

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 604 191**

51 Int. Cl.:

A61K 45/06 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61K 31/5377 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.05.2012 PCT/US2012/038092**

87 Fecha y número de publicación internacional: **22.11.2012 WO12158764**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.05.2012 E 12722662 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.10.2016 EP 2710005**

54 Título: **Inhibidores de tirosina quinasas**

30 Prioridad:

17.05.2011 US 201161486944 P

03.08.2011 US 201161514892 P

07.11.2011 US 201161556336 P

30.03.2012 US 201261618152 P

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

03.03.2017

73 Titular/es:

**PRINCIPIA BIOPHARMA INC. (100.0%)
400 East Jamie Court, Suite 302
So. San Francisco, California 94080, US**

72 Inventor/es:

**GOLDSTEIN, DAVID MICHAEL y
BRAMELD, KENNETH ALBERT**

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 604 191 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

Inhibidores de tirosina quinasas

5 La presente divulgación proporciona compuestos que son inhibidores de tirosina quinasas, en particular BLK, BMX, EGFR, HER2, HER4, ITK, TEC, BTK, y TXK y por lo tanto son particularmente útiles para el tratamiento de enfermedades que se pueden tratar por inhibición de tirosina quinasas tales como cáncer y enfermedades inflamatorias tales como artritis, y similares. También se proporcionan composiciones farmacéuticas que contienen tales compuestos y procesos para preparar tales compuestos.

10 El genoma humano contiene al menos 500 genes que codifican proteína quinasas. Muchas de estas quinasas se han visto implicadas en enfermedades humanas, y como tal, representan dianas terapéuticas posiblemente atractivas. Por ejemplo, el EGFR está sobreexpresado en cánceres de mama, cabeza y cuello y la sobreexpresión está correlacionada con una supervivencia deficiente (véase Do N. Y., *et al.*, Expression of c-ErbB receptors, MMPs and VEGF in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Oncol Rep.* Aug. 12: 229-37. 2004 y Foley J., *et al.*, EGFR signaling in breast cancer: bad to the bone. *Semin Cell Dev Biol.* 21: 951-60. 2010). HER2, otro miembro de la familia de EGFR, también está amplificado o sobreexpresado en hasta un 30 % de los cánceres de mama, correlacionando también con una supervivencia deficiente (véase Murphy C. G, Modi S. HER2 breast cancer therapies: a review. *Biologics* 3: 289-301. 2009). HER4, también en la familia de EGFR, está sobreexpresado en carcinomas de células escamosas de cabeza y cuello (véase Rosen F. S., *et al.*, The primary immunodeficiencies. *New Engl. J. Med.* 333: 431-40. 1995). Otros estudios muestran una disminución de la expresión de HER4 en ciertos tipos de cáncer y sugieren una actividad supresora de tumores (véase Thomasson M, *et al.*, ErbB4 is downregulated in renal cell carcinoma--a quantitative RT-PCR and immunohistochemical analysis of the epidermal growth factor receptor family. *Acta Oncol.* 43: 453-9. 2004). En general, los datos apoyan un papel para los miembros de la familia de EGFR en cáncer. ITK, un miembro de la familia de la TEC quinasa, está implicado en la activación de linfocitos T y mastocitos (véase A. S. *et al.*, Absence of Tec Family Kinases Interleukin-2 Inducible T cell Kinase (Itk) and Bruton's Tyrosine Kinase (Btk) Severely Impairs Fc (epsilon)RI-dependent Mast Cell Responses. *J. Biol Chem.*; 286: 9503-13. 2011) y es una diana potencial en enfermedades inmunitarias inflamatorias tales como asma. Los ratones deficientes en ITK son resistentes al desarrollo de asma alérgica (véase Sahu N, *et al.*, Differential sensitivity to Itk kinase signals for T helper 2 cytokine production and chemokine-mediated migration. *J. Immunol.* 180: 3833-8. 2008). Otro miembro de la familia, BMX, está implicado en el soporte a la angiogénesis tumoral a través de su papel en el endotelio vascular tumoral (véase Tu T, *et al.*, Bone marrow X kinase-mediated signal transduction in irradiated vascular endothelium. *Cancer Res.* 68: 2861-9. 2008) y también está regulado de forma positiva progresivamente en la progresión del cáncer de vejiga (véase Guo S., *et al.*, Tyrosine Kinase ETK/BMX Is Up-Regulated in Bladder Cancer and Predicts Poor Prognosis in Patients with Cystectomy. *PLoS One.* 6: e17778. 2011) lo que sugiere una diana potencial terapéutica en este tipo de cáncer. La quinasa linfocito B (BLK) está unida a través de una asociación genética con una diversidad de enfermedades reumáticas incluyendo lupus sistémico eritematoso y esclerosis sistémica (véase Ito I, *et al.*, Association of the FAM167A-BLK region with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 62: 890-5. 2010).

40 La tirosina quinasa de Bruton (abreviado como BTK), un miembro de la familia Tec de tirosina quinasas no receptoras que es esencial para la señalización de linfocitos B corriente abajo del receptor de linfocitos B. Se expresa en linfocitos B y otras células hematopoyéticas tales como monocitos, macrófagos y mastocitos. Funciona en diversos aspectos de la función de los linfocitos B que mantienen el repertorio de los linfocitos B (véase Gauld S. B. *et al.*, B cell antigen receptor signaling: roles in cell development and disease. *Science*, 296:1641-2. 2002.)). La validación clínica del papel de los linfocitos B en RA se ha proporcionado por la eficacia de Rituxan (un anticuerpo anti-CD20), que agota a los linfocitos B como un mecanismo de acción (véase Perosa F., *et al.*, CD20-depleting therapy in autoimmune diseases: from basic research to the clinic. *J Intern Med.* 267: 260-77. 2010 y Dörner T, *et al.* Targeting B cells in immune-mediated inflammatory disease: a comprehensive review of mechanisms of action and identification of biomarkers. *Pharmacol Ther.* 125: 464-75. 2010.)). Se sabe que Btk es necesario para el desarrollo de los linfocitos B a través de los pacientes con la enfermedad de agammaglobulinemia ligada a X (véase Rosen F. S., *et al.*, The primary immunodeficiencies. *N Engl J Med.* 333: 431-40. 1995). En particular, se ha demostrado que los inhibidores de BTK de molécula pequeña y el desarrollo preclínico son eficaces en la artritis inducida por colágeno (véase Pan Z., *et al.*, Discovery of selective irreversible inhibitors for Bruton's tyrosine kinase. *J. Med. Chem.* 2: 58-61. 2007). Sin embargo, la ventaja potencial de un inhibidor de BTK (más allá de la ventaja inherente de una molécula pequeña con respecto a una biológica) es que la modulación de BTK puede inhibir la función de los linfocitos B sin una eliminación permanente del propio linfocito B. Por lo tanto, los periodos largos de bajos niveles de linfocitos B experimentados con Rituxan deberían ser evitables mediante la orientación de BTK.

60 Además, se espera que las actividades modificadoras de la enfermedad de BTK se extiendan más allá de las de Rituxan debido a los efectos sobre la adición de dianas celulares que están implicadas en la propagación de la enfermedad. Por ejemplo, la desgranulación de mastocitos inducidos por antígeno se ve alterada en los mastocitos obtenidos a partir de la médula ósea de ratones deficientes en BTK, lo que demuestra que BTK está corriente abajo del receptor FcεR1 (véase Setoguchi R., *et al.*, Defective degranulation and calcium mobilization of bone-marrow derived mast cells from Xid and BTK-deficient mice. *Immunol Lett.* 64: 109-18. 1998). Un módulo de señalización similar existe en monocitos y macrófagos para el receptor FcγR1 lo que indica que es altamente probable que la

inhibición de BTK module la producción de TNF como respuesta a IgG. Se cree que tanto los mastocitos como los macrófagos contribuyen a la propagación del entorno de la citoquina inflamatoria de la sinovia enferma.

