfrió la mezcla a aprox. 5 °C durante 8 horas y se envejeció durante 8 h. El sólido se aisló por centrifugación y se lavó con alcohol isopropílico (16,0 kg).
- 50 El producto sólido se secó durante 36 h a aprox. 41 °C bajo presión reducida para dar 6,3 kg del compuesto del título.

Ejemplo 2

N-(2-(4-((4-*terc*-butil)piperazin-1-il)metil)-2-fluorofenil)piridin-4-il)-2-metoxi-5-morfolinopiridin-3-sulfonamida

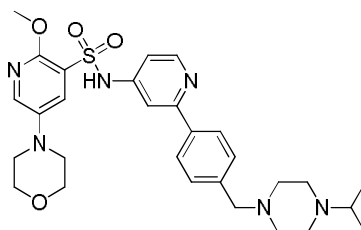


Se cargó un matraz de fondo redondeado con *N*-(2-(4-((4-*tert*-butil)piperazin-1-il)metil)2-fluorofenil)piridin-4-il)-5-cloro-2-metoxipiridin-3-sulfonamida (3060 mg, 5,58 mmol), morfolina (1 ml, 11,43 mmol), *tert*-butóxido de sodio (3425 mg, 35,6 mmol), Pd(OAc)₂ (127 mg, 0,566 mmol), RuPhos (523 mg, 1,121 mmol) y tolueno (40 ml). Se selló el sistema, se calentó termalmente en una atmósfera de nitrógeno a 90 °C y se agitó durante 30 min. Se filtró la mezcla de reacción a través de celite y se lavó con MeOH. El filtrado se concentró bajo presión reducida. Se disolvió el residuo en 23:3 de agua (que contenía ácido fórmico al 0,1 %):MeOH y se eluyó en una columna de gel de sílice de fase reversa de C18 usando un gradiente de MeCN al 5-25 % (que contenía ácido fórmico al 0,1 %) en agua (que contenía ácido fórmico al 0,1 %). Las fracciones deseadas se concentraron bajo presión reducida. Se disolvió el residuo en DMSO (8 × 3 ml) y se volvió a purificar mediante cromatografía en una columna Sunfire C19, eluyendo con un gradiente de MeCN al 5-25 % (que contenía ácido fórmico al 0,1 %) en agua (que contenía ácido fórmico al 0,1 %). Las fracciones impuras se combinaron, se concentraron bajo presión reducida, luego se volvieron a purificar mediante cromatografía usando una columna Sunfire C8 y eluyendo con un gradiente de MeCN/agua (con modificador de ácido fórmico). Las fracciones deseadas se concentraron bajo presión reducida. Los residuos puros de las purificaciones se combinaron y se eluyeron en una columna de gel de sílice de fase reversa de C18 usando un gradiente de MeCN al 5-55 % (que contenía NH₃ al 0,1 %) en agua (con un modificador de bicarbonato de amonio ajustado a pH 10). Las fracciones deseadas se concentraron bajo presión reducida. Se disolvió el residuo en la cantidad mínima de MeOH y se cristalizó un sólido de color blanco. El sólido se recogió por filtración y se secó para dar el compuesto del título (972 mg) como un sólido de color blanco.

CLEM (procedimiento A) R_t = 0,52 min, [M+H]⁺ = 599,4.

Ejemplo 3

N-(2-(4-((4-isopropil)piperazin-1-il)metil)fenil)piridin-4-il)-2-metoxi-5-morfolinopiridin-3-sulfonamida

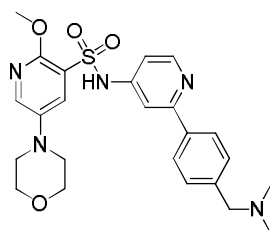


A un vial de microondas se le añadió 5-cloro-*N*-(2-(4-((4-isopropil)piperazin-1-il)metil)fenil)piridin-4-il)-2-metoxipiridin-3-sulfonamida (45 mg, 0,087 mmol), morfolina (0,015 ml, 0,174 mmol) y *tert*-butóxido de sodio (25,1 mg, 0,262 mmol), bis[tris(2-metilfenil)fosfino]paladio (6,24 mg, 8,72 μmol), BrettPhos (9,36 mg, 0,017 mmol) y tetrahidrofurano (1 ml). Se selló el recipiente de reacción, se purgó con nitrógeno y se calentó en un Biotage Initiator a 100 °C durante 30 min. Después de enfriar la reacción, se filtró la mezcla de reacción a través de celite y se concentró a vacío. El residuo se disolvió en 1:1 de MeOH:DMSO (1 ml) y se purificó mediante HPLC preparativa automática dirigida a masas (procedimiento A). Se evaporó el disolvente a vacío y el producto se secó adicionalmente en una corriente de nitrógeno en el aparato de soplado Radleys para dar el compuesto del título (12 mg).

CLEM (procedimiento B) R_t = 0,68 min, [M+H]⁺ = 567,6.

Ejemplo 4

N-(2-(4-((dimetilamino)metil)fenil)piridin-4-il)-2-metoxi-5-morfolinopiridin-3-sulfonamida



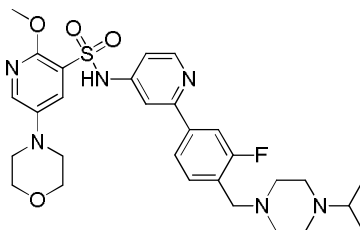
Se cargó un vial de microondas con 5-cloro-*N*-(2-(4-((dimetilamino)metil)fenil)piridin-4-il)-2-metoxipiridin-3-sulfonamida

(100 mg, 0,231 mmol), morfolina (0,040 ml, 0,462 mmol) y DavePhos (13,64 mg, 0,035 mmol), *tert*-butóxido de sodio (133 mg, 1,386 mmol), Pd₂(dba)₃ (10,58 mg, 0,012 mmol) y tetrahidrofurano (4 ml). Se selló el recipiente de reacción y se calentó en un sistema Biotage Initiator a 120 °C durante 30 min. Después de enfriar la reacción, se filtró la mezcla de reacción a través de celite y se concentró a vacío para dar el producto en bruto. El residuo se disolvió en 1:1 de MeOH:DMSO (1 ml) y se purificó mediante HPLC preparativa automática dirigida a masas (procedimiento B). Se evaporó el disolvente a vacío para dar el producto en bruto (69 mg). Se disolvió el producto en 1:1 de MeOH:DMSO y se volvió a purificar mediante cromatografía en gel de sílice de fase reversa de C18 usando un sistema de disolvente a base de MeCN:H₂O (con un modificador de bicarbonato de amonio ajustado a pH 10) (se realizó cromatografía para retirar el ácido fórmico residual de la primera purificación). El disolvente se evaporó a vacío para dar el compuesto del título (22 mg).

CLEM (procedimiento A) R_t = 0,43 min, [M+H]⁺ = 484,1.

Ejemplo 5

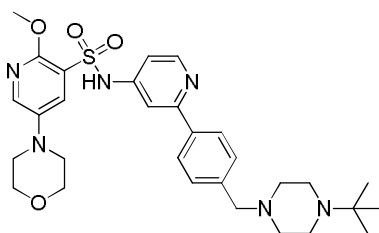
N-(2-(3-fluoro-4-((4-isopropilpiperazin-1-il)metil)fenil)piridin-4-il)-2-metoxi-5-morfolinopiridin-3-sulfonamida



Se cargó un vial de microondas con 5-cloro-*N*-(2-(3-fluoro-4-((4-isopropilpiperazin-1-il)metil)fenil)piridin-4-il)-2-metoxipiridin-3-sulfonamida (49 mg, 0,092 mmol), morfolina (0,017 ml, 0,194 mmol), Pd(OAc)₂ (2,5 mg, 0,011 mmol), *tert*-butóxido de sodio (52 mg, 0,541 mmol) y RuPhos (9 mg, 0,019 mmol) en tolueno (1 ml). El recipiente de reacción se selló y se calentó termalmente a 90 °C durante la noche. Se detuvo la reacción, se retiró el disolvente a vacío y el residuo se disolvió en 1:1 de MeOH:DSMO (1 ml) y se purificó mediante HPLC preparativa automatizada dirigida a masas (procedimiento B). Se secó el disolvente en una corriente de nitrógeno en el aparato de soplado Radleys para dar el producto en bruto, presuntamente como la sal del ácido fórmico. Se disolvió la muestra en MeOH y se purificó mediante cromatografía de columna (C18) de fase reversa, eluyendo con un gradiente de MeCN al 0-40 % (que contenía NH₃ al 0,1 %) en agua (con un modificador de bicarbonato de amonio ajustado a pH 10). Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron a vacío para dar el compuesto del título (15,4 mg).

Ejemplo 6

N-(2-(4-((4-*tert*-butil)piperazin-1-il)metil)fenil)piridin-4-il)-2-metoxi-5-morfolinopiridin-3-sulfonamida

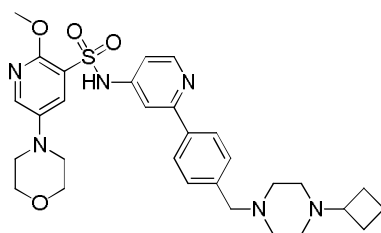


Se cargó un vial con *N*-(2-(4-((4-*tert*-butil)piperazin-1-il)metil)fenil)piridin-4-il)-5-cloro-2-metoxipiridin-3-sulfonamida (100 mg, 0,189 mmol), morfolina (0,04 ml, 0,464 mmol), *tert*-butóxido de sodio (109 mg, 1,132 mmol), Pd(OAc)₂ (4,24 mg, 0,019 mmol), RuPhos (17,61 mg, 0,038 mmol) y tolueno (5 ml). El vial se calentó a 90 °C termalmente durante 2 h. Se filtró la mezcla de reacción a través de celite y se lavó con MeOH. El filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en MeOH (2 × 1 ml) y se purificó mediante HPLC preparativa automática dirigida a masas (procedimiento B). Las fracciones deseadas se concentraron bajo presión reducida, luego el residuo se disolvió en MeOH (2 × 1 ml) y se volvió a purificar mediante HPLC preparativa automática dirigida a masas (procedimiento A). Se concentraron las fracciones deseadas bajo presión reducida para dar el compuesto del título (41 mg) como un sólido de color blanco.

CLEM (procedimiento A) R_t = 0,50 min, [M+H]⁺ = 581,6.

Ejemplo 7

N-(2-(4-((4-ciclobutilpiperazin-1-il)metil)fenil)piridin-4-il)-2-metoxi-5-morfolinopiridin-3-sulfonamida

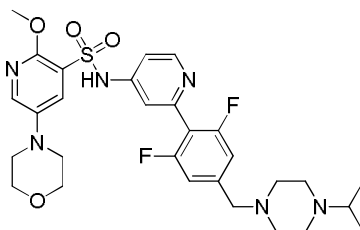


5 Se cargó un vial con 5-cloro-*N*-(2-(4-((4-ciclobutilpiperazin-1-il)metil)fenil)piridin-4-il)-2-metoxipiridin-3-sulfonamida (103,5 mg, 0,196 mmol), morfolina (0,04 ml, 0,464 mmol), *tert*-butóxido de sodio (113 mg, 1,176 mmol), Pd(OAc)₂ (4,40 mg, 0,020 mmol), RuPhos (18,29 mg, 0,039 mmol) y tolueno (5 ml). El vial se calentó a 90 °C termalmente durante 2 h. Se filtró la mezcla de reacción a través de celite y se lavó con MeOH. El filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en MeOH (2 × 1 ml) y se purificó mediante HPLC preparativa automática dirigida a masas (procedimiento B). Las fracciones deseadas se concentraron bajo presión reducida, luego el residuo se disolvió en MeOH (1 × 1 ml) y se volvió a purificar mediante HPLC preparativa automática dirigida a masas (procedimiento A). Se concentraron las fracciones deseadas bajo presión reducida para dar el compuesto del título (47 mg) como un sólido de color crema.

