

REIVINDICACIONES

1. Una sal que es sal de ácido clorhídrico de (R)-4-(3-((S)-1-(4-amino-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-cloro-2-etoxi-6-fluorofenil)pirrolidin-2-ona.
2. La sal de la reivindicación 1 que es una proporción estequiométrica 1:1 de (R)-4-(3-((S)-1-(4-amino-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-cloro-2-etoxi-6-fluorofenil)pirrolidin-2-ona con respecto a ácido clorhídrico.
3. La sal de la reivindicación 1 o 2 que es cristalina.
4. La sal de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3 que está básicamente aislada.
5. La sal de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, caracterizada por un termograma de DSC que tiene un pico endotérmico a aproximadamente 207 °C.
6. La sal de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, que tiene un termograma de DSC básicamente como se muestra en la Figura 1.
7. La sal de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, que tiene un termograma de TGA básicamente como se muestra en la Figura 2.
8. La sal de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, que tiene al menos un pico de XRPD, en términos de 2-theta, seleccionado entre aproximadamente 11.3°, aproximadamente 16.4°, aproximadamente 21.0°, aproximadamente 23.0°, aproximadamente 28.1°, aproximadamente 31.2°, y aproximadamente 32.8°.
9. La sal de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, que tiene al menos dos picos de XRPD, en términos de 2-theta, seleccionados entre aproximadamente 11.3°, aproximadamente 16.4°, aproximadamente 21.0°, aproximadamente 23.0°, aproximadamente 28.1°, aproximadamente 31.2°, y aproximadamente 32.8°.
10. La sal de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, que tiene al menos tres picos de XRPD, en términos de 2-theta, seleccionados entre aproximadamente 11.3°, aproximadamente 16.4°, aproximadamente 21.0°, aproximadamente 23.0°, aproximadamente 28.1°, aproximadamente 31.2°, y aproximadamente 32.8°.
11. La sal de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, que tiene al menos cuatro picos de XRPD, en términos de 2-theta, seleccionados entre aproximadamente 11.3°, aproximadamente 16.4°, aproximadamente 21.0°, aproximadamente 23.0°, aproximadamente 28.1°, aproximadamente 31.2°, y aproximadamente 32.8°.

12. La sal de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, que tiene al menos cinco picos de XRPD, en términos de 2-theta, seleccionados entre aproximadamente 11.3°, aproximadamente 16.4°, aproximadamente 21.0°, aproximadamente 23.0°, aproximadamente 28.1°, aproximadamente 31.2°, y aproximadamente 32.8°.
13. La sal de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, que tiene un perfil de XRPD básicamente como se muestra en la Figura 3.
14. Una composición farmacéutica que comprende una sal de una cualquiera de las reivindicaciones 1-13 y un portador farmacéuticamente aceptable.
15. Un método de inhibición de la actividad de una cinasa PI3K, que comprende poner en contacto la cinasa con una sal de una cualquiera de las reivindicaciones 1-13.
16. El método de la reivindicación 15, en el que la PI3K es PI3K δ .
17. El método de la reivindicación 16, en el que dicha sal es un inhibidor selectivo para PI3K δ sobre una o más de PI3K α , PI3KB, o PI3K γ .
18. Un método de tratamiento de una enfermedad en un paciente, en el que dicha enfermedad está asociada a la expresión o actividad anómala de una cinasa PI3K, que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de una sal de una cualquiera de las reivindicaciones 1-13.
19. El método de la reivindicación 18, en el que la enfermedad se selecciona entre púrpura trombocitopénica idiopática (PTI), anemia hemolítica autoinmune, vasculitis, lupus eritematoso sistémico, nefritis lúpica, pénfigo, anemia hemolítica autoinmune (AHAI), nefropatía membranosa, leucemia linfocítica crónica (LLC), linfoma no Hodgkin (LNH), leucemia de células pilosas, linfoma de células del manto, linfoma de Burkitt, linfoma linfocítico microcítico, linfoma folicular, linfoma linfoplasmacítico, linfoma de zona marginal extranodal, linfoma de Hodgkin, macroglobulinemia de Waldenstrom, leucemia prolinfocítica, leucemia linfoblástica aguda, mielofibrosis, linfoma de tejido linfático asociado a mucosa (MALT), linfoma de linfocitos B, linfoma de linfocitos B grandes mediastinal (tímico), granulomatosis linfomatoide, linfoma de zona marginal esplénica, linfoma de efusión primaria, linfoma de linfocitos B grandes intravascular, leucemia de células plasmáticas, plasmacitoma extramedular, mieloma latente (también conocido como mieloma asintomático), gammapatía monoclonal de significado incierto (MGUS) y linfoma de linfocitos B.
20. El método de la reivindicación 19, en el que el método es un método para tratar púrpura