- Además de los efectos periféricos y sinoviales de la inhibición de BTK descritos anteriormente, hay evidencia de que la inhibición de la BTK tendrá efectos protectores de los huesos en la articulación inflamada (véase Gravalles E. M., *et al.*, Synovial tissue in rheumatoid arthritis is a source of osteoclast differentiation factor. *Arthritis Rheum.* 43: 250-8. 2000). Los estudios en ratones que son deficientes en BTK o presentan un deterioro de la función de BTK han demostrado que la diferenciación de los osteoclastos inducida por el ligando Rank se deteriora en ausencia de función de BTK (véase Lee S. H., *et al.*, The tec family tyrosine kinase BTK Regulates RANKL-induced osteoclast maturation. *J. Biol. Chem.* 283: 11526-34. 2008). Tomados en conjunto, estos estudios sugieren que un inhibidor de BTK podría inhibir o revertir la destrucción ósea que se produce en los pacientes con AR. Dada la importancia de los linfocitos B en enfermedades autoinmunitarias, los inhibidores de la BTK también podrían tener utilidad en otras enfermedades autoinmunitarias tales como lupus sistémico eritematoso (véase Shlomchik M. J., *et al.*, The role of B cells in lpr/lpr-induced autoimmunity. *J. Exp Med.* 180:1295-1306. 1994). En particular, se ha demostrado que un inhibidor irreversible de BTK muestra eficacia en el modelo de lupus de MRL/lpr, reduciendo la producción de autoanticuerpos y el daño renal (véase Honigberg L. A., The Bruton tyrosine kinase inhibitor PCI-32765 blocks B-cell activation and is efficacious in models of autoimmune disease and B-cell malignancy. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 107: 13075-80. 2010).
- También hay potencial para inhibidores de BTK para el tratamiento de enfermedades alérgicas (véase Honigberg, L., *et al.*, The selective BTK inhibitor PCI-32765 blocks B cell and mast cell activation and prevents mouse collagen induced arthritis. *Clin. Immunol.* 127 S1: S111. 2008). Además, el inhibidor irreversible suprime la anafilaxis cutánea pasiva (PCA) inducida por el complejo de IgE y antígeno en ratones (véase Honigberg, L., *et al.*, The selective BTK inhibitor PCI-32765 blocks B cell and mast cell activation and prevents mouse collagen induced arthritis. *Clin. Immunol.* 127 S1: S111. 2008). Estos hallazgos están de acuerdo con los observados en mastocitos mutantes de BTK y en ratones con supresión genética y sugieren que los inhibidores de BTK pueden ser útiles para el tratamiento de asma, una enfermedad alérgica dependiente de IgE de las vías respiratorias.

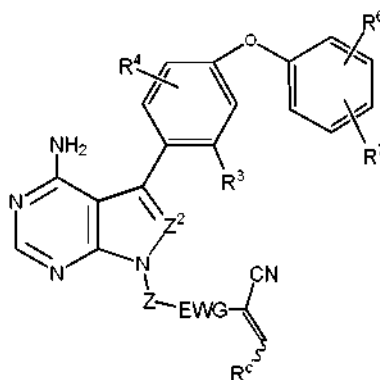
Además, la agregación plaquetaria como respuesta a colágeno o a péptido relacionado con colágeno está alterada en los pacientes con XLA que carecen de función de BTK (véase Quek L. S., *et al.*, A role for Bruton's tyrosine kinase (BTK) in platelet activation by collagen. *Curr. Biol.* 8:1137-40.1998). Esto se manifiesta por cambios corriente abajo de GPIV, tales como fosforilación de PLCgamma2 y flujo de calcio, lo que sugiere una utilidad potencial para el tratamiento de enfermedades tromboembólicas.

El documento WO 2010/009342 desvela inhibidores de BTK irreversibles, para tratar tumores sólidos. El documento WO 2008/039218 desvela inhibidores de BTK, para tratar afecciones autoinmunitarias, cáncer y enfermedades inflamatorias. Ningún documento desvela estructuras de pirrolo[3,4-d]pirimidina, en las que el anillo de pirrol porte un sustituyente en el átomo de N que tenga un resto de alqueno terminal con un grupo nitrilo en la posición geminal.

Los estudios preclínicos con un inhibidor selectivo de BTK han mostrado efectos en linfomas de linfocitos B caninos espontáneos que sugieren una utilidad potencial en linfomas humanos u otras neoplasias hematológicas incluyendo leucemia linfocítica crónica.

Por consiguiente, existe la necesidad de compuestos que inhiban tirosina quinasas proporcionando de este modo tratamiento para enfermedades tales como enfermedades autoinmunitarias, enfermedades tromboembólicas y cáncer. La presente divulgación puede satisfacer esta necesidad y necesidades relacionadas.

La presente invención proporciona un compuesto de Fórmula (1d) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo



(1d)

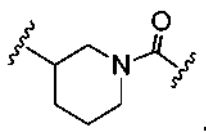
en la que:

Z^2 es -N- o CR^2 en el que R^2 es hidrógeno o alquilo;



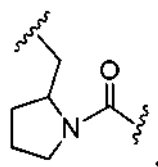
5

R^6 y R^7 son independientemente hidrógeno, metilo, metoxi, flúor, cloro, trifluorometilo, trifluorometoxi, o ciano; -Z-EWG- es -(alquilen)- $NR'CO-$, -(alquilen)- $NR'SO_2-$,



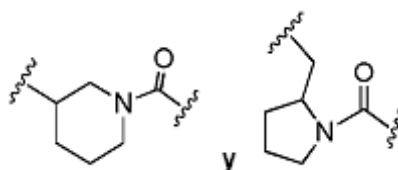
10

o



15

cada anillo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo, hidroxilo, o halo y los grupos carbonilo y sulfonilo en -(alquilen)- $NR'CO-$, -(alquilen)- $NR'SO_2-$,



20

está unido a $-C(CN)=CHR^c$; y cada R' es independientemente hidrógeno o alquilo; y R^c es alquilo, haloalcoxi, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilen NR^dR^e o cicloalquilen(alquilen) NR^dR^e (en los que R^d y R^e son independientemente hidrógeno, alquilo, o cicloalquilo), o heterociclilo monocíclico saturado de 3 a 6 miembros que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados entre N, O, o S y opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre hidroxilo, alquilo o flúor.

25

En un segundo aspecto, la presente divulgación se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la invención (o cualquiera de las realizaciones del mismo que se describen en el presente documento), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

30

En un tercer aspecto, la presente divulgación se refiere a un compuesto de la invención para su uso en un método para tratar una enfermedad que se puede tratar por inhibición de una tirosina quinasa tal como BLK, BMX, EGFR, HER2, HER4, ITK, TEC, BTK, y TXK, preferentemente BTK, en un paciente, método que comprende administrar al paciente con necesidad de la misma, una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable. En una realización la enfermedad es una enfermedad inflamatoria tal como artritis, enfermedad renal, o cáncer tal como linfoma no Hodgkin de linfocitos B.

35

En una realización de este aspecto, el sujeto con necesidad padece una enfermedad autoinmunitaria, por ejemplo, enfermedad inflamatoria del intestino, artritis, lupus, artritis reumatoide, artritis psoriásica, osteoartritis, enfermedad

40

de Still, artritis juvenil, diabetes, miastenia gravis, tiroiditis de Hashimoto, tiroiditis de Ord, enfermedad de Graves, síndrome de Sjogren, esclerosis múltiple, síndrome de Guillain-Barre, encefalomiелitis diseminada aguda, enfermedad de Addison, síndrome de opsoclono-mioclono, espondilitis anquilosante, síndrome de anticuerpo antifosfolípido, anemia aplásica, hepatitis autoinmunitaria, enfermedad celíaca, síndrome de Goodpasture, púrpura trombocitopénica idiopática, neuritis óptica, esclerodermia, cirrosis biliar primaria, síndrome de Reiter, arteritis de Takayasu, arteritis temporal, anemia hemolítica autoinmunitaria por anticuerpo caliente, granulomatosis de Wegener, psoriasis, alopecia universal, enfermedad de Behcet, fatiga crónica, disautonomía, endometriosis, cistitis intersticial, neuromiotonía, esclerodermia, o vulvodinia. Preferentemente, la enfermedad es artritis reumatoide. Preferentemente, la enfermedad autoinmunitaria es lupus. En otra realización de este aspecto, el paciente con necesidad padece una afección o enfermedad heteroinmunitaria, por ejemplo, enfermedad de injerto contra hospedador, trasplante, transfusión, anafilaxis, alergia, hipersensibilidad de tipo I, conjuntivitis alérgica, rinitis alérgica o dermatitis atópica.

En otra realización de este aspecto, el paciente con necesidad padece una enfermedad inflamatoria, por ejemplo, asma, apendicitis, blefaritis, bronquiolitis, bronquitis, bursitis, cervicitis, colangitis, colecistitis, colitis, conjuntivitis, cistitis, dacrioadenitis, dermatitis, dermatomiositis, encefalitis, endocarditis, endometritis, enteritis, enterocolitis, epicondilitis, epididimitis, fascitis, fibrositis, gastritis, gastroenteritis, hepatitis, hidradenitis supurativa, laringitis, mastitis, meningitis, mielitis miocarditis, miositis, nefritis, ooforitis, orquitis, osteítis, otitis, pancreatitis, parotiditis, pericarditis, peritonitis, faringitis, pleuritis, flebitis, neumonitis, neumonía, proctitis, prostatitis, pielonefritis, rinitis, salpingitis, sinusitis, estomatitis, sinovitis, tendinitis, amigdalitis, uveítis, vaginitis, vasculitis, o vulvitis. En otra realización de este aspecto, el paciente padece una enfermedad inflamatoria de la piel que incluye, a modo de ejemplo, dermatitis, dermatitis por contacto, eccema, urticaria, rosácea, cicatrización de lesiones psoriásicas en la piel, articulaciones u otros tejidos u órganos.