10 CLEM (procedimiento A) R_t = 0,50 min, [M+H]⁺ = 579,6.

Ejemplo 8

N-(2-(2,6-difluoro-4-((4-isopropilpiperazin-1-il)metil)fenil)piridin-4-il)-2-metoxi-5-morfolinopiridin-3-sulfonamida

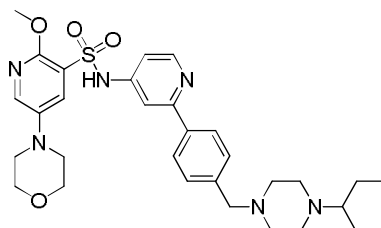


15 Se cargó un vial con 5-cloro-*N*-(2-(2,6-difluoro-4-((4-isopropilpiperazin-1-il)metil)fenil)piridin-4-il)-2-metoxipiridin-3-sulfonamida (70 mg, 0,127 mmol), morfolina (0,03 ml, 0,348 mmol), *tert*-butóxido de sodio (73 mg, 0,760 mmol), Pd(OAc)₂ (3 mg, 0,013 mmol), RuPhos (12 mg, 0,026 mmol) y tolueno (4 ml). Se calentó el vial a 90 °C termalmente durante 2,5 h y se dejó reposar a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en MeOH (2 × 1 ml) y se purificó mediante HPLC preparativa automática dirigida a masas (procedimiento B). Se concentraron las fracciones deseadas bajo soplado de nitrógeno, luego se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice de fase reversa de C18, eluyendo con un gradiente de MeCH al 5-85 % (que contenía NH₃ al 0,1 %) en agua (con un modificador de bicarbonato de amonio ajustado a pH 10) para dar, después de la concentración de las fracciones deseadas bajo presión reducida, el compuesto del título (32 mg) como un sólido de color blanco.

20 CLEM (procedimiento A) R_t = 0,57 min, [M+H]⁺ = 603,5.

Ejemplo 9

N-(2-(4-((4-(*sec*-butil)piperazin-1-il)metil)fenil)piridin-4-il)-2-metoxi-5-morfolinopiridin-3-sulfonamida



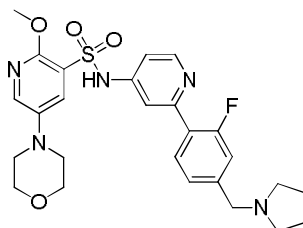
30 Se añadieron a un vial morfolina (0,066 ml, 0,755 mmol), *N*-(2-(4-((4-(*sec*-butil)piperazin-1-il)metil)fenil)piridin-4-il)-5-cloro-2-metoxipiridin-3-sulfonamida (200 mg, 0,377 mmol), *tert*-butóxido de sodio (218 mg, 2,264 mmol), Pd(OAc)₂ (8,47 mg, 0,038 mmol) y RuPhos (35,2 mg, 0,075 mmol), seguidos de tolueno (2 ml). Se selló el vial y se calentó a 90 °C durante 18 h. Luego se concentró a vacío la mezcla de la reacción, el residuo se disolvió en 1:1 de MeOH:DMSO (3 × 1 ml) y se purificó mediante HPLC preparativa automática dirigida a masas (procedimiento B). Se concentraron a vacío las fracciones deseadas, el producto en bruto se disolvió en 1:1 de MeOH:DMSO (2 × 1 ml) y se purificó mediante HPLC preparativa automática dirigida a masas (procedimiento A). Las fracciones deseadas se concentraron a vacío

35

para dar el compuesto del título (109,6 mg).
CLEM (procedimiento B) $R_t = 0,82$ min, $[M+H]^+ = 581,7$.

Ejemplo 10

***N*-(2-(2-fluoro-4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil)piridin-4-il)-2-metoxipiridin-3-sulfonamida**

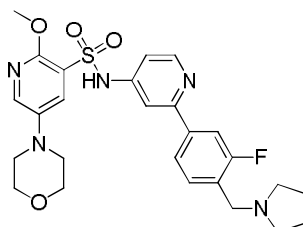


5 Se cargó un vial de microondas con 5-cloro-*N*-(2-(2-fluoro-4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil)piridin-4-il)-2-metoxipiridin-3-sulfonamida (309 mg, 0,648 mmol), morfolina (0,113 ml, 1,296 mmol), *tert*-butóxido de sodio (375 mg, 3,90 mmol), Pd(OAc)₂ (16 mg, 0,071 mmol), RuPhos (60,5 mg, 0,130 mmol) y tolueno (5 ml). Se selló el sistema, se calentó termalmente en una atmósfera de nitrógeno a 90 °C y se dejó en agitación durante 30 min. Se filtró la mezcla de
10 reacción a través de celite y se lavó con MeOH. El filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en DMSO (4 ml) y se purificó mediante HPLC preparativa automática dirigida a masas (procedimiento B). Las fracciones deseadas se concentraron bajo presión reducida. Luego, se disolvió el residuo en DMSO (1 ml) y se volvió a purificar mediante cromatografía en gel de sílice de fase reversa de C18, eluyendo con un gradiente de MeCN al 5-55 % (que contenía NH₃ al 0,1 %) en agua (con un modificador de bicarbonato de amonio ajustado a pH 10). Las
15 fracciones deseadas se concentraron bajo presión reducida. Se disolvió el residuo en la cantidad mínima de MeOH, se recogió por filtración el precipitado que se formó y se secó para dar el compuesto del título (82 mg) como un sólido de color blanco.

CLEM (procedimiento A) $R_t = 0,47$ min, $[M+H]^+ = 528,2$.

Ejemplo 11

***N*-(2-(3-fluoro-4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil)piridin-4-il)-2-metoxipiridin-3-sulfonamida**

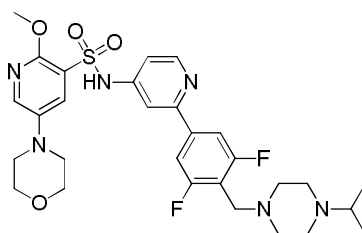


25 Se añadieron a un vial 5-cloro-*N*-(2-(3-fluoro-4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil)piridin-4-il)-2-metoxipiridin-3-sulfonamida (39 mg, 0,082 mmol), *tert*-butóxido de sodio (47,1 mg, 0,491 mmol), Pd(OAc)₂ (1,836 mg, 8,18 μmol), RuPhos (7,63 mg, 0,016 mmol), morfolina (0,019 ml, 0,221 mmol) y tolueno (2 ml). Se selló el vial y se calentó a 90 °C durante 3 h. Se añadieron partes adicionales de acetato de paladio (5 mg, 0,022 mmol) y RuPhos (8 mg, 0,017 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a 90 °C durante 1,5 h. Se le añadió MeOH (6 ml) y la mezcla de reacción se filtró a través de celite y se lavó con MeOH (6 ml). El disolvente se retiró a vacío. El residuo se disolvió en DMSO (1 ml) y se purificó mediante HPLC preparativa automática dirigida a masas (procedimiento B). Las fracciones deseadas se evaporaron por soplado con nitrógeno. El residuo se volvió a purificar mediante cromatografía en gel de sílice de fase reversa de
30 C18, eluyendo con un gradiente de MeCN al 5-80 % (que contenía NH₃ al 0,1 %) en agua (con un modificador de bicarbonato de amonio ajustado a pH 10). Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron a vacío para dar el compuesto del título (10 mg) como un sólido de color blanco.

CLEM (procedimiento A) $R_t = 0,52$ min, $[M+H]^+ = 528,5$.

Ejemplo 12

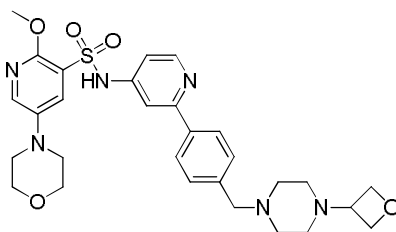
***N*-(2-(3,5-difluoro-4-((4-isopropilpiperazin-1-il)metil)fenil)piridin-4-il)-2-metoxipiridin-3-sulfonamida**



Se añadieron a un vial 5-cloro-*N*-(2-(3,5-difluoro-4-(4-isopropilpiperazin-1-il)metil)fenil)piridin-4-il)-2-metoxipiridin-3-sulfonamida (50 mg, 0,091 mmol), *tert*-butóxido de sodio (51 mg, 0,531 mmol), Pd(OAc)₂ (5 mg, 0,022 mmol), RuPhos (9 mg, 0,019 mmol), morfolina (0,021 ml, 0,245 mmol) y tolueno (2 ml). Se selló el vial y se calentó a 90 °C durante 2,5 h. Se evaporó el disolvente y el residuo se disolvió en DMSO (1 ml) y se purificó mediante HPLC preparativa automática dirigida a masas (procedimiento B). Las fracciones deseadas se evaporaron por soplado con nitrógeno. El residuo se volvió a purificar mediante cromatografía en gel de sílice de fase reversa de C18, eluyendo con un gradiente de MeCN al 5-80 % (que contenía NH₃ al 0,1 %) en agua (con un modificador de bicarbonato de amonio ajustado a pH 10). Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron a vacío para dar el compuesto del título (22 mg) como un sólido de color blanco.
CLEM (procedimiento A) R_t = 0,60 min, [M+H]⁺ = 603,5.

Ejemplo 13

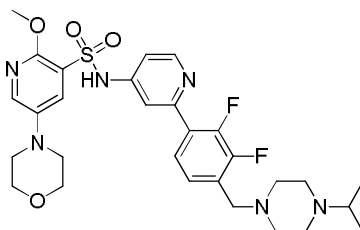
2-metoxi-5-morfolino-*N*-(2-(4-((4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)metil)fenil)piridin-4-il)piridin-3-sulfonamida



Se cargó un vial con 5-cloro-2-metoxi-*N*-(2-(4-((4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)metil)fenil)piridin-4-il)piridin-3-sulfonamida (90 mg, 0,170 mmol), morfolina (30 µl, 0,348 µmol), *tert*-butóxido de sodio (82 mg, 0,849 mmol), Pd(OAc)₂ (4 mg, 0,018 mmol) y RuPhos (16 mg, 0,034 mmol) en tolueno (1 ml). Se selló el vial y se calentó a 90 °C durante 6 h. Se enfrió la reacción, se filtró a través de celite, se lavó el sólido con MeOH (30 ml) y el filtrado se evaporó a vacío. El residuo se disolvió en 1:1 de MeOH:DMSO (2 × 1 ml) y se purificó mediante HPLC preparativa automática dirigida a masas (procedimiento B). Se retiró el disolvente en una corriente de nitrógeno en el aparato de soplado Radleys para dar el producto requerido presuntamente como la sal del ácido fórmico. Se disolvió el residuo en DMSO y se volvió a purificar mediante cromatografía en gel de sílice de fase reversa de C18, eluyendo con un gradiente de MeCN al 0-50 % (que contenía NH₃ al 0,1 %) en agua (con un modificador de bicarbonato de amonio ajustado a pH 10). Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron a vacío para dar el compuesto del título (19 mg).
CLEM (procedimiento A) R_t = 0,46 min, [M+H]⁺ = 581,5.

Ejemplo 14

N-(2-(2,3-difluoro-4-((4-isopropilpiperazin-1-il)metil)fenil)piridin-4-il)-2-metoxi-5-morfolinopiridin-3-sulfonamida



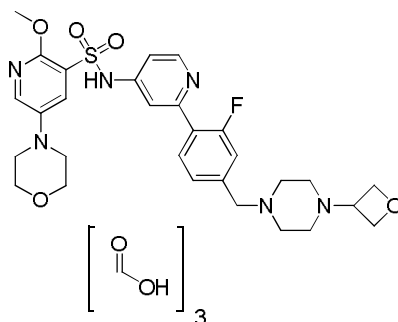
Se añadieron a un vial 5-cloro-*N*-(2-(2,3-difluoro-4-((4-isopropilpiperazin-1-il)metil)fenil)piridin-4-il)-2-metoxipiridin-3-sulfonamida (160 mg, 0,290 mmol), morfolina (0,068 ml, 0,783 mmol), *tert*-butóxido de sodio (167 mg, 1,739 mmol), Pd(OAc)₂ (13,01 mg, 0,058 mmol), RuPhos (27,0 mg, 0,058 mmol) y tolueno (2 ml). Se selló el vial y se calentó termalmente a 90 °C durante 3 h. Se filtró la mezcla de reacción a través de celite y se lavó con MeOH (40 ml). Se concentró el filtrado y el residuo se disolvió en DMSO (1 ml) y se purificó mediante HPLC preparativa automática dirigida a masas (procedimiento B). Las fracciones deseadas se evaporaron por soplado con nitrógeno. El residuo se volvió a purificar mediante cromatografía en gel de sílice de fase reversa de C18, eluyendo con un gradiente de MeCN

al 0-80 % (que contenía NH₃ al 0,1 %) en agua (con un modificador de bicarbonato de amonio ajustado a pH 10). Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron a vacío para dar el compuesto del título (24 mg) como un sólido de color amarillo pálido.