trombocitopénica idiopática (PTI) seleccionada entre ITP recidivante e ITP refractaria.

21. El método de la reivindicación 19, en el que el método es un método para tratar vasculitis seleccionada entre enfermedad de Behçet, síndrome de Cogan, arteritis de células gigantes, polimialgia reumática (PMR), arteritis de Takayasu, enfermedad de Buerger (tromboangeitis obliterante), vasculitis del sistema nervioso central, enfermedad de Kawasaki, poliarteritis nodosa, síndrome de Churg-Strauss, vasculitis crioglobulinémica mixta (esencial o inducida por el virus de la hepatitis C (VHC)), púrpura de Henoch-Schönlein (PHS), vasculitis por hipersensibilidad, poliangeitis microscópica, granulomatosis de Wegener, y vasculitis sistémica (AASV) asociada a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) .

22. El método de la reivindicación 19, en el que el método es un método para tratar linfoma no Hodgkin (LNH) seleccionado entre LNH recidivante, LNH refractario, y LNH folicular recurrente.

23. El método de la reivindicación 19, en el que el método es un método para tratar linfoma de linfocitos B, en el que dicho linfoma de linfocitos B es linfoma difuso de linfocitos B grandes (DLBCL).

24. El método de la reivindicación 19, en el que el método es un método para tratar linfoma de linfocitos B, en el que dicho linfoma de linfocitos B es linfoma difuso de linfocitos B grandes de células semejantes al linfocito B activado (ABC), o linfoma difuso de linfocitos B grandes de linfocitos B del centro germinal (GCB).

25. El método de la reivindicación 18, en el que dicha enfermedad es osteoartritis, reestenosis, aterosclerosis, trastornos óseos, artritis, retinopatía diabética, psoriasis, hipertrofia prostática benigna, inflamación, angiogénesis, pancreatitis, enfermedad renal, enfermedad inflamatoria del intestino, miastenia gravis, esclerosis múltiple, o síndrome de Sjögren.

26. El método de la reivindicación 18, en el que dicha enfermedad es artritis reumatoide, alergia, asma, glomerulonefritis, lupus, o inflamación relacionada con cualquiera de las mencionadas anteriormente.

27. El método de la reivindicación 26, en el que el lupus es lupus eritematoso sistémico o nefritis lúpica.

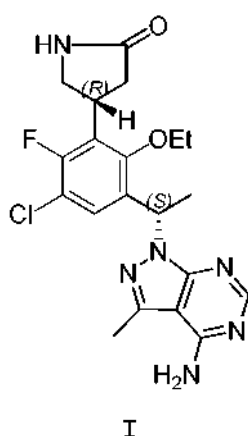
28. El método de la reivindicación 18, en el que dicha enfermedad es cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de colon, cáncer endometrial, cáncer de cerebro, cáncer de vejiga, cáncer de piel, cáncer del útero, cáncer de ovario, cáncer de pulmón, cáncer

pancreático, cáncer renal, cáncer gástrico, o un cáncer hematológico.