En otra realización de este aspecto, el sujeto con necesidad padece un cáncer. En una realización, el cáncer es un trastorno proliferativo de linfocitos B, por ejemplo, linfoma de linfocitos B grandes y difusos, linfoma folicular, linfoma linfocítico crónico, leucemia linfocítica crónica, leucemia prolinfocítica de linfocitos B, linfoma linfoplasmacítico/macroglobulinemia de Waldenstrom, linfoma de la zona marginal esplénica, mieloma de células plasmáticas, plasmacitoma, linfoma de linfocitos B de la zona marginal extranodal, linfoma de linfocitos B de la zona marginal nodal, linfoma de células del manto, linfoma de linfocitos B grandes mediastínicos (tímico), linfoma de linfocitos B grandes intravasculares, linfoma de efusión primario, linfoma de Burkitt/leucemia, o granulomatosis linfomatoide. En algunas realizaciones, el compuesto de la invención se administra en combinación con otro agente anticáncer por ejemplo, el agente anticáncer es un inhibidor de la señalización de proteína quinasa activada por mitógenos, por ejemplo, U0126, PD98059, PD184352, PD0325901, ARRY-142886, SB239063, SP600125, BAY 43-9006, wortmanina, Nexavar®, Tarceva®, Sutent®, Tykerb®, Sprycel®, Crizotinib, Xalkori®, o LY294002.

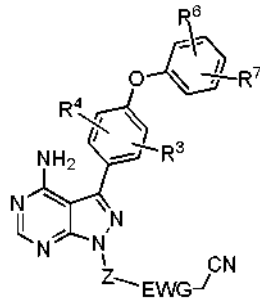
En otra realización más, el paciente con necesidad padece un trastorno tromboembólico, por ejemplo, infarto de miocardio, angina de pecho, reoclusión después de angioplastia, reestenosis después de angioplastia, reoclusión después de una derivación aortocoronaria, reestenosis después de una derivación aortocoronaria, apoplejía, isquemia transitoria, un trastorno arterial oclusivo periférico, embolia pulmonar, o trombosis venosa profunda.

En un cuarto aspecto, la divulgación se refiere a un compuesto de la invención para su uso como un medicamento. En una realización, el compuesto de la invención es para su uso en el tratamiento de una enfermedad mediada por una quinasa, preferentemente BTK, más preferentemente la enfermedad es una enfermedad inflamatoria o una enfermedad proliferativa tal como cáncer.

En un quinto aspecto está el uso de un compuesto de la invención en la preparación de un medicamento para tratar una enfermedad inflamatoria en un paciente en el que la actividad de una tirosina quinasa tal como BLK, BMX, EGFR, HER2, HER4, ITK, TEC, BTK, y TXK, preferentemente, BTK contribuye a la patología y/o síntomas de la enfermedad. En una realización de este aspecto, la proteína tirosina quinasa es BTK. En otra realización de este aspecto, la enfermedad inflamatoria es una enfermedad respiratoria, cardiovascular o proliferativa.

En cualquiera de los aspectos mencionados anteriormente que implican el tratamiento de trastornos proliferativos, incluyendo cáncer, se encuentran adicionalmente realizaciones que comprenden la administración del compuesto de la invención en combinación con al menos un agente adicional seleccionado entre el grupo que consiste en alemtuzumab, trióxido de arsénico, asparaginasa (pegilada o no pegilada), bevacizumab, cetuximab, compuestos basados en platino tales como cisplatino, cladribina, daunorrubicina/doxorubicina/idarrubicina, irinotecán, fludarabina, 5-fluorouracilo, gemtuzamab, metotrexato, paclitaxel, Taxo1™, temozolomida, tioguanina, o clases de fármacos que incluyen hormonas (un antiestrógeno, un antiandrógeno, o análogos de hormona liberadora de gonadotropina, interferones tales como interferón alfa, mostazas de nitrógeno tales como busulfán o melfalán o mecloretamina, retinoides tales como tretinoína, inhibidores de topoisomerasa tales como irinotecán o topotecán, inhibidores de tirosina quinasa tales como gefinitinib o imatinib, o agentes para tratar signos o síntomas inducidos por dicha terapia incluyendo alopurinol, filgrastim, granisetrón/ondansetrón/palonosetrón, dronabinol. Cuando se usa terapia de combinación, los agentes se pueden administrar de forma simultánea o de forma secuencial.

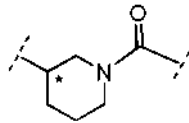
La presente invención también proporciona un compuesto intermedio de Fórmula (II)



(II)

en la que:

- 5 R^4 es hidrógeno y R^3 es fluoro y está en la posición 2 del anillo de fenilo, el átomo de carbono del anillo de fenilo unido a anillo de pirazolopirimidina estando en la posición 1; R^6 y R^7 son independientemente hidrógeno o flúor; y $-Z-EWG-$ es

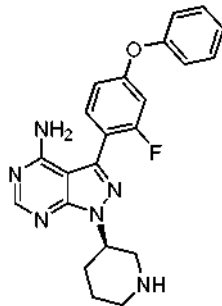


10

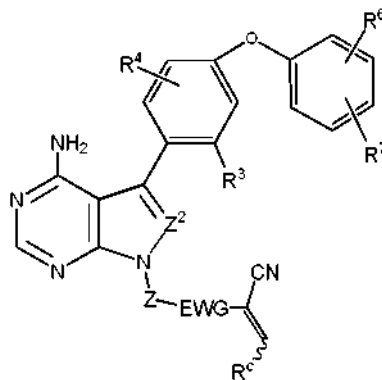
en la que la estereoquímica en $*C$ es (R), preferentemente, en la que R^6 y R^7 son hidrógeno.

También se proporciona un compuesto intermedio que tiene la estructura

15



También se proporciona un proceso para preparar un compuesto de Fórmula (Id):

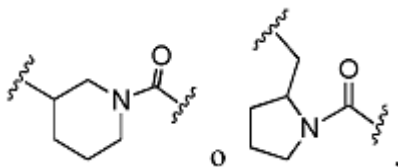


(Id)

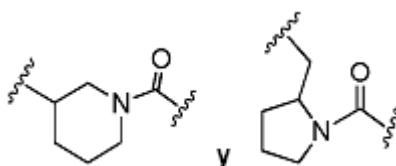
20

en la que:

- 5 Z^2 es -N-;
 R^3 es flúor;
 R^4 es hidrógeno;
 R^6 y R^7 son independientemente hidrógeno o flúor; -Z-EWG- es

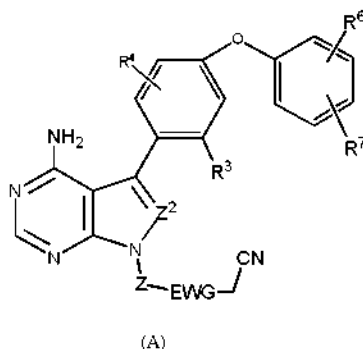


- 10 cada anillo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo, hidroxilo, o halo, y el grupo carbonilo y sulfonilo en,



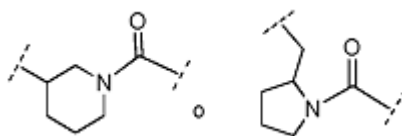
- 15 está unido a $-C(CN)=CHR^c$; y
 R^c es alquilo, haloalcoxi, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilen NR^dR^e o cicloalquilen(alquilen) NR^dR^e (en los que R^d y R^e son independientemente hidrógeno, alquilo, o cicloalquilo), o heterociclilo monocíclico saturado de 3 a 6 miembros que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados entre N, O, o S y opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre hidroxilo, alquilo o flúor;
 20 que comprende:

(a) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (A):



- 25 en la que:

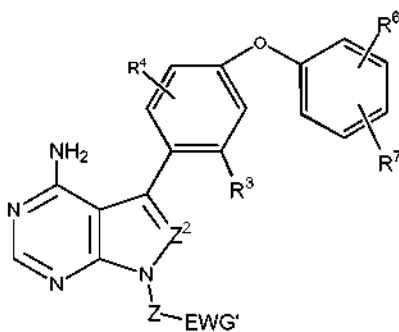
- 30 Z^2 es -N-;
 R^3 es flúor;
 R^4 es hidrógeno;
 R^6 y R^7 son independientemente hidrógeno o flúor;
 -Z-EWG- es:



- 35 en el que cada anillo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre alquilo, flúor, o hidroxilo; con un aldehído de fórmula R^cCHO en la que R^c es alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilen NR^dR^e o cicloalquilen(alquilen) NR^dR^e (en los que R^d y R^e son

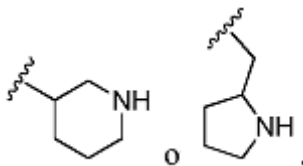
independientemente hidrógeno, alquilo, o cicloalquilo), o heterociclilo monocíclico saturado de 3 a 6 miembros que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados entre N, O, o S y opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre hidroxilo, alquilo o flúor; o

5 (b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (B):



(B)

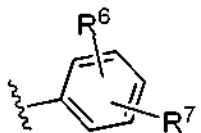
10 en la que Z^2 , R^3 , R^4 , R^5 , y R^6 son como se han definido anteriormente; y -Z-EWG'- es



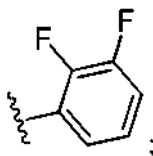
15 cada anillo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo, hidroxilo, o halo; con un compuesto de fórmula $R^cC=C(CN)COX$ en la que X es un grupo saliente y R^c es como se ha definido anteriormente;

(c) opcionalmente preparar una sal de adición de ácido de un compuesto obtenido a partir de las Etapas (a) o (b) mencionadas anteriormente;

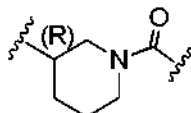
(d) opcionalmente preparar una base libre de un compuesto obtenido a partir de las Etapas (a) o (b) mencionadas anteriormente; preferentemente, en el que



es un anillo de fórmula: fenilo o



25 -Z-EWG- es



y

R^c es alquilo, cicloalquilo, cicloalquilenNR^dR^e (en el que R^d y R^e son independientemente hidrógeno o alquilo), alquilo sustituido con hidroxilo, alcoxi, -NRR' (en el que cada R es alquilo, cicloalquilo, hidroxialquilo, o alcoxialquilo y R' es hidrógeno o alquilo) o heterocicloamino que está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre alquilo o hidroxilo, o heterociclico monocíclico saturado de 3 a 6 miembros que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados entre N, O, o S y opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre hidroxilo, alquilo o flúor.