CLEM (procedimiento A) R_t = 0,57 min, [M+H]⁺ = 603,6.

5 Ejemplo 15

***N*-(2-(2-fluoro-4-((4-oxetan-3-il)piperazin-1-il)metil)fenil)piridin-4-il)-2-metoxi-5-morfolinopiridin-3-sulfonamida; sal del ácido 3-fórmico**

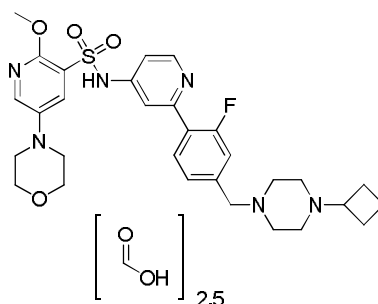


10 Se cargó un vial con 5-cloro-*N*-(2-(2-fluoro-4-((4-oxetan-3-il)piperazin-1-il)metil)fenil)piridin-4-il)-2-metoxipiridin-3-sulfonamida (51 mg, 0,093 mmol), morfolina (0,020 ml, 0,229 mmol), *tert*-butóxido de sodio (53 mg, 0,551 mmol), Pd(OAc)₂ (2,2 mg, 9,80 μmol) y RuPhos (9 mg, 0,019 mmol) y tolueno (2 ml). Se selló el vial y se calentó a 90 °C durante 2 h. Se añadieron partes adicionales de morfolina (0,020 ml, 0,229 mmol), Pd(OAc)₂ (2,2 mg, 9,80 μmol) y RuPhos (9 mg, 0,019 mmol) y se agitó la reacción durante la noche. El disolvente se retiró a vacío y el residuo se disolvió en 1:1 de MeOH:DMSO (1 ml) y se purificó mediante HPLC preparativa automática dirigida a masas (procedimiento B). Se secó el disolvente en una corriente de nitrógeno en el aparato de soplado Radleys para dar el compuesto del título (15 mg) como un sólido blanquecino.

15 CLEM (procedimiento B) R_t = 0,60 min, [M+H]⁺ = 599,6.

Ejemplo 16

20 ***N*-(2-(4-((4-ciclobutilpiperazin-1-il)metil)-2-fluorofenil)piridin-4-il)-2-metoxi-5-morfolinopiridin-3-sulfonamida; sal del ácido fórmico 2,5**

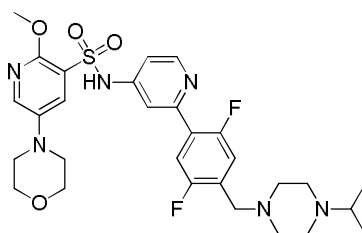


25 Se cargó un vial con 5-cloro-*N*-(2-(4-((4-ciclobutilpiperazin-1-il)metil)-2-fluorofenil)piridin-4-il)-2-metoxipiridin-3-sulfonamida (48 mg, 0,088 mmol), morfolina (0,020 ml, 0,229 mmol), *tert*-butóxido de sodio (51 mg, 0,531 mmol), Pd(OAc)₂ (2,0 mg, 8,91 μmol) y RuPhos (8,6 mg, 0,018 mmol) en tolueno (2 ml). Se selló el vial y se calentó a 90 °C durante 2 h. El disolvente se retiró a vacío y el residuo se disolvió en 1:1 de MeOH:DMSO (1 ml) y se purificó mediante HPLC preparativa automática dirigida a masas (procedimiento B). Se secó el disolvente en una corriente de nitrógeno en el aparato de soplado Radleys para dar el compuesto del título (12 mg) como un sólido blanquecino.

CLEM (procedimiento B) R_t = 0,74 min, [M+H]⁺ = 597,5.

Ejemplo 17

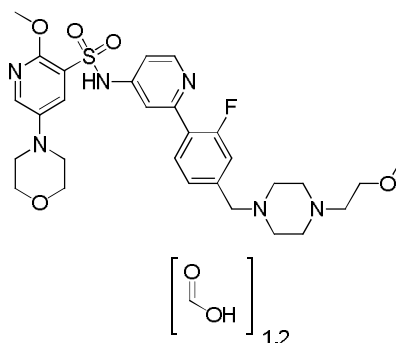
30 ***N*-(2-(2,5-difluoro-4-((4-isopropilpiperazin-1-il)metil)fenil)piridin-4-il)-2-metoxi-5-morfolinopiridin-3-sulfonamida**



5 Se calentó termalmente una mezcla de 5-cloro-*N*-(2-(2,5-difluoro-4-((4-isopropilpiperazin-1-il)metil)fenil)piridin-4-il)-2-metoxipiridin-3-sulfonamida (516 mg, 0,935 mmol), morfolina (0,164 ml, 1,869 mmol), *tert*-butóxido de sodio (539 mg, 5,61 mmol), Pd(OAc)₂ (20,99 mg, 0,093 mmol), RuPhos (87 mg, 0,187 mmol) y tolueno (2 ml) a 90 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 3 h. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se filtró a través de celite y se lavó con MeOH. El filtrado se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice de fase reversa de C18, eluyendo con un gradiente de MeCN al 5-25 % (que contenía ácido fórmico al 0,1 %) en agua (que contenía ácido fórmico al 0,1 %). Las fracciones deseadas se concentraron bajo presión reducida. Se volvió a purificar el residuo mediante cromatografía preparativa de fase reversa usando una columna Sunfire C18, eluyendo con un gradiente de MeCN al 5-35 % (que contenía ácido fórmico al 0,1 %) en agua (que contenía ácido fórmico al 0,1 %). Se concentraron las fracciones deseadas bajo presión reducida y se volvió a purificar el residuo mediante cromatografía en gel sílice de fase reversa de C18, eluyendo con un gradiente de MeCN al 5-55 % (que contenía NH₃ al 0,1 %) en agua (con un modificador de bicarbonato de amonio ajustado a pH 10). Se concentraron las fracciones deseadas bajo presión reducida y se secaron en el horno (40 °C) durante 72 horas para dar el compuesto del título (139 mg) como un sólido blanquecino. CLEM (procedimiento A) R_t = 0,57 min, [M+H]⁺ = 603,4.

Ejemplo 18

***N*-(2-(2-fluoro-4-((4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)metil)fenil)piridin-4-il)-2-metoxi-5-morfolinopiridin-3-sulfonamida; sal del ácido fórmico 1,2**

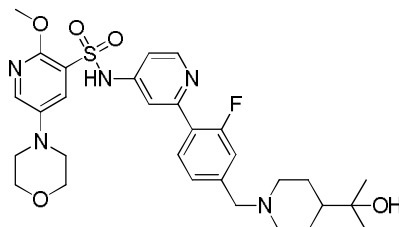


20 A una suspensión agitada de *N*-(2-(2-fluoro-4-formilfenil)piridin-4-il)-2-metoxi-5-morfolinopiridin-3-sulfonamida (40 mg, 0,085 mmol) en MeOH (0,45 ml) y ácido acético (0,05 ml) se le añadió 1-(2-metoxietil)piperazina (14,42 mg, 0,100 mmol). Se agitó la solución resultante durante 30 min cuando se le añadió 2-picolinaborano (13,58 mg, 0,127 mmol) y se agitó la solución a 50 °C durante la noche. Después de enfriar, se retiró el disolvente mediante soplado con nitrógeno. El residuo se disolvió en 1:1 de MeOH:DMSO (1 ml) y se purificó mediante HPLC preparativa automática dirigida a masas (procedimiento B). Se secó el disolvente en una corriente de nitrógeno en el aparato de soplado Radleys para dar el compuesto del título (29,2 mg). CLEM (procedimiento A) R_t = 0,51 min, [M+H]⁺ = 601,1.

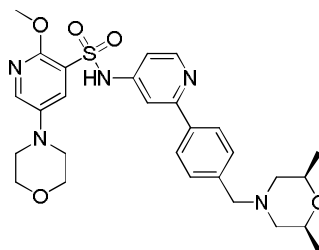
De forma similar se prepararon:

30

Número de Ejemplo	Nombre	Estructura	Precursor	Procedimiento de purificación	CLEM R _t (min)	[M+H] ⁺
<u>Ejemplo 19</u>	N-(2-(2-fluoro-4-((3-metilpirrolidin-1-il)metil)fenil)piridin-4-il)-2-metoxi-5-morfolinopiridin-3-sulfonamida		3-metilpirrolidina	A	0,53	542,1
<u>Ejemplo 20</u>	N-(2-(2-fluoro-4-((2-metilpirrolidin-1-il)metil)fenil)piridin-4-il)-2-metoxi-5-morfolinopiridin-3-sulfonamida		2-metilpirrolidina	A	0,51	542
<u>Ejemplo 21</u>	N-(2-(2-fluoro-4-(piperidin-1-ilmetil)fenil)piridin-4-il)-2-metoxi-5-morfolinopiridin-3-sulfonamida; sal del ácido fórmico		piperidina	B	0,52	542,1

Ejemplo 22***N*-(2-(2-fluoro-4-((2-hidroxiopropan-2-il)piperidin-1-il)metil)fenil)piridin-4-il)-2-metoxi-5-morfolinopiridin-3-sulfonamida**

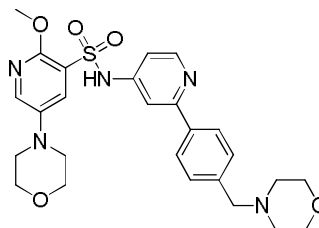
- 5 A una solución agitada de *N*-(2-(2-fluoro-4-formilfenil)piridin-4-il)-2-metoxi-5-morfolinopiridin-3-sulfonamida (99 mg, 0,210 mmol) en MeOH (1 ml) y ácido acético (0,1 ml) se le añadió 2-(piperidin-4-il)propan-2-ol (34 mg, 0,237 mmol) y la reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 30 min, cuando se le añadió 2-picolinaborano (32 mg, 0,299 mmol) en una carga. Después de agitar durante el fin de semana, el disolvente se retiró a vacío y el residuo se disolvió en 1:1 MeOH:DMSO (2 × 1 ml) y se purificó mediante HPLC preparativa automática dirigida a masas (procedimiento A). El disolvente se evaporó a vacío para dar el compuesto del título (82 mg) como un sólido de color blanco.
- 10 CLEM (procedimiento B) $R_t = 0,69$ min, $[M+H]^+ = 600,2$.

Ejemplo 23***N*-(2-(4-(((*cis*)-2,6-dimetilmorfolino)metil)fenil)piridin-4-il)-2-metoxi-5-morfolinopiridin-3-sulfonamida**

- 15 A una solución de ácido (4-(bromometil)fenil)borónico (1 g, 4,65 mmol) en 2-metiltetrahidrofurano (15 ml) se le añadió (*cis*)-2,6-dimetilmorfolina (0,536 g, 4,65 mmol) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 h. Se filtró la mezcla de reacción a través de celite, se lavó con EtOAc (50 ml) y el filtrado se evaporó a ácido (4-(((*cis*)-2,6-dimetilmorfolino)metil)fenil)borónico en bruto (1,6 g).
- 20 A una solución agitada de *N*-(2-cloropiridin-4-il)-2-metoxi-5-morfolinopiridin-3-sulfonamida (250 mg, 0,650 mmol) en 1,4-dioxano (8 ml) y agua (2 ml) se le añadió una parte de ácido (4-(((*cis*)-2,6-dimetilmorfolino)metil)fenil)borónico en bruto (405 mg), K_3PO_4 (344 mg, 1,624 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se desgasificó durante 30 min a temperatura ambiente. Se le añadió el precatalizador de 2.^a generación Xphos (51,1 mg, 0,065 mmol) a temperatura ambiente y se volvió a desgasificar la mezcla de reacción durante 30 min a temperatura ambiente. Se agitó el tubo sellado durante 18 h a 110 °C. Se filtró la mezcla de reacción a través de celite y se lavó con EtOAc (100 ml). Se evaporó el filtrado y se purificó el residuo (500 mg) mediante HPLC preparativa (procedimiento B). Las fracciones recogidas se liofilizaron para dar el compuesto del título (54 mg) como un sólido de color blanco.
- 25 CLEM (procedimiento G) $R_t = 1,40$ min, $[M+H]^+ = 554,3$.