29. El método de la reivindicación 28, en el que dicho cáncer hematológico es leucemia mieloblástica aguda o leucemia mieloide crónica.

30. El método de la reivindicación 18, en el que dicha enfermedad es lesión pulmonar aguda (LPA) o síndrome de dificultad respiratoria en el adulto (SDRA).

31. Un proceso de preparación de la sal de una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, que comprende hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula I:



con ácido clorhídrico para formar dicha sal.

32. El proceso de la reivindicación 31, en el que dicho ácido clorhídrico es ácido clorhídrico acuoso 1 M.

33. El proceso de la reivindicación 31 o 32, en el que se usan de aproximadamente 3.3 a aproximadamente 3.7 equivalentes de ácido clorhídrico según 1 equivalente del compuesto de Fórmula I.

34. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 31-33, en el que dicha reacción se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente 45 °C a aproximadamente 55 °C.

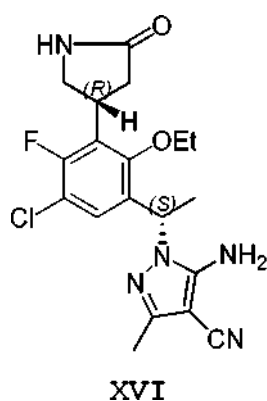
35. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 31-33, en el que el proceso comprende:

añadir ácido clorhídrico al compuesto de Fórmula I a temperatura ambiente para formar una suspensión;

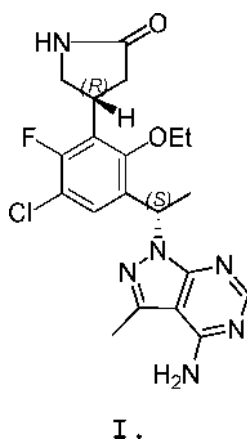
calentar dicha suspensión a una temperatura de aproximadamente 45 °C a aproximadamente 55 °C para formar una solución; y

enfriar la solución a una temperatura de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 5 °C para cristalizar dicha sal.

36. Un proceso que comprende hacer reaccionar un compuesto de Fórmula XVI:



con acetato de formamidina para formar un compuesto de Fórmula I:

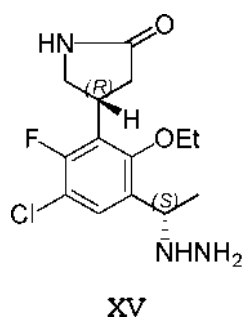


37. El proceso de la reivindicación 36, en el que dicha reacción del compuesto de Fórmula XVI con acetato de formamidina se lleva a cabo en un componente de disolvente que comprende 1,2-etanodiol.

38. El proceso de la reivindicación 36 o 37, en el que dicha reacción del compuesto de Fórmula XVI con acetato de formamidina se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente 100 °C a aproximadamente 105 °C.

39. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 36 a 38, en el que se usan de aproximadamente 8 a aproximadamente 10 equivalentes de acetato de formamidina según 1 equivalente del compuesto de Fórmula XVI.

40. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 36-39, que comprende además preparar el compuesto de Fórmula XVI mediante un proceso que comprende hacer reaccionar un compuesto de Fórmula XV:

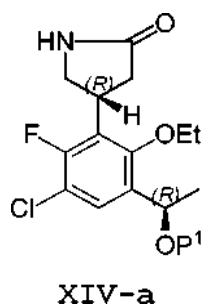


con (1-etoxietiliden)malononitrilo en presencia de una amina terciaria.

41. El proceso de la reivindicación 40, en el que dicha amina terciaria es N-metilpirrolidinona.

42. El proceso de la reivindicación 40 o 41, en el que dicha reacción del compuesto de Fórmula XV con (1- etoxietiliden)malononitrilo se lleva a cabo a aproximadamente temperatura ambiente.

43. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 40-42, que comprende además preparar el compuesto de Fórmula XV mediante un proceso que comprende hacer reaccionar un compuesto de Fórmula XIV-a:



con hidrazina en presencia de una amina terciaria, en la que P¹ es alquilsulfonilo C₁₋₆.