10 Preferentemente, el compuesto de Fórmula (Id) es:

- (S)-2-(2-((4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo;
 (R)-4-amino-2-(2-((4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-4-metilpent-2-enonitrilo;
 (R)-4-amino-2-(2-((4-amino-3-(4-(2,3-difluorofenoxi)-2-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-4-metilpent-2-enonitrilo;
 (S)-2-(2-((4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-4-metil-4-morfolinopent-2-enonitrilo;
 (R)-2-(2-((4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-4-metil-4-morfolinopent-2-enonitrilo
 (R)-2-(3-(4-amino-3-(4-(2,3-difluorofenoxi)-2-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-4-metilpent-2-enonitrilo;
 (R)-2-(3-(4-amino-3-(4-(2,3-difluorofenoxi)-2-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-4-etoxi-4-metilpent-2-enonitrilo;
 (R)-2-(3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-4-etoxi-4-metilpent-2-enonitrilo;
 (R)-2-(3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-4,4-dimetilpent-2-enonitrilo;
 (R)-2-(3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-4-metil-pent-2-enonitrilo;
 (R)-2-(3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-4-metil-4-morfolinopent-2-enonitrilo; o
 (R)-2-(3-(4-amino-3-(2,3-difluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-4-metil-4-morfolinopent-2-enonitrilo;
 o una mezcla de isómeros R y S;
 o un isómero (E) o (Z) individual de los mismos.

Definiciones

40 A menos que se indique de otro modo, los siguientes términos usados en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones se definen para los fines de la presente Solicitud y tienen el siguiente significado:

45 "Alquilo" se refiere a un radical de hidrocarburo monovalente saturado lineal de uno a seis átomos de carbono o un radical de hidrocarburo monovalente saturado ramificado de tres a seis átomos de carbono, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, 2-propilo, butilo (incluyendo todas las formas isoméricas), pentilo (incluyendo todas las formas isoméricas), y similares.

50 "Alquínilo" se refiere a un radical de hidrocarburo monovalente saturado lineal de dos a seis átomos de carbono o a un radical de hidrocarburo monovalente saturado ramificado de tres a seis átomos de carbono que contiene un triple enlace, por ejemplo, etínilo, propínilo, 2-propínilo, butínilo (incluyendo todas las formas isoméricas), pentínilo (incluyendo todas las formas isoméricas), y similares.

55 "Alquilenilo" se refiere a un radical de hidrocarburo divalente saturado lineal de uno a seis átomos de carbono o a un radical de hidrocarburo divalente saturado ramificado de tres a seis átomos de carbono a menos que se indique de otro modo por ejemplo, metileno, etileno, propileno, 1-metilpropileno, 2-metilpropileno, butileno, pentileno, y similares.

60 "Alquiltio" se refiere a un radical -SR en el que R es alquilo como se ha definido anteriormente, por ejemplo, metiltio, etiltio, y similares.

"Alquilsulfonilo" se refiere a un radical -SO₂R en el que R es alquilo como se ha definido anteriormente, por ejemplo, metilsulfonilo, etilsulfonilo, y similares.

65 "Amino" se refiere a -NH₂.

"Alquilamino" se refiere a un radical -NHR en el que R es alquilo como se ha definido anteriormente, por ejemplo, metilamino, etilamino, propilamino, o 2-propilamino, y similares.

5 "Alcoxi" se refiere a un radical -OR en el que R es alquilo como se ha definido anteriormente, por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, o 2-propoxi, n-, *iso*-, o *terc*-butoxi, y similares.

10 "Alcoxialquilo" se refiere a un radical de hidrocarburo monovalente lineal de uno a seis átomos de carbono o un radical de hidrocarburo monovalente ramificado de tres a seis carbonos sustituido con al menos un grupo alcoxi, preferentemente de uno a dos grupos alcoxi, como se ha definido anteriormente, por ejemplo, 2-metoxietilo, 1-, 2-, o 3-metoxipropilo, 2-etoxietilo, y similares.

"Alcoxicarbonilo" se refiere a un radical -C(O)OR en el que R es alquilo como se ha definido anteriormente, por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, y similares.

15 "Aminocarbonilo" se refiere a un radical -CONRR' en el que R es independientemente hidrógeno, alquilo, o alquilo sustituido, cada uno, se define en el presente documento y R' es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, o alquilo sustituido, cada uno cómo se define en el presente documento y en el que el anillo de arilo, heteroarilo, o heterociclilo ya sea solo o parte de otro grupo, por ejemplo aralquilo, está opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo, alcoxi, halo, haloalcoxi, hidroxilo, carboxi, o alcoxicarbonilo, por ejemplo, -CONH₂, metilaminocarbonilo, 2-dimetilaminocarbonilo, y similares. En el presente documento, cuando R es hidrógeno y R' es alquilo en -CONRR', el grupo también se denomina alquilaminocarbonilo y cuando en el presente documento R y R' son ambos alquilo en -CONRR', el grupo también se denomina dialquilaminocarbonilo.

25 "Aminosulfonilo" se refiere a un radical -SO₂NRR' en el que R es independientemente hidrógeno, alquilo, o alquilo sustituido, cada uno cómo se define en el presente documento y R' es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, o alquilo sustituido, cada uno como se define en el presente documento y en el que el anillo de arilo, heteroarilo, o heterociclilo ya sea solo o parte de otro grupo por ejemplo, aralquilo, está opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo, alcoxi, halo, haloalcoxi, hidroxilo, carboxi, o alcoxicarbonilo, por ejemplo, -SO₂NH₂, metilaminosulfonilo, dimetilaminosulfonilo, y similares. Cuando en el presente documento R es hidrógeno y R' es alquilo en -SO₂NRR', el grupo también se denomina alquilaminosulfonilo y cuando en el presente documento R y R' son ambos alquilo en -SO₂NRR', el grupo también se denomina dialquilaminosulfonilo.

35 "Acilo" se refiere a un radical -COR en el que R es alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterociclilo, o heterocicilalquilo, cada uno como se define en el presente documento, y en el que el anillo de arilo, heteroarilo, o heterociclilo ya sea solo o parte de otro grupo por ejemplo, aralquilo, está opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo, alcoxi, halo, haloalcoxi, hidroxilo, carboxi, o alcoxicarbonilo, por ejemplo, acetilo, propionilo, benzoílo, piridinilcarbonilo, y similares. Cuando en el presente documento R es alquilo, el radical también se denomina alquilcarbonilo.

"Arilo" se refiere a un radical de hidrocarburo aromático monocíclico o bicíclico monovalente de 6 a 10 átomos en el anillo por ejemplo, fenilo o naftilo. "Aralquilo" se refiere a un radical -(alquilen)-R en el que R es arilo como se ha definido anteriormente.

45 "Cicloalquilo" se refiere a un radical de hidrocarburo monovalente saturado cíclico de tres a diez átomos de carbono en el que uno o dos átomos de carbono se pueden sustituir por un grupo oxo, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo, y similares.

50 "Cicloalquilalquilo" se refiere a un radical -(alquilen)-R en el que R es cicloalquilo como se ha definido anteriormente; por ejemplo, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentiletilo, o ciclohexilmetilo, y similares.

"Cicloalquileno" se refiere a un radical de hidrocarburo divalente saturado cíclico de tres a diez átomos de carbono en el que uno o dos átomos de carbono se pueden sustituir por un grupo oxo, por ejemplo, ciclopropileno, ciclobutileno, ciclopentileno, o ciclohexileno, y similares.

"Carboxi" se refiere a -COOH.

60 "Amino disustituido" se refiere a un radical -NRR' en el que R y R' son independientemente alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, acilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, o alquilo sustituido, cada uno como se define en el presente documento, y en el que el anillo de arilo, heteroarilo, o heterociclilo ya sea solo o parte de otro grupo por ejemplo, aralquilo, está opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo, alcoxi, halo, haloalcoxi, hidroxilo, carboxi, o alcoxicarbonilo, por ejemplo, dimetilamino, fenilmetilamino, y similares. Cuando en el presente documento los grupos R y R' son alquilo, el grupo amino disustituido se puede denominar dialquilamino.