Ejemplo 24

- 30 **2-metoxi-s-morfolino-*N*-(2-(4-(morfolinometil)fenil)piridin-4-il)piridin-3-sulfonamida**



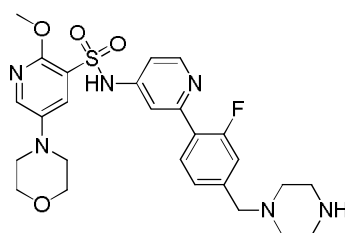
A una solución de ácido (4-(bromometil)fenil)borónico (1 g, 4,65 mmol) en 2-metiltetrahidrofurano (15 ml) se le añadió morfolina (0,405 g, 4,65 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente

durante 2 h. Se filtró la mezcla de reacción a través de celite, se lavó con EtOAc (50 ml) y el filtrado se evaporó para dar ácido (4-(morfolinometil)fenil)borónico en bruto (1,5 g).

5 A una solución agitada de *N*-(2-cloropiridin-4-il)-2-metoxi-5-morfolinopiridin-3-sulfonamida (250 mg, 0,650 mmol) en 1,4-dioxano (8 ml) y agua (2 ml) se le añadió una parte de ácido (4-(morfolinometil)fenil)borónico en bruto (359 mg, 1,624 mmol), K₃PO₄ (344 mg, 1,624 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se desgasificó durante 30 min a temperatura ambiente. Se le añadió precatalizador de 2.^a generación Xphos (25,5 mg, 0,032 mmol) a temperatura ambiente. Se volvió a desgasificar la mezcla de reacción durante 30 min a temperatura ambiente. Se agitó el tubo sellado durante 18 h a 110 °C. Se filtró la mezcla de reacción a través de celite, se lavó con EtOAc (100 ml) y se evaporó el filtrado. Se purificó el residuo (400 mg) mediante HPLC preparativa (procedimiento C). Las fracciones recogidas se liofilizaron para dar el compuesto del título (116 mg) como un sólido de color blanco. CLEM (procedimiento G) R_t = 1,29 min, [M+H]⁺ = 526,3.

Ejemplo 25

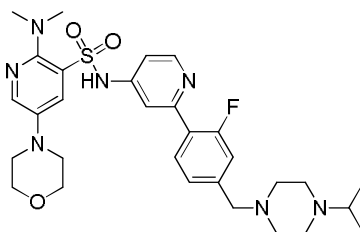
N-(2-(2-fluoro-4-(piperazin-1-ilmetil)fenil)piridin-4-il)-2-metoxi-5-morfolinopiridin-3-sulfonamida;



15 Se cargó un matraz de fondo redondeado con *tert*-butil 4-(3-fluoro-4-(4-(2-metoxi-5-morfolinopiridin-3-sulfonamido)piridin-2-il)encil)piperazin-1-carboxilato (1128 mg, 1,755 mmol) y DCM (10 ml). Se le añadió luego ácido trifluoro acético (1,5 ml, 19,60 mmol), se selló el recipiente y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. Se disolvió el residuo en 4:9 de DMSO:agua (con un modificador de bicarbonato de amonio ajustado a pH 10) y se eluyó en una columna de gel de sílice de fase reversa de C18 usando un gradiente de MeCN al 5-95 % (que contenía NH₃ al 0,1 %) en agua con un modificador de bicarbonato de amonio ajustado a pH 10). Se concentraron las fracciones deseadas bajo presión reducida, se disolvieron en la cantidad mínima de DCM:MeOH en 50:50 y se recogió por filtración el precipitado que se formó y se secó para dar el compuesto del título (763 mg) como un sólido de color blanco. CLEM (procedimiento A) R_t = 0,45 min, [M+H]⁺ = 543,3.

Ejemplo 26

2-(dimetilamino)-*N*-(2-(2-fluoro-4-(4-isopropilpiperazin-1-il)metil)fenil)piridin-4-il)-5-morfolinopiridin-3-sulfonamida

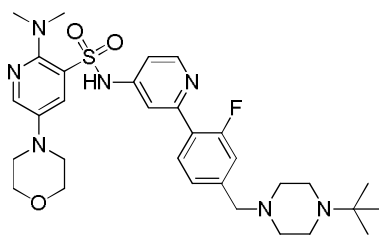


30 Se cargó un vial con morfolina (0,064 ml, 0,731 mmol), *tert*-butóxido de sodio (176 mg, 1,829 mmol) y 5-cloro-2-(dimetilamino)-*N*-(2-(2-fluoro-4-(4-isopropilpiperazin-1-il)metil)fenil)piridin-4-il)piridin-3-sulfonamida (200 mg, 0,366 mmol) en tetrahidrofurano seco (10 ml). La mezcla de reacción se desgasificó usando argón durante 30 min y se le añadió 2'-(diclohexilfosfino)-*N,N*-dimetil-[1,1'-bifenil]-2-amina (23,02 mg, 0,058 mmol) seguido de Pd₂(dba)₃ (16,74 mg, 0,018 mmol). Se selló el recipiente de reacción y se calentó en un microondas Anton Parr a 120 °C durante 40 min. Se filtró la mezcla de reacción a través de celite, se lavó con MeOH/DCM al 10 % (10 ml) y se evaporó el filtrado. Se purificó el residuo (350 mg) mediante HPLC preparativa (procedimiento F). Las fracciones recogidas se liofilizaron para dar el compuesto del título (97 mg) como un sólido de color amarillo pálido. CLEM (procedimiento H) R_t = 2,96 min, [M+H]⁺ = 598,3.

Ejemplo 27

N-(2-(4-(4-(*tert*-butil)piperazin-1-il)metil)-2-fluorofenil)piridin-4-il)-2-(dimetilamino)-5-morfolinopiridin-3-sulfonamida

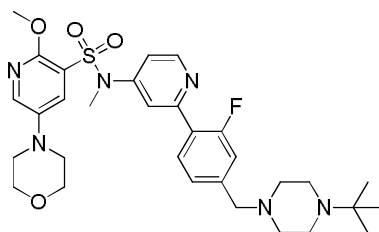
40



- 5 Se cargó un tubo sellado con morfolina (0,078 ml, 0,891 mmol), *tert*-butóxido de sodio (214 mg, 2,228 mmol) y *N*-(2-(4-((4-(*tert*-butil)piperazin-1-il)metil)-2-fluorofenil)piridin-4-il)-5-cloro-2-(dimetilamino)piridin-3-sulfonamida (250 mg, 0,446 mmol) en tetrahidrofurano seco (10 ml). La mezcla de reacción se desgasificó usando argón durante 30 min y se le añadió 2'-(diciclohexilfosfino)-*N,N*-dimetil-[1,1'-bifenil]-2-amina (28,1 mg, 0,071 mmol) seguido de Pd₂(dba)₃ (20,40 mg, 0,022 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 120 °C durante 40 min. Se filtró la mezcla de reacción, se lavó con MeOH/DCM al 10 % (10 ml) y se evaporó el filtrado. Se purificó el residuo (450 mg) mediante HPLC preparativa (procedimiento H). Las fracciones deseadas se liofilizaron para dar el compuesto del título (50 mg)
- 10 CLEM (procedimiento H) R_t = 3,11 min, [M+H]⁺ = 612,3.

Ejemplo 28

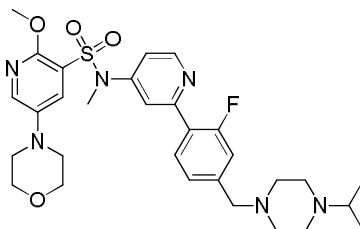
N-(2-(4-((4-(*tert*-butil)piperazin-1-il)metil)-2-fluorofenil)piridin-4-il)-2-metoxi-*N*-metil-5-morfolinopiridin-3-sulfonamida



- 15 Se disolvió *N*-(2-(4-((4-(*tert*-butil)piperazin-1-il)metil)-2-fluorofenil)piridin-4-il)-2-metoxi-5-morfolinopiridin-3-sulfonamida (100 mg, 0,167 mmol) en DMF (2 ml) y se trató con carbonato de potasio (27,7 mg, 0,200 mmol). Diez minutos más tarde, se le añadió yodometano (0,013 ml, 0,200 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Luego se concentró a vacío la mezcla de reacción, el residuo se disolvió en 1:1 de MeOH:DMSO (1 ml) y se purificó mediante HPLC preparativa automática dirigida a masas (procedimiento A). Se secó el disolvente en una corriente de nitrógeno en el aparato de soplado Radleys para dar el compuesto del título (42,3 mg).
- 20 CLEM (procedimiento B) R_t = 1,25 min, [M+H]⁺ = 613,2.

Ejemplo 29

N-(2-(2-fluoro-4-((4-isopropilpiperazin-1-il)metil)fenil)piridin-4-il)-2-metoxi-*N*-metil-5-morfolinopiridin-3-sulfonamida

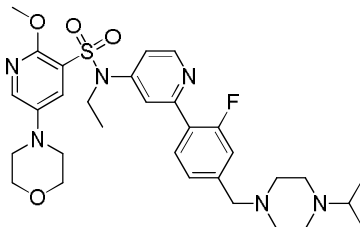


- 25 Se añadieron a un vial de microondas 5-cloro-*N*-(2-(2-fluoro-4-((4-isopropilpiperazin-1-il)metil)fenil)piridin-4-il)-2-metoxi-*N*-metilpiridin-3-sulfonamida (150 mg, 0,274 mmol), *tert*-butóxido de sodio (132 mg, 1,368 mmol), morfolina (0,048 ml, 0,547 mmol), Pd₂(dba)₃ (12,53 mg, 0,014 mmol) y Davephos (16,16 mg, 0,041 mmol), seguidos de tetrahidrofurano (5 ml). Se selló el vial y se calentó a 120 °C durante 30 min en el aparato de microondas. Se repitió el mismo procedimiento (exactamente a la misma escala) para producir más material en bruto. Las mezclas de reacción de las 2 reacciones se combinaron y concentraron a vacío, el residuo se disolvió en 1:1 de MeOH:DMSO (3 × 1 ml) y se purificó mediante HPLC preparativa automática dirigida a masas (procedimiento B). El disolvente se concentró a vacío y el residuo se disolvió en 1:1 de MeOH:DMSO (2 × 1 ml) y se volvió a purificar mediante HPLC preparativa automática dirigida a masas (procedimiento A). Se concentró a vacío el disolvente para dar una goma de color amarillo que se transfirió a un vial y se dejó en el horno de vacío durante 2 h para dar el compuesto del título (98,7 mg) como un sólido de color amarillo.
- 30
- 35

CLEM (procedimiento B) $R_t = 1,20$ min, $[M+H]^+ = 599,2$.