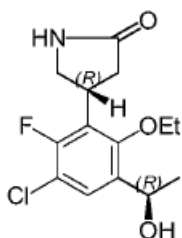
44. El proceso de la reivindicación 43, en el que dicha amina terciaria es N-metilpirrolidinona.

45. El proceso de la reivindicación 43 o 44, en el que dicha reacción del compuesto de Fórmula XIV-a con hidrazina se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente 35 °C a aproximadamente 60 °C.

46. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 43-45, en el que dicha reacción del compuesto de Fórmula XIV-a con hidrazina se lleva a cabo en un componente de disolvente que comprende diclorometano.

47. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 43-46, en el que P¹ es el grupo metanosulfonilo.

48. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 43-47, que comprende además preparar el compuesto de Fórmula XIV mediante un proceso que comprende hacer reaccionar un compuesto de Fórmula XIII:



XIII

con haluro de alquilsulfonilo C₁₋₆ en presencia de una amina terciaria.

49. El proceso de la reivindicación 48, en el que dicho haluro de alquilsulfonilo C₁₋₆ es cloruro de metanosulfonilo.

50. El proceso de la reivindicación 48 o 49, en el que dicha amina terciaria es N,N-diisopropiletilamina.

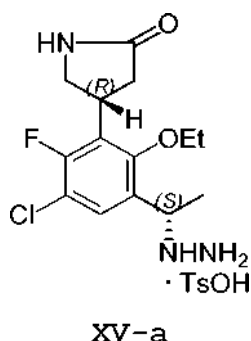
51. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 48-50, en el que se usan de aproximadamente 1.1 a aproximadamente 1.5 equivalentes de haluro de alquilsulfonilo según 1 equivalente del compuesto de Fórmula XIII.

52. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 48-51, en el que dicha reacción de dicho compuesto de Fórmula XIII con haluro de alquilsulfonilo C₁₋₆ se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente -10 °C a aproximadamente 5 °C.

53. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 48-52, en el que dicha reacción de dicho compuesto de Fórmula XIII con haluro de alquilsulfonilo C₁₋₆ se lleva a cabo en un componente de disolvente que comprende diclorometano.

54. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 36-53, en el que las etapas de: (i) hacer reaccionar dicho compuesto de Fórmula XIII con haluro de alquilsulfonilo C₁₋₆; (ii) hacer reaccionar dicho compuesto de Fórmula XIV-a con hidrazina en presencia de una amina terciaria para formar un compuesto de Fórmula XV; y (iii) hacer reaccionar dicho compuesto de Fórmula XV con acetato de formamidina para formar un compuesto de Fórmula XVI, se llevan a cabo en el mismo recipiente sin aislamiento del compuesto de Fórmula XIV-a o el compuesto de Fórmula XV.

55. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 36-39, que comprende además preparar el compuesto de Fórmula XVI mediante un proceso que comprende hacer reaccionar una sal de Fórmula XV-a:



con (1-etoxietiliden)malononitrilo en presencia de una amina terciaria, en la que TsOH es ácido p-toluenosulfónico.

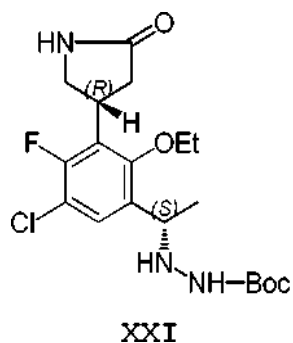
56. El proceso de la reivindicación 55, en el que dicha amina terciaria es N,N-diisopropiletilamina.

57. El proceso de la reivindicación 55 o 56, en el que dicha reacción de una sal de Fórmula XV-a con (1- etoxietiliden)malononitrilo se lleva a cabo a aproximadamente temperatura ambiente.

58. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 55-57, en el que se usan de aproximadamente 1.3 a aproximadamente 1.6 equivalentes de (1-etoxietiliden)malononitrilo según 1 equivalente de la sal de Fórmula XV-a.

59. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 55-58, en el que dicha reacción de la sal de Fórmula XV-a con (1-etoxietiliden)malononitrilo se lleva a cabo en un componente de disolvente que comprende etanol.

60. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 55-59, que comprende además preparar la sal de Fórmula XV-a mediante un proceso que comprende hacer reaccionar un compuesto de Fórmula XXI:



con ácido p-toluenosulfónico, en la que Boc es terc- butoxycarbonilo.

61. El proceso de la reivindicación 60, en el que dicho ácido p-toluenosulfónico es monohidrato de ácido p-toluenosulfónico.

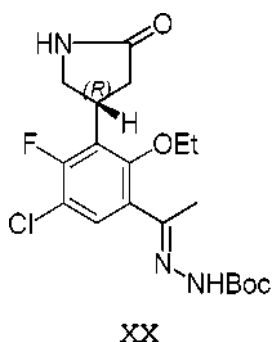
62. El proceso de la reivindicación 60 o 61, en el que se usan de aproximadamente 1.3 a aproximadamente 1.6 equivalentes de ácido p-toluenosulfónico según 1 equivalente del compuesto de Fórmula XXI.

63. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 60-62, en el que dicha reacción de dicho compuesto de Fórmula XXI con ácido p-toluenosulfónico se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente 45 °C a aproximadamente 65 °C.

64. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 60-63, en el que la reacción de dicho compuesto de Fórmula XXI con ácido p-toluenosulfónico se lleva a cabo en un componente de disolvente que comprende etanol.

65. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 60-64, en el que las etapas de: (i) hacer reaccionar dicho compuesto de Fórmula XXI con ácido p-toluenosulfónico para formar una sal de Fórmula XV-a; y (ii) hacer reaccionar dicha sal de Fórmula XV-a con (1-etoxietiliden)malononitrilo, se llevan a cabo en el mismo recipiente sin aislamiento de la sal de Fórmula XV-a.

66. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 60-65, que comprende además preparar el compuesto de Fórmula XXI mediante un proceso que comprende hacer reaccionar un compuesto de Fórmula XX:



con hidrógeno gaseoso en presencia de uno o más catalizadores de hidrogenación seleccionados independientemente, en la que Boc es t-butoxicarbonilo.

67. El proceso de la reivindicación 66, en el que dicha reacción del compuesto de Fórmula XX con hidrógeno gaseoso se lleva a cabo en presencia de dos catalizadores de hidrogenación seleccionados independientemente.

68. El proceso de la reivindicación 67, en el que un catalizador de hidrogenación es tetrafluoroborato de bis(1,5-ciclooctadien)rodio(I) y el otro es (R)-(-)-1-[(S)-2-[bis(4-trifluorometilfenil)fosfin]ferrocenil]etil-di-*t*-butilfosfina.

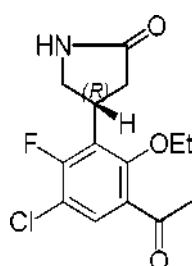
69. El proceso de la reivindicación 68, en el que se usan de aproximadamente 13.5 a aproximadamente 14.5 equivalentes de tetrafluoroborato de bis(1,5- ciclooctadien)rodio(I) según 1 equivalente del compuesto de Fórmula XX.

70. El proceso de la reivindicación 68 o 69, en el que se usan de aproximadamente 12 a aproximadamente 13 equivalentes de (R)-(-)-1-[(S)-2-[bis(4-trifluorometilfenil)fosfin]-ferrocenil]etil-di-*t*-butilfosfina según 1 equivalente del compuesto de Fórmula XX.

71. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 66-70, en el que dicha reacción del compuesto de Fórmula XX con hidrógeno gaseoso se lleva a cabo a aproximadamente temperatura ambiente.

72. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 66-71, en el que dicha reacción del compuesto de Fórmula XX con hidrógeno gaseoso se lleva a cabo en un componente de disolvente que comprende metanol.

73. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 66-72, que comprende además preparar el compuesto de Fórmula XX mediante un proceso que comprende hacer reaccionar un compuesto de Fórmula XIX:



XIX

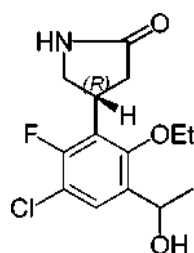
con carbazato de *t*-butilo.

74. El proceso de la reivindicación 73, en el que dicha reacción del compuesto de Fórmula XIX con carbazato de *t*-butilo se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente 60 °C a aproximadamente 70 °C.

75. El proceso de la reivindicación 73 o 74, en el que dicha reacción del compuesto de Fórmula XIX con carbazato de *t*-butilo se lleva a cabo en un componente de disolvente que

comprende metanol.

76. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 73-75, que comprende además preparar el compuesto de Fórmula XIX mediante un proceso que comprende oxidar un compuesto de Fórmula XIII-a:



XIII-a

en presencia de un agente oxidante

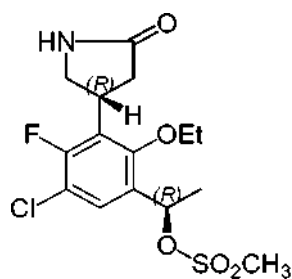
77. El proceso de la reivindicación 76, en el que dicho agente oxidante es periodinano de Dess-Martin.

78. El proceso de la reivindicación 76 o 77, en el que se usan de aproximadamente 1.2 a aproximadamente 1.7 equivalentes de dicho agente oxidante según 1 equivalente del compuesto de Fórmula XIII-a.

79. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 76-78, en el que dicha oxidación del compuesto de Fórmula XIII-a se lleva a cabo a aproximadamente temperatura ambiente.

80. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 76-79, en el que dicha oxidación del compuesto de Fórmula XIII-a se lleva a cabo en un componente de disolvente que comprende diclorometano.

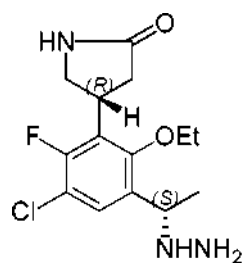
81. Un compuesto de Fórmula XIV:



XIV

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

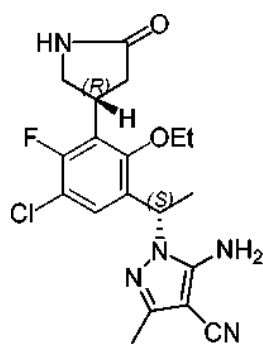
82. Un compuesto de Fórmula XV:



XV

O una sal farmacéuticamente aceptable de este.

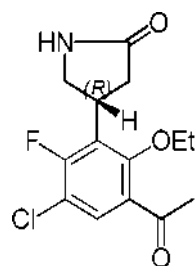
83. Un compuesto de Fórmula XVI:



XVI

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

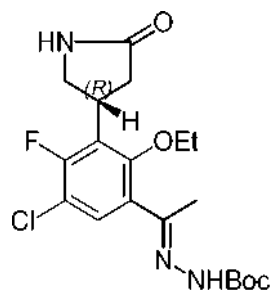
84. Un compuesto de Fórmula XIX:



XIX

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

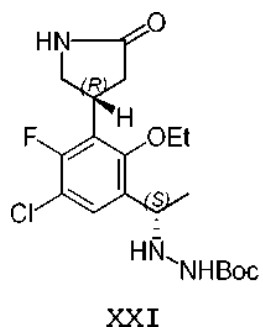
85. Un compuesto de Fórmula XX:



XX

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

86. Un compuesto de Fórmula XXI:



o una sal farmacéuticamente aceptable de este.