65

La expresión "grupo aceptor de electrones" se refiere a un sustituyente químico que modifica las fuerzas electrostáticas que actúan en un centro de reacción química cercano alejando la carga negativa de ese centro de reacción química. Por lo tanto, los grupos aceptores de electrones atraen los electrones desde un centro de reacción. Como resultado, el centro de reacción está opcionalmente más positivo de lo que sería en ausencia del grupo aceptor de electrones. En algunas realizaciones, el centro de reacción química es uno de los dos carbonos que forman el doble enlace carbono-carbono (olefina). En algunas realizaciones, el centro de reacción química es el carbono de la olefina unido a EWG. El grupo aceptor de electrones funciona alejando la carga o electrones de este carbono de la olefina haciendo de ese modo que el carbono de la olefina tenga un déficit electrónico (con respecto a la ausencia del grupo aceptor de electrones). El carbono de la olefina con déficit electrónico de ese modo se hace más reactivo hacia grupos químicos ricos en electrones, tales como el sulfhidrilo de una cisteína de sitio activo de quinasa.

"Halo" se refiere a flúor, cloro, bromo, o yodo, preferentemente fluoro o cloro.

"Haloalquilo" se refiere un radical alquilo como se ha definido anteriormente, que está sustituido con uno o más átomos de halógeno, preferentemente de uno a cinco átomos de halógeno, preferentemente flúor o cloro, incluyendo los sustituidos con diferentes halógenos, por ejemplo, $-\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CF}_2\text{CF}_3$, $-\text{CF}(\text{CH}_3)_2$, y similares. Cuando el alquilo está sustituido solamente con flúor, en la presente Solicitud se denomina fluoroalquilo.

"Haloalcoxi" se refiere un radical $-\text{OR}$ en el que R es haloalquilo como se ha definido anteriormente por ejemplo, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCHF}_2$, y similares. Cuando R es haloalquilo en el que el alquilo está sustituido solamente con flúor, en la presente Solicitud se denomina fluoroalcoxi.

"Hidroalquilo" se refiere a un radical de hidrocarburo monovalente lineal de uno a seis átomos de carbono o un radical de hidrocarburo monovalente ramificado de tres a seis carbonos sustituido con uno o dos grupos hidroxilo, con la condición de que si están presentes dos grupos, estos no estén ambos en el mismo átomo de carbono. Los ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a, hidroximetilo, 2-hidroxi-etilo, 2-hidroxi-propilo, 3-hidroxi-propilo, 1-(hidroximetil)-2-metilpropilo, 2-hidroxi-butilo, 3-hidroxi-butilo, 4-hidroxi-butilo, 2,3-dihidroxi-propilo, 1-(hidroximetil)-2-hidroxi-etilo, 2,3-dihidroxi-butilo, 3,4-dihidroxi-butilo y 2-(hidroximetil)-3-hidroxi-propilo, preferentemente 2-hidroxi-etilo, 2,3-dihidroxi-propilo, y 1-(hidroximetil)-2-hidroxi-etilo.

"Heterociclo" se refiere a un grupo monocíclico monovalente saturado o insaturado de 4 a 8 átomos en el anillo en el que uno o dos átomos en el anillo son heteroátomo seleccionado entre N, O, o $\text{S}(\text{O})_n$, en el que n es un número entero de 0 a 2, siendo C los átomos en el anillo. El anillo de heterociclilo se condensa opcionalmente con un (uno) anillo de arilo o heteroarilo como se define en el presente documento con la condición de que los anillos de arilo y heteroarilo sean monocíclicos. En la presente Solicitud el anillo de heterociclilo condensado con anillo de arilo o heteroarilo monocíclico también se denomina anillo de "heterociclilo bicíclico". Además, uno o dos átomos de carbono en el anillo de heterociclilo se pueden sustituir opcionalmente por un grupo $-\text{CO}-$. De forma más específica, el término heterociclilo incluye, pero no se limita a, pirrolidino, piperidino, homopiperidino, 2-oxopirrolidinilo, 2-oxopiperidinilo, morfolino, piperazino, tetrahidropirranilo, tiomorfolino, y similares. Cuando el anillo de heterociclilo está insaturado, puede contener uno o dos dobles enlaces en el anillo con la condición de que el anillo no sea aromático. Cuando el grupo heterociclilo contiene al menos un átomo de nitrógeno, en el presente documento este también se denomina heterocicloamino y es un subconjunto del grupo heterociclilo. Cuando el grupo heterociclilo es un anillo saturado y no está condensado con un anillo de arilo o heteroarilo como se ha indicado anteriormente, en el presente documento también se denomina heterociclilo monocíclico saturado.

"Heterociclilalquilo" se refiere a un radical $-(\text{alquilen})-\text{R}$ en el que R es anillo de heterociclilo como se ha definido anteriormente por ejemplo, tetrahidrofuranimetil, piperazinimetil, morfoliniletilo, y similares.

"Heterocicloamino" se refiere un grupo monocíclico monovalente saturado o insaturado de 4 a 8 átomos en el anillo en que uno o dos átomos en el anillo son heteroátomo seleccionado entre N, O, o $\text{S}(\text{O})_n$, en el que n es un número entero de 0 a 2, siendo C los átomos en el anillo restantes con la condición de que al menos uno de los átomos en el anillo sea N. Además, uno o dos átomos de carbono en el anillo en el anillo de heterocicloamino se pueden sustituir opcionalmente por un grupo $-\text{CO}-$. Cuando el anillo de heterocicloamino está insaturado, éste puede contener uno o dos dobles enlaces en el anillo con la condición de que el anillo no sea aromático. El anillo de heterocicloamino puede estar opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo, hidroxilo, alcoxi, ciano, nitro, halo, haloalquilo, haloalcoxi, alquiltio, alquilsulfonilo, carboxi, alcocarbonilo, aminocarbonilo o aminosulfonilo, amino, alquilamino, o dialquilamino a menos que se indique de otro modo en el presente documento.

"Heteroarilo" se refiere a un radical aromático monocíclico o bicíclico monovalente de 5 a 10 átomos en el anillo en el que uno o más, preferentemente uno, dos, o tres, átomos en el anillo son heteroátomos seleccionados entre N, O, o S, siendo carbono los átomos en el anillo restantes. Los ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a, pirrolilo, tienilo, tiazolilo, imidazolilo, furanilo, indolilo, isoindolilo, oxazolilo, isoxazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazolilo, tetrazolilo, y similares.

"Heteroaralquilo" se refiere un radical -(alquilen)-R en el que R es heteroarilo como se ha definido anteriormente.

"Heteroalquileno" se refiere a un radical -(alquilen)- en el que uno, dos o tres carbonos en la cadena de alquileno están sustituidos por -O-, N(H, alquilo, o alquilo sustituido), S, SO, SO₂, o CO.

5 "Amino monosustituido" se refiere un radical -NHR en el que R es alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, acilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, o alquilo sustituido, cada uno como se define en el presente documento, y en el que el anillo de arilo, heteroarilo, o heterociclilo, ya sea solo o parte de otro grupo, por ejemplo, aralquilo, está opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo, alcoxi, halo, haloalcoxi, hidroxilo, carboxi, o alcocarbonilo, por ejemplo, metilamino, fenilamino, hidroxietilamino, y similares. Cuando en el presente documento R es alquilo, el grupo amino monosustituido se puede denominar alquilamino.

15 La presente divulgación también incluye los profármacos de los compuestos de la invención. El término profármaco pretende representar a vehículos unidos de forma covalente, que son capaces de liberar el principio activo de los compuestos de la invención, cuando el profármaco se administra en un sujeto mamífero. La liberación del principio activo se produce *in vivo*. Los profármacos se pueden preparar con técnicas conocidas por un experto en la técnica. Estas técnicas por lo general modifican los grupos funcionales apropiados en un compuesto dado. Estos grupos funcionales modificados sin embargo se regeneran los *grupos* funcionales originales *in vivo* o mediante manipulación de rutina. Los profármacos de los compuestos de la invención incluyen compuestos en los que un grupo hidroxilo, amino, carboxílico, o un grupo similar está modificado. Los ejemplos de profármacos incluyen, pero no se limitan a, ésteres (por ejemplo, derivados de acetato, formiato, y benzoato), carbamatos (por ejemplo, *N,N*-dimetilaminocarbonilo) de grupos funcionales hidroxilo o amino en compuestos de la invención, amidas (por ejemplo, trifluoroacetilamino, acetilamino, y similares), y similares. Los profármacos de los compuestos de la invención también están dentro del alcance de la presente divulgación.

20 La presente divulgación también incluye derivados protegidos de los compuestos de la invención. Por ejemplo, cuando los compuestos de la invención contienen grupos tales como hidroxilo, carboxi, tiol o cualquier grupo que contenga a un átomo o átomos de nitrógeno, estos grupos se pueden proteger con un grupo protector adecuados. Un listado completo de grupos protectores adecuados se puede encontrar en T.W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, Inc. (1999). Los derivados protegidos de los compuestos de la invención se pueden preparar con métodos bien conocidos en la técnica.

30 La presente divulgación también incluye formas polimórficas (amorfos así como cristalinas) y formas deuteradas de compuestos de la invención.