Ejemplo 30

N-etil-*N*-(2-(2-fluoro-4-((4-isopropilpiperazin-1-il)metil)fenil)piridin-4-il)-2-metoxi-5-morfolinopiridin-3-sulfonamida



5

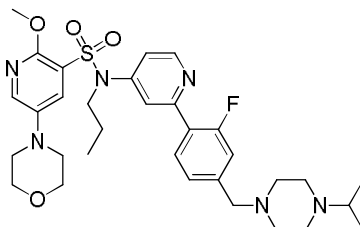
Se añadieron a un vial de microondas morfolina (0,243 ml, 2,79 mmol), 5-cloro-*N*-etil-*N*-(2-(2-fluoro-4-((4-isopropilpiperazin-1-il)metil)fenil)piridin-4-il)-2-metoxipiridin-3-sulfonamida (785 mg, 1,397 mmol), Davephos (82 mg, 0,209 mmol), *tert*-butóxido de sodio (671 mg, 6,98 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (63,9 mg, 0,070 mmol), seguidos de tetrahidrofurano (12 ml). Se selló el vial y se calentó a 120 °C durante 30 min en un aparato de microondas. La mezcla de reacción se concentró entonces a vacío y se repartió entre EtOAc (150 ml) e hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado (150 ml), se separó la fase acuosa y se extrajo con EtOAc adicional (150 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron luego a través de una frita hidrófoba y se concentraron a vacío para proporcionar un aceite de color naranja. Se purificó el aceite residual por intercambio iónico SPE en NH_2 (50 g) eluyendo con un gradiente de EtOAc al 0-25 % en ciclohexano. Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron a vacío para dar un aceite de color amarillo. El aceite de color amarillo se disolvió luego en 1:1 de MeOH:DMSO (3 × 1 ml) y se purificó mediante HPLC preparativa automática dirigida a masas (procedimiento B). Se concentró el disolvente a vacío para dar un sólido blanquecino. El sólido se disolvió en 1:1 de MeOH:DMSO (1 ml) y se volvió a purificar mediante HPLC preparativa automática dirigida a masas (procedimiento A). El disolvente se concentró a vacío para dar el compuesto del título (222,4 mg) como un sólido de color amarillo claro.

CLEM (procedimiento B) $R_t = 1,25$ min, $[M+H]^+ = 613,4$.

20

Ejemplo 31

N-(2-(2-fluoro-4-((4-isopropilpiperazin-1-il)metil)fenil)piridin-4-il)-2-metoxi-5-morfolino-*N*-propilpiridin-3-sulfonamida



Se disolvió *N*-(2-(2-fluoro-4-((4-isopropilpiperazin-1-il)metil)fenil)piridin-4-il)-2-metoxi-5-morfolinopiridin-3-sulfonamida (50 mg, 0,086 mmol) en DMF (1 ml). A esto se le añadió carbonato de potasio (20 mg, 0,145 mmol) y 1-yodopropano (13 μ l, 0,133 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 4 h. Se le añadió otra parte de 1-yodopropano (130 μ l, 1,33 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 16,5 h. La mezcla reacción se repartió entre EtOAc (10 ml) y agua (10 ml). Se secó el extracto orgánico (frita hidrófoba) y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo mediante HPLC preparativa automatizada dirigida a masas (procedimiento A) para dar el compuesto del título (34 mg) como un sólido de color marrón claro.

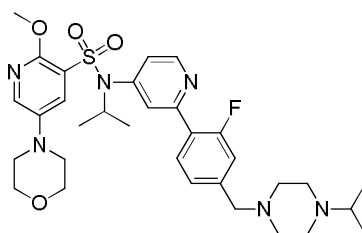
CLEM (procedimiento B) $R_t = 1,32$ min, $[M+H]^+ = 627,4$.

30

Ejemplo 32

N-(2-(2-fluoro-4-((4-isopropilpiperazin-1-il)metil)fenil)piridin-4-il)-*N*-isopropil-2-metoxi-5-morfolinopiridin-3-sulfonamida

35

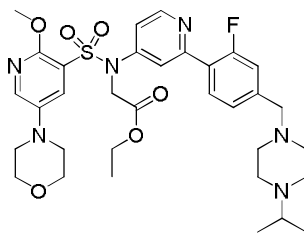


Se disolvió *N*-(2-(2-fluoro-4-((4-isopropilpiperazin-1-il)metil)fenil)piridin-4-il)-2-metoxi-5-morfolinopiridin-3-sulfonamida (100 mg, 0,171 mmol) en DMF (1 ml). A esto se le añadió carbonato de potasio (100 mg, 0,724 mmol) y 2-yodopropano (0,1 ml, 1,0 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 60 °C durante 15,5 h. Se le añadió otra parte de 2-yodopropano (0,1 ml, 1,0 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a 60 °C durante 9 h. Se añadieron partes adicionales de carbonato de potasio (100 mg, 0,724 mmol) y 2-yodopropano (0,5 ml, 5,0 mmol) y se calentó la mezcla de reacción a 60 °C durante 15 h. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se repartió entre EtOAc (20 ml) y agua (20 ml). Se secó el extracto orgánico (frita hidrófoba) y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo mediante HPLC preparativa automatizada dirigida a masas (procedimiento A) para dar el compuesto del título (39 mg) como un sólido blanquecino.

CLEM (procedimiento B) $R_t = 1,29$ min, $[M+H]^+ = 627,4$.

Ejemplo 33

2-(*N*-(2-(2-fluoro-4-((4-isopropilpiperazin-1-il)metil)fenil)piridin-4-il)-2-metoxi-5-morfolinopiridin-3-sulfonamido)acetato de etilo

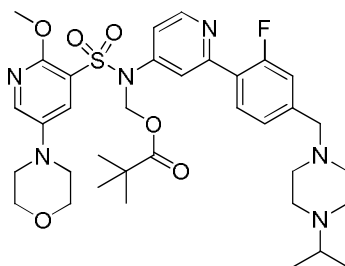


Se disolvió *N*-(2-(2-fluoro-4-((4-isopropilpiperazin-1-il)metil)fenil)piridin-4-il)-2-metoxi-5-morfolinopiridin-3-sulfonamida (50 mg, 0,086 mmol) en DMF (1 ml). A esto se le añadió carbonato de potasio (20 mg, 0,145 mmol) y 2-cloroacetato de etilo (0,014 ml, 0,128 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Se le añadió otra parte de 2-cloroacetato de etilo (0,14 ml, 1,28 mmol) y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla reacción se repartió entre EtOAc (10 ml) y agua (10 ml). Se secó el extracto orgánico (frita hidrófoba) y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo mediante HPLC preparativa automatizada dirigida a masas (procedimiento A) para dar el compuesto del título (28 mg) como un sólido blanquecino.

CLEM (procedimiento B) $R_t = 1,23$ min, $[M+H]^+ = 671,4$.

Ejemplo 34

2-(*N*-(2-(2-fluoro-4-((4-isopropilpiperazin-1-il)metil)fenil)piridin-4-il)-2-metoxi-5-morfolinopiridin-3-sulfonamido)metilo



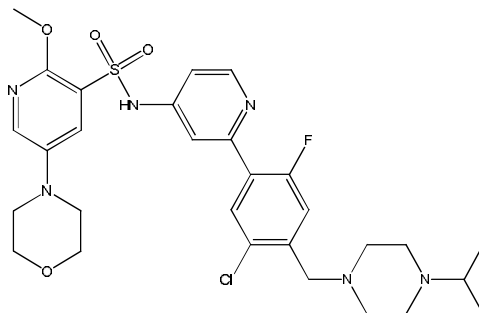
Se disolvió *N*-(2-(2-fluoro-4-((4-isopropilpiperazin-1-il)metil)fenil)piridin-4-il)-2-metoxi-5-morfolinopiridin-3-sulfonamida (50 mg, 0,086 mmol) en DMF (1 ml). A esto se le añadió carbonato de potasio (20 mg, 0,145 mmol) y pivalato de clorometilo (0,018 ml, 0,128 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 4 h. Se le añadió otra parte de pivalato de clorometilo (0,180 ml, 1,28 mmol) y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla reacción se repartió entre EtOAc (10 ml) y agua (10 ml). Se secó el extracto orgánico (frita hidrófoba) y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo mediante HPLC preparativa automatizada dirigida a masas (procedimiento A) para dar el compuesto del título (32 mg) como un sólido blanquecino.

CLEM (procedimiento B) $R_t = 1,39$ min, $[M+H]^+ = 699,5$.

Un compuesto adicional que se preparó es:

Ejemplo 35

5 ***N*-(2-(5-cloro-2-fluoro-4-((4-isopropilpiperazin-1-il)metil)fenil)piridin-4-il)-2-metoxi-5-morfolinopiridin-3-sulfonamida**



CLEM (procedimiento G) $R_t = 1,60$ min, $[M+H]^+ = 619,6$.

El ejemplo 35 puede prepararse mediante el procedimiento siguiente:

10 A una solución agitada de *N*-(2-cloropiridin-4-il)-2-metoxi-5-morfolinopiridin-3-sulfonamida (50 mg, 0,130 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) y agua (3 ml) se le añadió ácido (5-cloro-2-fluoro-4-((4-isopropilpiperazin-1-il)metil)fenil)borónico (300 mg, 0,954 mmol), K_3PO_4 (69 mg, 0,326 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se desgasificó durante 30 min a temperatura ambiente. Se le añadió el precatizador de 2.^a generación Xphos (10 mg, 0,013 mmol) a temperatura ambiente y se volvió a desgasificar la mezcla de reacción durante 30 min a temperatura ambiente. Se agitó el tubo sellado durante 18 h a 110 °C. Se filtró la mezcla de reacción a través de celite, lavando con EtOAc (100 ml), y se concentró el filtrado a vacío para dar 300 mg de residuo en bruto.

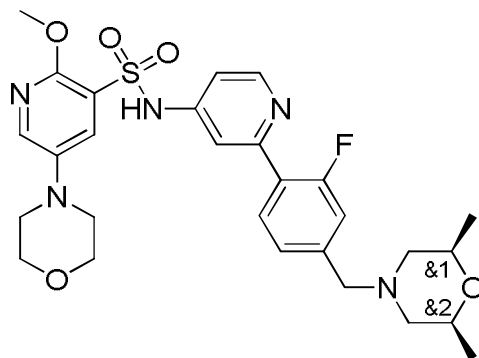
Se repitió la reacción en una escala mayor:

20 a una solución agitada de *N*-(2-cloropiridin-4-il)-2-metoxi-5-morfolinopiridin-3-sulfonamida (250 mg, 0,650 mmol) en 1,4-dioxano (30 ml) y agua (6 ml) se le añadió ácido (5-cloro-2-fluoro-4-((4-isopropilpiperazin-1-il)metil)fenil)borónico (1635 mg, 5,20 mmol), K_3PO_4 (344 mg, 1,624 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se desgasificó durante 30 min a temperatura ambiente. Se le añadió el precatizador de 2.^a generación Xphos (51 mg, 0,065 mmol) a temperatura ambiente y se volvió a desgasificar la mezcla de reacción durante 30 min a temperatura ambiente. Se agitó el tubo sellado durante 18 h a 110 °C. Se filtró la mezcla de reacción a través de celite, lavando con EtOAc (100 ml), y se concentró el filtrado a vacío para dar 2,5 g de residuo en bruto.

25 Se purificaron los residuos en bruto combinados (2,8 g) mediante HPLC preparativa (procedimiento J). Las fracciones recogidas se liofilizaron para dar el compuesto del título (40 mg) como un sólido de color blanco. CLEM (procedimiento G) $R_t = 1,60$ min, $[M+H]^+ = 619,6$.

Ejemplo 36

30 ***Rac-N*-(2-(4-(((2*S*,6*R*)-2,6-dimetilmorfolino)metil)-2-fluorofenil)piridin-4-il)-2-metoxi-5-morfolinopiridin-3-sulfonamida**

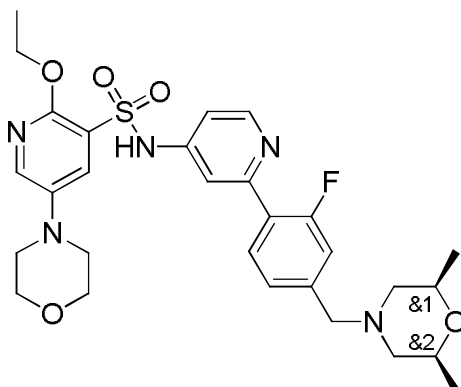


Se desgasificó una solución de *rac*-5-cloro-*N*-(2-(4-(((2*S*,6*R*)-2,6-dimetilmorfolino)metil)-2-fluorofenil)piridin-4-il)-2-metoxipiridin-3-sulfonamida (0,150 g, 0,288 mmol) y terc-butóxido de sodio (0,083 g, 0,864 mmol) en tolueno anhidro (5 ml) usando argón durante 15 min. Se añadieron 2-diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxibifenilo (0,013 g,

0,029 mmol), Pd(OAc)₂ (0,003 g, 0,014 mmol) y morfolina (0,050 ml, 0,576 mmol) y se desgasificó la mezcla usando argón durante 15 min adicionales. Se agitó después la mezcla de reacción en un tubo sellado a 90 °C durante 6 h. Se filtró la mezcla a través de celite, lavando con EtOAc (2 × 50 ml) y se retiró el disolvente a vacío para dar material en bruto como un sólido de color marrón. Se repitió la reacción en una escala de 0,08 g y se purificaron los lotes en bruto combinados mediante HPLC preparativa (procedimiento K). Se concentraron a vacío las fracciones recogidas para dar el compuesto del título (48 mg) como un sólido blanquecino. CLEM (procedimiento G) R_t = 1,48 min, [M+H]⁺ = 572,2.