Una "sal farmacéuticamente aceptable" de un compuesto se refiere a una sal que es farmacéuticamente aceptable y que posee la actividad farmacológica deseada del compuesto precursor. Tales sales incluyen:

40 sales de adición de ácido, formadas con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares; o formadas con ácidos orgánicos tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido ciclopentanopropiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido 3-(4-hidroxibenzoil)benzoico, ácido cinnámico, ácido mandélico, 45 ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 1,2-etanodisulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido benzenosulfónico, ácido 4-clorobenzenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido 4-toluenosulfónico, ácido canforsulfónico, ácido glucoheptónico, ácido 4,4'-metilénbis-(3-hidroxi-2-en-1-carboxílico), ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido butilacético terciario, ácido lauril sulfúrico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido hidroxinaftoico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido mucónico, y similares; o sales formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto precursor y está sustituido por un ión metálico, por ejemplo, un ión de metal alcalino, un ión de metal alcalinotérreo, o un ión de aluminio; o está coordinado con una base orgánica tal como etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina, *N*-metilglucamina, y similares. Se entiende que las sales farmacéuticamente aceptables no son tóxicas. En Remington's Pharmaceutical Sciences, 17^a ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985, que se incorpora en el presente documento por referencia, se puede encontrar información adicional sobre sales farmacéuticamente aceptables adecuadas.

60 Los compuestos de la presente divulgación pueden tener centros asimétricos. Los compuestos de la presente divulgación que contienen un átomo sustituido de forma asimétrica se pueden aislar en formas ópticamente activas por las técnicas. En la técnica se sabe bien cómo preparar formas ópticamente activas, tal como mediante resolución de materiales. Todas las formas quirales, diastereoméricas, racémicas están dentro del alcance de la presente divulgación, a menos que la forma estereoquímica o isomérica específica se indique de forma específica.

65 Ciertos compuestos de la invención pueden como tautómeros y/o isómeros geométricos. Todos los posibles tautómeros isómeros *cis* y *trans*, como formas individuales y mezclas de los mismos están dentro del alcance de la presente divulgación. Además, como se usa en el presente documento, el término alquilo incluye todas las posibles

formas isoméricas de dicho grupo alquilo, sin embargo solamente se exponen unos pocos ejemplos. Además, cuando los grupos cíclicos tales como arilo, heteroarilo, heterociclilo están sustituidos, estos incluyen todos los isómeros de posición, sin embargo solamente se exponen unos pocos ejemplos. Además, todas las formas polimórficas e hidratos de un compuesto de la invención están dentro del alcance de la presente divulgación.

5

"Oxo" o "carbonilo" se refiere al grupo C=O).

"Opcional" u "opcionalmente" se refiere a que el suceso o circunstancia que se describen posteriormente se pueden producir pero no es necesario que se produzcan, y que la descripción incluye casos en los que el suceso o circunstancia se produce y casos en los que no se produce. Por ejemplo, "grupo heterociclilo opcionalmente sustituido con un grupo alquilo" se refiere a que el alquilo puede estar presente pero no es necesario, y la descripción incluye situaciones en las que el grupo heterociclilo está sustituido con un grupo alquilo y situaciones en las que el grupo heterociclilo no está sustituido con alquilo.

10

Un "vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable" se refiere a un vehículo o un excipiente que es útil para preparar una composición farmacéutica que por lo general es segura, no tóxica y ni biológicamente ni de otro modo indeseable, e incluye un vehículo o un excipiente que es aceptable para uso veterinario así como para uso farmacéutico humano. "Un vehículo/excipientes farmacéuticamente aceptable", como se usa en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones incluye tanto uno como más de uno de tales excipientes.

15

"Alquilo sustituido" se refiere a un grupo alquilo como se define en el presente documento que está sustituido con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo, alcoxi, carboxi, ciano, carboxi, alcoxycarbonilo, alquiltio, alquilsulfonilo, halo, -CONRR' o -NRR' (en el que cada R es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, hidroxialquilo, o alcoxialquilo, y cada R' es hidrógeno, alquilo, o cicloalquilo) o heterociclilo (preferentemente heterocicloamino) que está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre alquilo, hidroxilo, alcoxi, alquiltio, alquilsulfonilo, halo, o -CONRR' en el que R y R' son como se han definido anteriormente.

20

"Tratar" o "tratamiento" de una enfermedad incluye:

25

(1) prevenir la enfermedad, es decir hacer que los síntomas clínicos de la enfermedad no se desarrollen en un mamífero que puede estar expuesto o predispuesto a la enfermedad pero que aún no ha experimentado ni presentado síntomas de la enfermedad;

30

(2) inhibir la enfermedad, es decir, detener o reducir el desarrollo de la enfermedad o sus síntomas clínicos; o

35

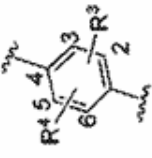
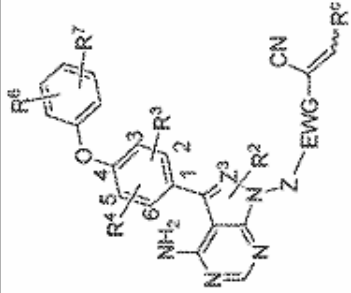
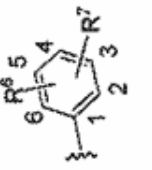
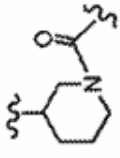
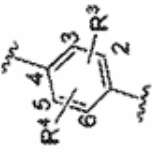
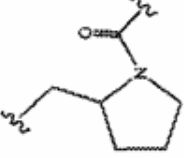
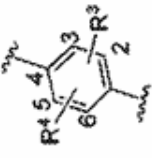
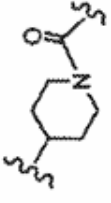
(3) aliviar la enfermedad, es decir, causar la regresión de la enfermedad o sus síntomas clínicos.

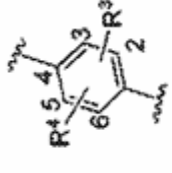
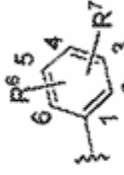
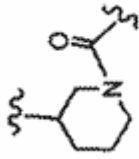
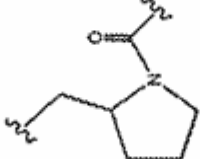
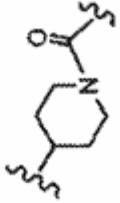
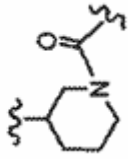
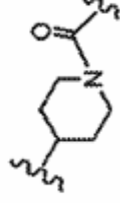
Una "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad de un compuesto de Fórmula (IA), (I') o (I) (o cualquiera de las realizaciones del mismo que se describen en el presente documento), que, cuando se administra a un mamífero para tratar una enfermedad, es suficiente para realizar un tratamiento de este tipo para la enfermedad. La "cantidad terapéuticamente eficaz" variará dependiendo del compuesto, la enfermedad y su gravedad y la edad, peso, etc., de mamífero a tratar.

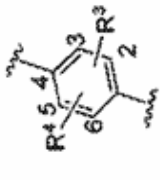
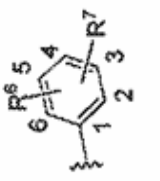

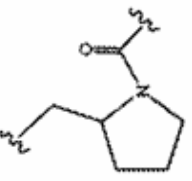
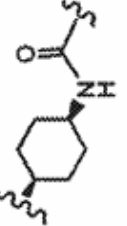
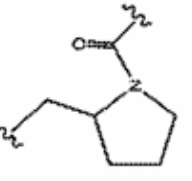
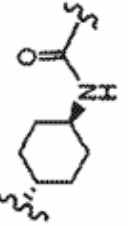
40

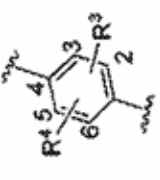
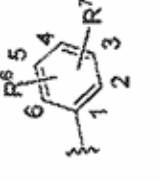
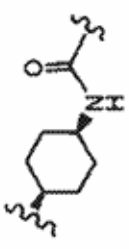
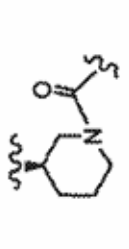
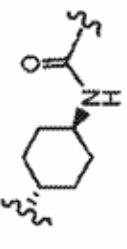
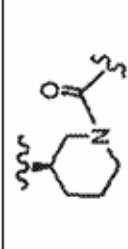
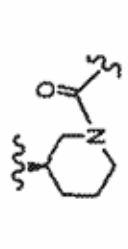
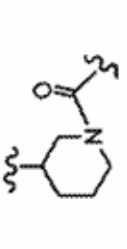
Los compuestos representativos de la Divulgación se muestran en las Tablas 1 y 2 que siguen a continuación:

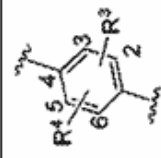
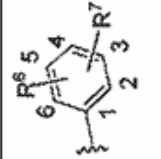
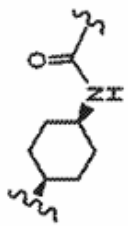
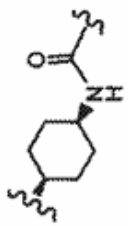
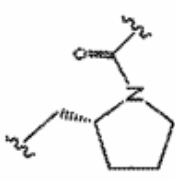
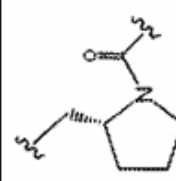
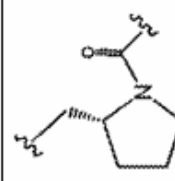
Tabla 1

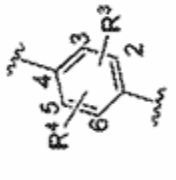
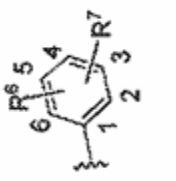
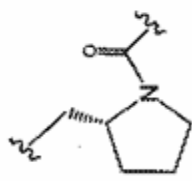
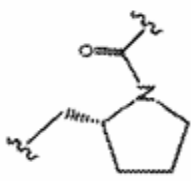
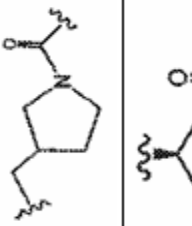
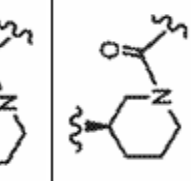

Comp N.º	Estereoquim	Z ³	R ²		-Z-EWG-	R ^c	Espec de Masas M ⁺ + 1	
								
1		N	-			ciclopropilo	506	
2		N	-			ciclopropilo	506	
3		N	-			ciclopropilo	506	

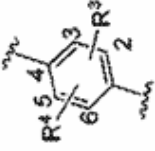
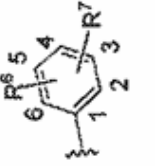
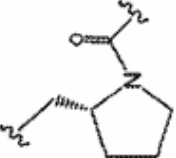
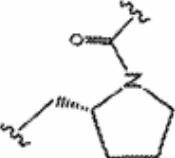
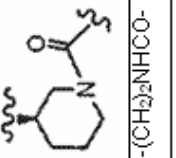
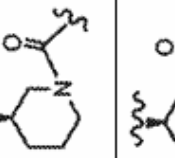

Comp N.º	Estereoquim	Z ³	R ²			-Z-EWG-	R ^c	Espec de Masas M ⁺ + 1
4		N	-	3-metoxifenilo	3,4-diCifenilo		ciclopropilo	604
5		N	-	3-metoxifenilo	3,4-diCifenilo		ciclopropilo	604
6		N	-	3-metoxifenilo	3,4-diCifenilo		ciclopropilo	604
7		N	-	fenilo	fenilo		terc-butilo	522
8		N	-	fenilo	fenilo		terc-butilo	522

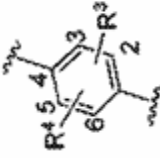
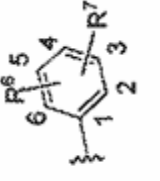
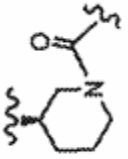
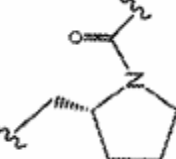
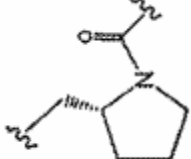
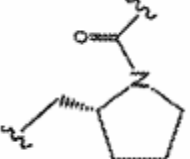
Comp N.º	Estereoquim	Z ³	R ²			-Z-EWG-	R ^o	Espec de Masas M ⁺ + 1
9		N	-	3-metoxifenilo	3,4-diCfenilo		terc-butilo	620
10		N	-	fenilo	fenilo		terc-butilo	522
11	1s, 4s	N	-	fenilo	fenilo		ciclopropilo	520
12		N	-	3-metoxifenilo	3,4-diCfenilo		terc-butilo	620
13	1r, 4r	N	-	3-metoxifenilo	3,4-diCfenilo		ciclopropilo	618

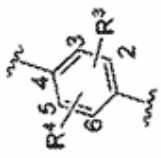
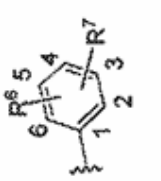
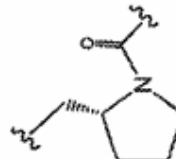
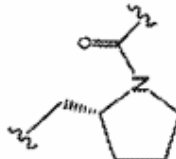
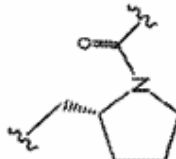
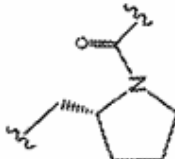
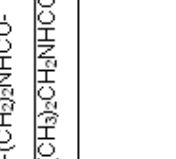

Comp N.º	Estereoquíµm	Z ³	R ²			-Z-EWG-	R ^c	Espec de Masas M ⁺ + 1
14	1s, 4s	N	-	fenilo	fenilo		terc-butilo	536
15A 15B	RS	N	-	fenilo	3-Ffenilo		ciclopropilo	524
16	1r, 4r	N	-	3-metoxifenilo	3,4-diCifenilo		terc-butilo	634
17A 17B	R S	N	-	fenilo	3,5-diFfenilo		ciclopropilo	542 -
18A 18B	R S	N	-	2-Ffenilo	fenilo		ciclopropilo	524 -
19		N	-	3-metoxifenilo	3,4-diCifenilo		terc-butilo	622

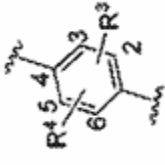
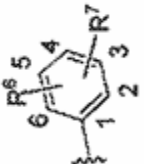
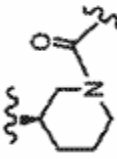
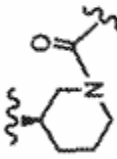
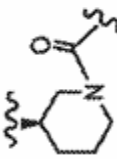
Comp N.º	Estereoquímic	Z ³	R ²			-Z-EWG-	R ^c	Espec de Masas M ^r + 1
20	1s, 4s	N	-	3-metoxifenilo	3,4-diCifenilo		ciclopropilo	618
21	1s, 4s	N	-	3-metoxifenilo	3,4-diCifenilo		terc-butilo	635
22A 22B	R S	N	-	fenilo	fenilo		ciclopropilo	506 506
23A 23B	R S	N	-	fenilo	fenilo		terc-butilo	522 -
24A 24B	R S	N	-	fenilo	3-Ffenilo		ciclopropilo	524,2 -

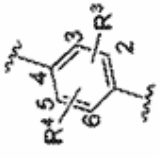
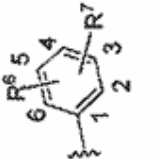
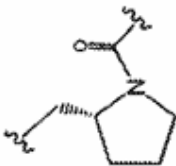
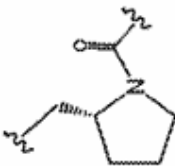
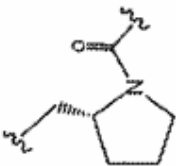
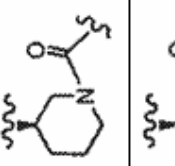
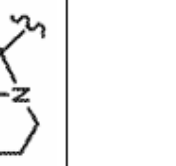
Comp N.º	Estereoquim	Z ³	R ²			-Z-EWG-	R ^c	Espec de Masas M ⁺ + 1
25A 25B	R S	N	-	fenilo	3,5-difenilo		ciclopropilo	542,2 -
27A 27B	R S	N	-	2-Fenilo	fenilo		ciclopropilo	524,2 524
28		N	-	fenilo	fenilo		terc-butilo	522
29A 29B	R S	N	-	fenilo	fenilo		terc-butilo	522 -
30A 30B	R S	N	-	fenilo	fenilo		ciclopropilo	506 -

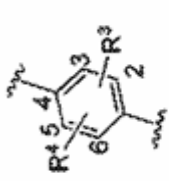
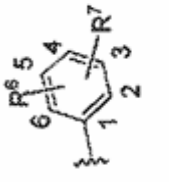
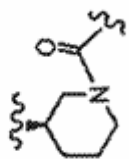
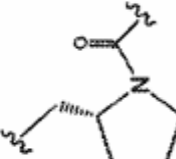
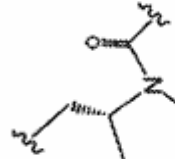
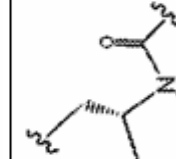
Comp N.º	Estereoquim	Z ³	R ²			-Z-EWG-	R ^c	Espec de Masas M ⁺ + 1
31A 31B	R S	N	-	fenilo	2,3-difenilo		ciclopropilo	542,40 542,15
32A 32B	R S	N	-	fenilo	2,6-difenilo		ciclopropilo	542 542,30
33A 33B	R S	N	-	fenilo	2-Fenilo		ciclopropilo	524,2
34		N	-	fenilo	fenilo	-(CH ₂) ₃ NHCO-	ciclopropilo	466
35A 35B	R S	N	-	fenilo	2,3-difenilo		ciclopropilo	542 -
36A 36B	R S	N	-	fenilo	2,6-difenilo		ciclopropilo	542

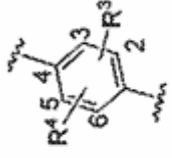
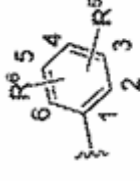
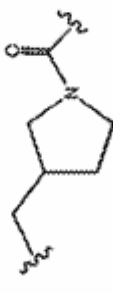
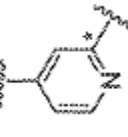
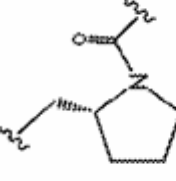
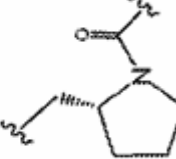
Comp N.º	Estereoquím	Z ³	R ²			-Z-EWG-	R ^c	Espec de Masas M ⁺ +1
37A 37B	R S	N	-	fenilo	2,5-difFenilo		ciclopropilo	542 -
38A 38B	R S	N	-	fenilo	2-Ffenilo		ciclopropilo	524 -
39A 39B	R S	N	-	fenilo	2,5-difFenilo		ciclopropilo	542 542,30
40A 40B	R S	N	-	2-Ffenilo	3-Ffenilo		ciclopropilo	542,30 542