Ejemplo 37

10 **Rac-N-(2-(4-(((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)metil)-2-fluorofenil)piridin-4-il)-2-etoxi-5-morfolinopiridin-3-sulfonamida**



Se desgasificó una solución de rac-5-cloro-N-(2-(4-(((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)metil)-2-fluorofenil)piridin-4-il)-2-etoxipiridin-3-sulfonamida (300 mg, 0,561 mmol) y terc-butóxido de sodio (162 mg, 1,682 mmol) en tolueno anhidro (5 ml) usando argón durante 15 min. Se añadieron 2-diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxibifenilo (26 mg, 0,056 mmol), Pd(OAc)₂ (6 mg, 0,028 mmol) y morfolina (0,098 ml, 1,121 mmol) y se desgasificó la mezcla usando argón durante 5 min adicionales. Se agitó después la mezcla de reacción en un tubo sellado a 90 °C durante 6 h. Se inactivó la mezcla con agua (30 ml) y se extrajo la fase acuosa con EtOAc (2 × 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío. El material en bruto se trituró con éter de dietilo (2 × 20 ml) para dar el compuesto del título (58 mg) como un sólido de color amarillo pálido. CLEM (procedimiento G) R_t = 1,58 min, [M+H]⁺ = 586,2.

POLIMORFO EXPERIMENTAL

Difracción de polvo de rayos X (XRPD)

Se adquirieron los datos en un difractómetro de polvo Analytical X'Pert Pro, modelo PW3040/60 usando un detector X'Celerator. Las condiciones de adquisición fueron: radiación: Cu K α , tensión del generador: 40 kV, corriente del generador: 45 mA, ángulo de partida: 2,0° 2 θ , ángulo final: 40,0° 2 θ , tamaño de etapa: 0,0167° 2 θ , tiempo por etapa: 31,75 segundos. Se preparó la muestra montando unos pocos miligramos de muestra sobre una oblea de silicio (placa de fondo cero), dando como resultado una capa fina de polvo.

30 **N-(2-(2-fluoro-4-((4-isopropilpiperazin-1-il)metil)fenil)piridin-4-il)-2-metoxi-5-morfolinopiridin-3-sulfonamida (anhidratada, forma 1)**

Procedimiento A

N-(2-(2-fluoro-4-((4-isopropilpiperazin-1-il)metil)fenil)piridin-4-il)-2-metoxi-5-morfolinopiridin-3-sulfonamida como la forma 1 anhidratada se prepara mediante las siguientes etapas:

1. Disolver 8 kg netos de N-(2-(2-fluoro-4-((4-isopropilpiperazin-1-il)metil)fenil)piridin-4-il)-2-metoxi-5-morfolinopiridin-3-sulfonamida (hidratada – forma 3) en 6 vol. (53,5 kg) de DMSO a 70,6 °C en un recipiente de reacción (R1 usado para disolución).
2. Filtración pulida.
3. Usar 0,32 vol. (2,8 kg) de DMSO para lavar R1 y la tubería.
4. Asegurarse de que la solución era transparente en el segundo recipiente de reacción (R2 usado para cristalización).
5. Añadir 3,18 vol. (20 kg) de IPA a R2 por encima de 68 °C.
6. Enfriar a 40 °C-42 °C en 0,5 horas.
7. Sembrar (2,1 % (170 g) con semillas micronizadas.
8. Mantener durante 27 horas a 40 °C-42 °C.

9. Añadir 16,55 vol. (104 kg) de IPA a R2 en 20 horas.
 10. Mantener durante 3 horas a 40 °C-42 °C.
 11. Enfriar a aproximadamente 4 °C-5 °C en 8 horas.
 12. Mantener durante 13,5 horas a 4 °C-5 °C.
 5 13. Centrifugar la suspensión y lavar R2 y la torta con 2,55 vol. de IPA para obtener 8,66 kg de sólidos húmedos.
 14. Secar a vacío a 40 °C durante 36 horas para obtener 6,46 kg de sólidos; después de tamizar, se obtuvieron 6,44 kg de sólidos.

Procedimiento B

- 10 *N*-(2-(2-fluoro-4-((4-isopropilpiperazin-1-il)metil)fenil)piridin-4-il)-2-metoxi-5-morfolinopiridin-3-sulfonamida como la forma 1 anhidratada se prepara mediante agitación de una suspensión de *N*-(2-(2-fluoro-4-((4-isopropilpiperazin-1-il)metil)fenil)piridin-4-il)-2-metoxi-5-morfolinopiridin-3-sulfonamida (hidratada – forma 3) en uno de varios disolventes como 1-butanol, 2-metoxietanol, nitrometano, acetonitrilo, acetato de metilo o 4-metil-2-pentanona, al tiempo que se aplican ciclos de temperatura entre 40 °C y 5 °C durante cuatro días.

Los datos de la difracción de polvo de rayos X (XRPD) se muestran en la Figura 1.

- 15 Los picos característicos para la forma en el estado sólido se resumen en la Tabla 1, con espaciados en la red calculados. Se midieron las posiciones de pico usando el software Highscore.

Tabla 1

2 θ / °	Espaciado d / Å
5,2	17,1
8,0	11,1
11,9	7,4
13,2	6,7
14,6	6,1
15,9	5,6
18,9	4,7
25,8	3,5
26,5	3,4

- 20 ***N*-(2-(2-fluoro-4-((4-isopropilpiperazin-1-il)metil)fenil)piridin-4-il)-2-metoxi-5-morfolinopiridin-3-sulfonamida (hidratada, forma 1)**

Procedimiento A

- 25 *N*-(2-(2-fluoro-4-((4-isopropilpiperazin-1-il)metil)fenil)piridin-4-il)-2-metoxi-5-morfolinopiridin-3-sulfonamida (mezcla de formas) se suspende en agua durante aproximadamente 7 días en presencia de semilla. La conversión a la forma hidratada 1 se vigila mediante FT-Raman y XRPD. Se filtran los sólidos y se lavan con agua para dar la forma hidratada 1.

Procedimiento B

- 30 *N*-(2-(2-fluoro-4-((4-isopropilpiperazin-1-il)metil)fenil)piridin-4-il)-2-metoxi-5-morfolinopiridin-3-sulfonamida como la forma 1 hidratada se prepara mediante agitación de una suspensión de *N*-(2-(2-fluoro-4-((4-isopropilpiperazin-1-il)metil)fenil)piridin-4-il)-2-metoxi-5-morfolinopiridin-3-sulfonamida (hidratada – forma 3) en uno de varios disolventes como acetonitrilo/5 % en vol. de agua, acetona/5 % en vol. de agua, THF/5 % en vol. de agua, 2-propanol/5 % en vol. de agua, acetonitrilo/10 % en vol. de agua o acetona/10 % en vol. de agua, al tiempo que se aplican ciclos de temperatura entre 40 °C y 5 °C durante cuatro días.

La forma 1 hidratada es 1,5 equivalentes hidratados.

Los datos de la difracción de polvo de rayos X (XRPD) se muestran en la Figura 2.

- 35 Los picos característicos para la forma en el estado sólido se resumen en la Tabla 2, con espaciados en la red calculados. Se midieron las posiciones de pico usando el software Highscore.

Tabla 2

2 θ / °	Espaciado d / Å
6,8	13,0
9,4	9,5
11,0	8,0
11,7	7,6
16,1	5,5
16,7	5,3
17,5	5,1
20,1	4,4
20,5	4,3

N-(2-(2-fluoro-4-((4-isopropilpiperazin-1-il)metil)fenil)piridin-4-il)-2-metoxi-5-morfolinopiridin-3-sulfonamida (anhidratada, forma 2)

5 **Procedimiento A**

Se le añade IPA a una solución de *N*-etil-*N*-(2-(2-fluoro-4-((4-isopropilpiperazin-1-il)metil)fenil)piridin-4-il)-2-metoxi-5-morfolinopiridin-3-sulfonamida (aprox. 1 g) en DMSO (aprox. 5,9 ml) hasta que la composición es aproximadamente un 60 % vol./vol. de IPA. Se agita la solución turbina a 30 °C para dar una suspensión espesa en 50 minutos. Se agita la suspensión durante el fin de semana y la forma anhidratada 2 se aísla por filtración.

10 **Procedimiento B**

N-(2-(2-fluoro-4-((4-isopropilpiperazin-1-il)metil)fenil)piridin-4-il)-2-metoxi-5-morfolinopiridin-3-sulfonamida como la forma 2 anhidratada se prepara mediante agitación de una suspensión de *N*-(2-(2-fluoro-4-((4-isopropilpiperazin-1-il)metil)fenil)piridin-4-il)-2-metoxi-5-morfolinopiridin-3-sulfonamida (hidratada – forma 3) en uno de varios disolventes como 1-propanol, dimetilsulfóxido, acetona, 2-butanona, cloroformo o THF, al tiempo que se aplican ciclos de temperatura entre 40 °C y 5 °C durante cuatro días.

15

Los datos de la difracción de polvo de rayos X (XRPD) se muestran en la Figura 3.

Los picos característicos para la forma en el estado sólido se resumen en la Tabla 3, con espaciados en la red calculados. Se midieron las posiciones de pico usando el software Highscore.

Tabla 3

2 θ / °	Espaciado d / Å
6,4	13,8
9,0	9,8
10,4	8,5
11,6	7,6
12,2	7,2
12,6	7,0
13,3	6,7
14,9	6,0
17,7	5,0
18,4	4,8
22,4	4,0

20

N-(2-(2-fluoro-4-((4-isopropilpiperazin-1-il)metil)fenil)piridin-4-il)-2-metoxi-5-morfolinopiridin-3-sulfonamida (hidratada, forma 3)

Se concentran fracciones puras que contengan *N*-(2-(2-fluoro-4-((4-isopropilpiperazin-1-il)metil)fenil)piridin-4-il)-2-metoxi-5-morfolinopiridin-3-sulfonamida obtenidas mediante cromatografía y se suspenden los sólidos en DCM. Se retira el disolvente a vacío y se seca el sólido a aprox. 43 °C-44 °C durante 24 horas para dar *N*-(2-(2-fluoro-4-((4-isopropilpiperazin-1-il)metil)fenil)piridin-4-il)-2-metoxi-5-morfolinopiridin-3-sulfonamida como la forma hidratada 3.

25

La forma 3 hidratada es 0,225 equivalentes hidratados.

Los datos de la difracción de polvo de rayos X (XRPD) se muestran en la Figura 4.

Los picos característicos para la forma en el estado sólido se resumen en la Tabla 4, con espaciados en la red calculados. Se midieron las posiciones de pico usando el software Highscore.

5

Tabla 4

2 θ / °	Espaciado d / Å
8,1	10,9
9,1	9,7
10,2	8,7
11,7	7,6
12,7	7,0
14,5	6,1
16,2	5,5
23,5	3,8
24,3	3,7

DATOS BIOLÓGICOS

Ensayo de PI3K mediante HTRF

10 La unión de los compuestos a PI3K-alfa/beta/delta/gamma se determina mediante ensayos de fluorescencia homogénea resuelta en el tiempo (HTRF) de la siguiente manera:

En resumen, se disuelve un compuesto sólido en DMSO al 100 % en una concentración de 2 mM. Se preparan diluciones en DMSO al 100% usando una dilución en etapas en serie de 1 en 4. Las diluciones se transfieren a placas de ensayo Greiner de bajo volumen negras garantizando que la concentración de DMSO sea constante a través de la placa a un 1 % (0,1 ul/pocillo).

15 Tampón de reacción para PI3K (contiene HEPES 50 mM con pH 7,0 (NaOH), NaCl 150 mM, MgCl₂ 10 mM, colato de sodio 2,3 mM, CHAPS 10 μ M preparado en agua milliQ). Se añade DTT recién preparado en una concentración final de 1 mM en el día de uso. Se añade wortmanina en una concentración suficiente para producir una inhibición de un 100 % (8,33e-6 M) a la columna 18 de placas de compuesto.

Soluciones enzimáticas: 1X tampón de ensayo para PI3K que contiene:

- 20
- Enzima PI3K-alfa a 550 pM (concentración final de ensayo 275 pM)
 - Enzima PI3K-beta a 800 pM (concentración final de ensayo 400 pM)
 - Enzima PI3K-delta a 3 nM (concentración final de ensayo 1,5 nM)
 - Enzima PI3K-gamma a 10 nM (concentración final de ensayo 5 nM)

25 Estas concentraciones son óptimas para lograr una señal:fondo de entre 1,5-4,5. La solución enzimática se añade a las columnas 1-24 (3 ul/pocillo) y las placas se incuban durante 15 minutos a temperatura ambiente.

Solución de sustrato: 1X tampón de ensayo para PI3K que contiene:

- 30
- PI3K-alfa: ATP 500 μ M, PIP2 20 μ M y biotin-PIP3 120 nM. (Las concentraciones finales del ensayo son ATP 250 μ M, PIP2 10 μ M (ambas en K_m) y biotin-PIP3 40 nM)
 - PI3K-beta: ATP 800 μ M, PIP2 20 μ M y biotin-PIP3 120 nM. (Las concentraciones finales del ensayo son ATP 400 μ M, PIP2 10 μ M (ambas en K_m) y biotin-PIP3 40 nM)
 - PI3K-delta: ATP 160 μ M, PIP2 20 μ M y biotin-PIP3 120 nM. (Las concentraciones finales del ensayo son ATP 80 μ M, PIP2 10 μ M (ambas en K_m) y biotin-PIP3 40 nM)
 - PI3K-gamma: ATP 30 μ M, PIP2 20 μ M y biotin-PIP3 120 nM. (Las concentraciones finales del ensayo son ATP 15 μ M, PIP2 10 μ M (ambas en K_m) y biotin-PIP3 40 nM)

35 Esto se añade a todos los pocillos y se incuban las placas durante 1 hora a temperatura ambiente.

Solución de detección: Tampón de detección para PI3K (contiene HEPES 50 mM a pH 7,0 (HCl), NaCl 150 mM, colato de sodio 2,3 mM, CHAPS 10 μ M, fluoruro de potasio 240 mM) que contiene DTT 2 mM (2 veces la concentración final), dominio con PH de GRP-1 90 nM, estreptavidin-APC 300 nM y anticuerpo anti-GST marcado con europio 24 nM (6 veces las concentraciones finales).

ES 2 786 948 T3

Esto se mezcla y se deja a temperatura ambiente (protegido de la luz).

Solución de detención: Tampón de detención para PI3K (contiene HEPES 50 mM a pH 7,0 (HCl), NaCl 150 mM, colato de sodio 2,3 mM, CHAPS 10 μ M, EDTA 150 mM).

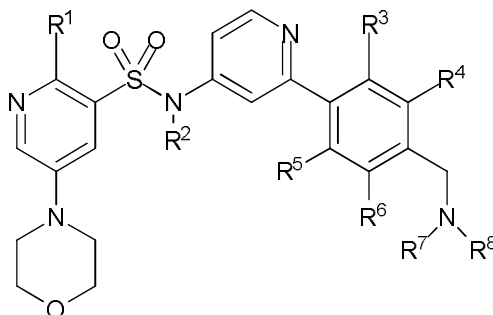
5 Se diluye 1:1 la solución de detección con solución de detención y se añade a todos los pocillos (3 ul/pocillo). Se cubren las placas y se incuban en la mesa durante 45-60 minutos.

10 Se leen las placas en un PerkinElmer Envision, midiendo la TR-FRET entre el complejo formado entre el dominio con PH marcado con GST y PIP3 biotinilado que reclutan ambos fluoróforos (anticuerpo anti-GST marcado con europio y Strep-APC, respectivamente). En presencia de un inhibidor, este complejo se rompe por la acción competitiva de PIP3 no biotinilado (formado en el ensayo por la fosforilación de PIP2 por la cinasa y ATP). A partir de esto, se calculó la proporción de aceptor/donante ($\lambda_{ex} = 317$ nm, λ_{em} donante = 615 nm, λ_{em} aceptor = 665 nm) y se usó para el análisis de datos.

15 Los compuestos y sales de los ejemplos 1 a 37 se sometieron a prueba en los ensayos para PI3K alfa, beta, delta y/o gamma anteriores o en ensayos similares y se encontró que tenían una media de pCI_{50} en el ensayo para PI3K delta de al menos 5 o mayor. Se encontró que los ejemplos 1 a 3, 5 a 9, 12 a 19, 21 a 27 y 35 a 37 tenían una media de pCI_{50} en el ensayo para PI3K delta de al menos 8,5 o mayor. Por ejemplo, se encontró que el ejemplo 1 tenía una media de pCI_{50} en el ensayo para PI3K delta de 9.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



(I)

5 en la que

R¹ es alcoxi C₁₋₆ o -N(alquilo-C₁₋₆)₂;

R² es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con -C(O)alquilo C₁₋₆ o -OC(O)alquilo C₁₋₆;

R³, R⁴, R⁵ y R⁶ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno y halógeno;

R⁷ y R⁸ son cada uno independientemente alquilo C₁₋₆, o

10 R⁷ y R⁸, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, se unen para formar un heterociclilo de 5 o 6 miembros, en el que el heterociclilo de 5 o 6 miembros opcionalmente contiene un átomo de nitrógeno adicional y está opcionalmente sustituido con cicloalquilo C₃₋₆, un heterociclilo de 4 a 6 miembros que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno y nitrógeno o alquilo C₁₋₆, en el que el alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con hidroxilo o alcoxi C₁₋₆, o

15 R⁷ y R⁸, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, se unen para formar un heterociclilo de 5 o 6 miembros, en el que el heterociclilo de 5 o 6 miembros contiene un átomo de oxígeno y está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo C₁₋₆;

o una sal del mismo.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal del mismo, en el que R¹ es alcoxi C₁₋₆.

20 3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, o una sal del mismo, en el que R² es hidrógeno.

4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, o una sal del mismo, en el que R³, R⁴, R⁵ y R⁶ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno y flúoro.

25 5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, o una sal del mismo, en el que R⁷ y R⁸, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, se unen para formar un heterociclilo de 5 o 6 miembros, en el que el heterociclilo de 5 o 6 miembros opcionalmente contiene un átomo de nitrógeno adicional y está opcionalmente sustituido con cicloalquilo C₃₋₆, un heterociclilo de 4 a 6 miembros que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno y nitrógeno o alquilo C₁₋₆, en el que el alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con hidroxilo o alcoxi C₁₋₆.

30 6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es:

N-(2-(2-fluoro-4-((4-isopropilpiperazin-1-il)metil)fenil)piridin-4-il)-2-metoxi-5-morfolinopiridin-3-sulfonamida;

N-(2-(4-((4-(*terc*-butil)piperazin-1-il)metil)-2-fluorofenil)piridin-4-il)-2-metoxi-5-morfolinopiridin-3-sulfonamida;

N-(2-(4-((4-isopropilpiperazin-1-il)metil)fenil)piridin-4-il)-2-metoxi-5-morfolinopiridin-3-sulfonamida;

N-(2-(4-((dimetilamino)metil)fenil)piridin-4-il)-2-metoxi-5-morfolinopiridin-3-sulfonamida;

35 *N*-(2-(3-fluoro-4-((4-isopropilpiperazin-1-il)metil)fenil)piridin-4-il)-2-metoxi-5-morfolinopiridin-3-sulfonamida;

N-(2-(4-((4-(*terc*-butil)piperazin-1-il)metil)fenil)piridin-4-il)-2-metoxi-5-morfolinopiridin-3-sulfonamida;

N-(2-(4-((4-ciclobutilpiperazin-1-il)metil)fenil)piridin-4-il)-2-metoxi-5-morfolinopiridin-3-sulfonamida;

N-(2-(2,6-difluoro-4-((4-isopropilpiperazin-1-il)metil)fenil)piridin-4-il)-2-metoxi-5-morfolinopiridin-3-sulfonamida;

N-(2-(4-((4-(*sec*-butil)piperazin-1-il)metil)fenil)piridin-4-il)-2-metoxi-5-morfolinopiridin-3-sulfonamida;

40 *N*-(2-(2-fluoro-4-(pirrolidin-1-il)metil)fenil)piridin-4-il)-2-metoxi-5-morfolinopiridin-3-sulfonamida;

N-(2-(3-fluoro-4-(pirrolidin-1-il)metil)fenil)piridin-4-il)-2-metoxi-5-morfolinopiridin-3-sulfonamida;

N-(2-(3,5-difluoro-4-((4-isopropilpiperazin-1-il)metil)fenil)piridin-4-il)-2-metoxi-5-morfolinopiridin-3-sulfonamida;

2-metoxi-5-morfolino-*N*-(2-(4-((4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)metil)fenil)piridin-4-il)piridin-3-sulfonamida;

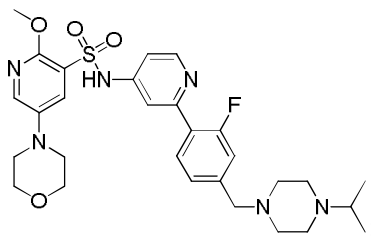
N-(2-(2,3-difluoro-4-((4-isopropilpiperazin-1-il)metil)fenil)piridin-4-il)-2-metoxi-5-morfolinopiridin-3-sulfonamida;

45 *N*-(2-(2-fluoro-4-((4-oxetan-3-il)piperazin-1-il)metil)fenil)piridin-4-il)-2-metoxi-5-morfolinopiridin-3-sulfonamida;

- 5 *N*-(2-(4-((4-ciclobutilpiperazin-1-il)metil)-2-fluorofenil)piridin-4-il)-2-metoxi-5-morfolinopiridin-3-sulfonamida;
N-(2-(2,5-difluoro-4-((4-isopropilpiperazin-1-il)metil)fenil)piridin-4-il)-2-metoxi-5-morfolinopiridin-3-sulfonamida;
N-(2-(2-fluoro-4-((4-metoxietil)piperazin-1-il)metil)fenil)piridin-4-il)-2-metoxi-5-morfolinopiridin-3-sulfonamida;
N-(2-(2-fluoro-4-((3-metilpirrolidin-1-il)metil)fenil)piridin-4-il)-2-metoxi-5-morfolinopiridin-3-sulfonamida;
N-(2-(2-fluoro-4-((2-metilpirrolidin-1-il)metil)fenil)piridin-4-il)-2-metoxi-5-morfolinopiridin-3-sulfonamida;
N-(2-(2-fluoro-4-(piperidin-1-il)metil)fenil)piridin-4-il)-2-metoxi-5-morfolinopiridin-3-sulfonamida;
N-(2-(2-fluoro-4-((2-hidroxiopropan-2-il)piperidin-1-il)metil)fenil)piridin-4-il)-2-metoxi-5-morfolinopiridin-3-sulfonamida;
10 *N*-(2-(4-(((*cis*)-2,6-dimetilmorfolino)metil)fenil)piridin-4-il)-2-metoxi-5-morfolinopiridin-3-sulfonamida;
2-metoxi-5-morfolino-*N*-(2-(4-(morfolinometil)fenil)piridin-4-il)piridin-3-sulfonamida;
N-(2-(2-fluoro-4-(piperazin-1-il)metil)fenil)piridin-4-il)-2-metoxi-5-morfolinopiridin-3-sulfonamida;
2-(dimetilamino)-*N*-(2-(2-fluoro-4-((4-isopropilpiperazin-1-il)metil)fenil)piridin-4-il)-5-morfolinopiridin-3-sulfonamida;
N-(2-(4-((4-*terc*-butil)piperazin-1-il)metil)-2-fluorofenil)piridin-4-il)-2-(dimetilamino)-5-morfolinopiridin-3-sulfonamida;
15 *N*-(2-(4-((4-*terc*-butil)piperazin-1-il)metil)-2-fluorofenil)piridin-4-il)-2-metoxi-*N*-metil-5-morfolinopiridin-3-sulfonamida;
N-(2-(2-fluoro-4-((4-isopropilpiperazin-1-il)metil)fenil)piridin-4-il)-2-metoxi-*N*-metil-5-morfolinopiridin-3-sulfonamida;
20 *N*-etil-*N*-(2-(2-fluoro-4-((4-isopropilpiperazin-1-il)metil)fenil)piridin-4-il)-2-metoxi-5-morfolinopiridin-3-sulfonamida;
N-(2-(2-fluoro-4-((4-isopropilpiperazin-1-il)metil)fenil)piridin-4-il)-2-metoxi-5-morfolino-*N*-propilpiridin-3-sulfonamida;
N-(2-(2-fluoro-4-((4-isopropilpiperazin-1-il)metil)fenil)piridin-4-il)-*N*-isopropil-2-metoxi-5-morfolinopiridin-3-sulfonamida;
25 2-(*N*-(2-(2-fluoro-4-((4-isopropilpiperazin-1-il)metil)fenil)piridin-4-il)-2-metoxi-5-morfolinopiridin-3-sulfonamido)acetato de etilo;
pivalato de (*N*-(2-(2-fluoro-4-((4-isopropilpiperazin-1-il)metil)fenil)piridin-4-il)-2-metoxi-5-morfolinopiridin-3-sulfonamido)metilo; o
N-(2-(5-cloro-2-fluoro-4-((4-isopropilpiperazin-1-il)metil)fenil)piridin-4-il)-2-metoxi-5-morfolinopiridin-3-sulfonamida;
30 *N*-(2-(4-(((2*S*,6*R*)-2,6-dimetilmorfolino)metil)-2-fluorofenil)piridin-4-il)-2-metoxi-5-morfolinopiridin-3-sulfonamida;
N-(2-(4-(((2*S*,6*R*)-2,6-dimetilmorfolino)metil)-2-fluorofenil)piridin-4-il)-2-etoxi-5-morfolinopiridin-3-sulfonamida;

o una sal de los mismos.

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es:



o una sal del mismo.

- 35 8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en forma de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
9. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 40 10. Un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en tratamiento médico.
11. Un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de un trastorno mediado por una actividad inapropiada de las PI3-cinasas.
- 45 12. Uso de un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de un trastorno mediado por una actividad inapropiada de las PI3-cinasas.
- 50 13. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 11, en el que el trastorno mediado por la actividad inapropiada de las PI3-cinasas es una enfermedad respiratoria, una ciliopatía, una infección bacteriana o una exacerbación bacteriana de una afección respiratoria o de un daño pulmonar, una infección vírica o una exacerbación

- vírica de una afección respiratoria o de un daño pulmonar, una infección respiratoria no vírica, una enfermedad alérgica, una enfermedad autoinmunitaria, un trastorno inflamatorio, diabetes, una enfermedad cardiovascular, una neoplasia maligna hematológica, una enfermedad neurodegenerativa, pancreatitis, insuficiencia multiorgánica, nefropatía, agregación plaquetaria, cáncer, movilidad de los espermatozoides, rechazo de trasplante, rechazo de injerto, lesión pulmonar, dolor, enfermedad fibrótica, depresión o un trastorno psicótico.
- 5
14. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 11, en el que el trastorno mediado por la actividad inapropiada de las PI3-quinasas es una enfermedad respiratoria.
15. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 11, en el que el trastorno mediado por la actividad inapropiada de las PI3-quinasas es asma.
- 10
16. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 11, en el que el trastorno mediado por la actividad inapropiada de las PI3-quinasas es EPOC.

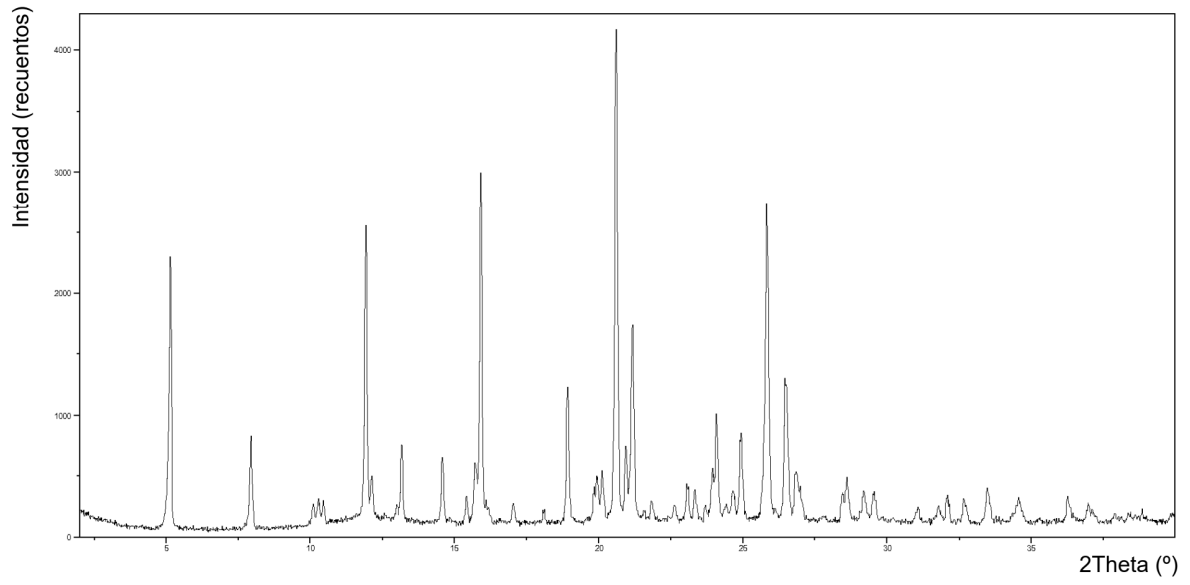


Figura 1

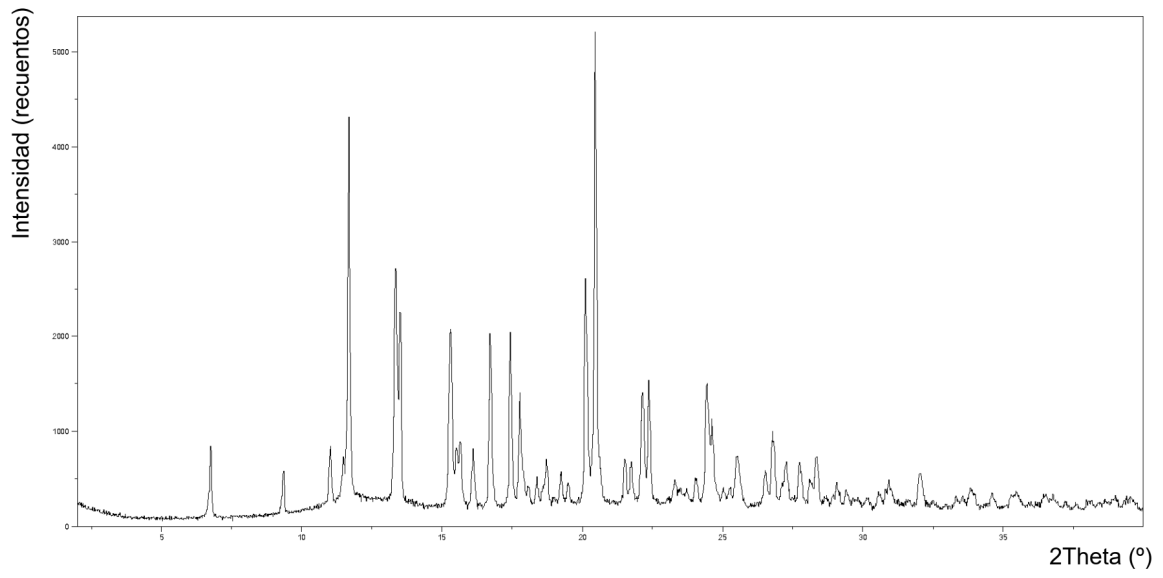


Figura 2

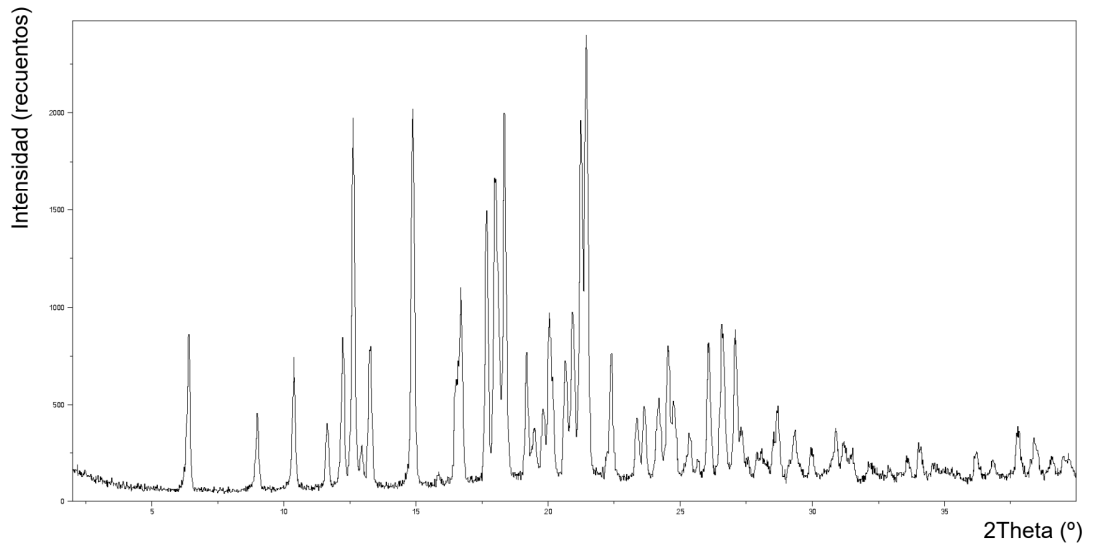


Figura 3

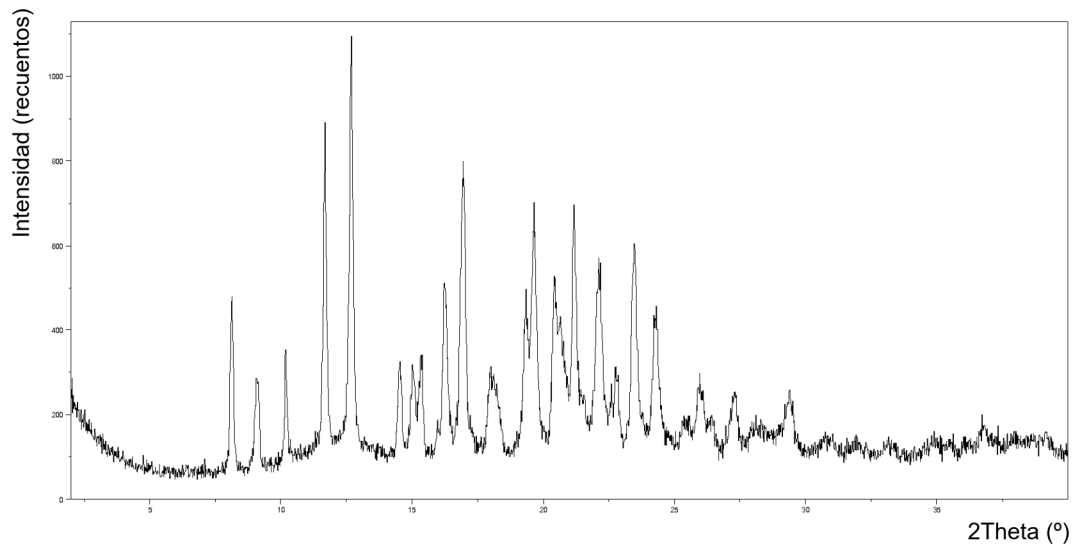


Figura 4