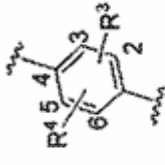
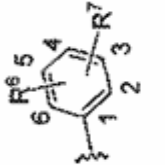
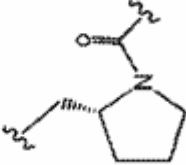
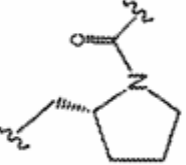
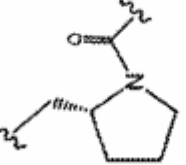
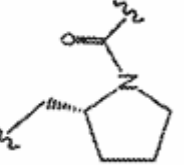
Comp N.º	Estereoquim	Z ³	R ²			-Z-EWG-	R ⁰	Espec de Masas M+ + 1
41A 41B	R S	N	-	2-Ffenilo	3,5-diFfenilo		ciclopropilo	560 -
42A 42B	R S	N	-	3-Ffenilo	fenilo		ciclopropilo	524,45 -
43A 43B	R S	N	-	2-Ffenilo	2,3-diFfenilo		ciclopropilo	560,40 560
44A 44B	R S	N	-	2-Ffenilo	2,6-diFfenilo		ciclopropilo	560,40 560,30
45		N	-	2-Ffenilo	fenilo		ciclopropilo	
46		N	-	2-Ffenilo	fenilo		ciclopropilo	

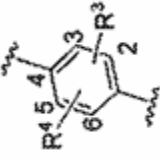
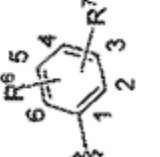
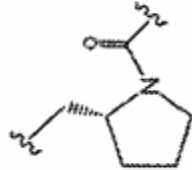
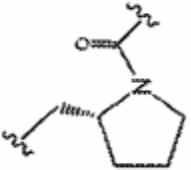
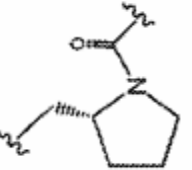
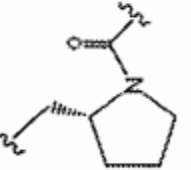
Comp N.º	Estereoquim	Z ³	R ²			-Z-EWG-	R ^o	Espec de Masas M+ + 1
47		N	-	2-Ffenilo	fenilo	-CH ₂ C(CH ₃) ₂ NHCO-	ciclopropilo	
48		N	-	2-Ffenilo	fenilo	-(CH ₂) ₂ NHSO ₂ -	ciclopropilo	
49		N	-	2-Ffenilo	fenilo	-(CH ₂) ₂ N(CH ₃)SO ₂ -	ciclopropilo	
50		N	-	2-Ffenilo	fenilo	-(CH ₃) ₂ OCO-	ciclopropilo	
51		N	-	2-Ffenilo	fenilo	-CH ₂ C(CH ₃) ₂ OCO-	ciclopropilo	
52		N	-	2-Ffenilo	fenilo	- CH ₂ CH ₂ SO ₂ -	ciclopropilo	
53		N	-	2-Ffenilo	fenilo	5-CH ₂ oxazol-2-ilo	ciclopropilo	
54A 54B	R S	CH	-	fenilo	fenilo		ciclopropilo	505 -
55A 55B	R S	CH	-	fenilo	3,5-diFfenilo		ciclopropilo	541 -
56A 56B	R S	CH	-	2-Ffenilo	fenilo		ciclopropilo	523 -

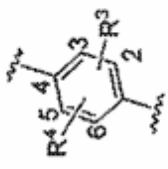
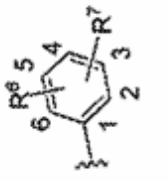
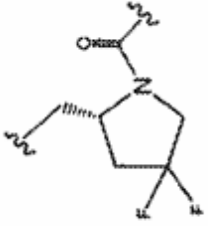
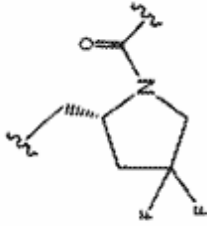
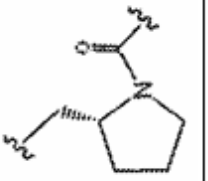
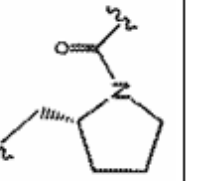
Comp N.º	Estereoquim	Z ³	R ²			-ZEWG-	R ^c	Espec de Masas M ⁺ + 1
57A 57B	R S	CH	-	fenilo	fenilo		ciclopropilo	- 505
58A 58B	R S	CH	-	fenilo	3,5-diFfenilo		ciclopropilo	- 541
59A 59B	R S	CH	-	2-Ffenilo	fenilo		ciclopropilo	- 523
60A 60B	R S	C	CH ₃	fenilo	fenilo		ciclopropilo	
61A 61B	R S	C	CH ₃	fenilo	3,5-diFfenilo		ciclopropilo	

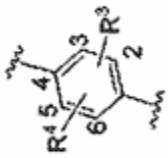
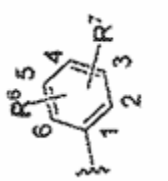
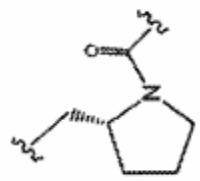
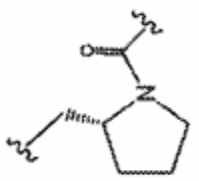
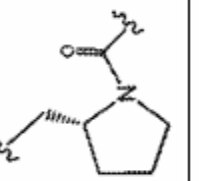
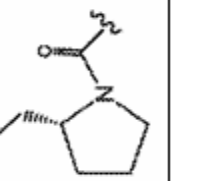
Comp N.º	Estereoquim	Z ³	R ²			-Z-EWG-	R ^c	Espec de Masas M ⁺ + 1
62A 62B	R S	C	CH ₃	2-Fenilo	fenilo		ciclopropilo	
63A 63B	R S	C	CH ₃	fenilo	fenilo		ciclopropilo	519
64A 64B	R S	C	CH ₃	fenilo	3,5-difenilo		ciclopropilo	555
65A 65B	R o S	C	CH ₃	2-Fenilo	fenilo		ciclopropilo	536

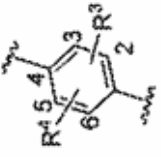
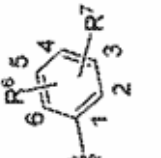
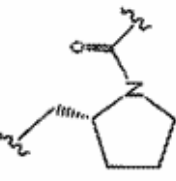
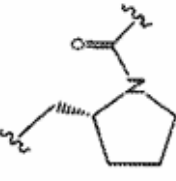
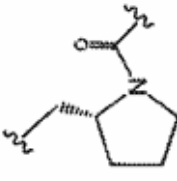
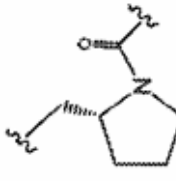
Comp N.º	Estereoquím	Z ³	R ²			-Z-EWG-	R ^c	
66	R S	N	-	fenilo	fenilo		ciclopropilo	506
67	-	N	-	fenilo	fenilo	-CH ₂ C(CH ₃)=CHNHCO-	ciclopropilo	508
68		N	-	fenilo	fenilo	 * unido a -C(CN)=R ^c	ciclopropilo	472
69A 69B	R S	N	-	2-metilfenilo	fenilo		ciclopropilo	520
70A 70B	R S	N	-	2-clorofenilo	fenilo		ciclopropilo	541

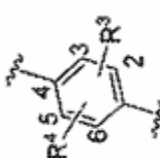
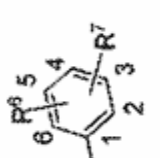
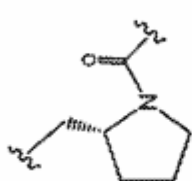
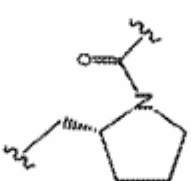
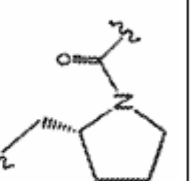
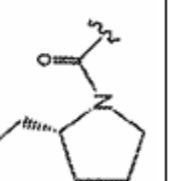
Comp N.º	Estereoquim	Z ³	R ²			-Z-EWG-	R ^c	Espec de Masas M+ + 1
71A 71B	R S	N	-	fenilo	2,5-diFenilo		-CH(CH ₃) ₂	544,20
72A 72B	R S	N	-	2-Fenilo	3-Fenilo		-C(CH ₃) ₂ NH ₂	559 558,90
73A 73B	R S	N	-	2-Fenilo	3-Fenilo		-CH(CH ₃) ₂	544
74A 74B	R S	N	-	2-Fenilo	fenilo		terc-butilo	540

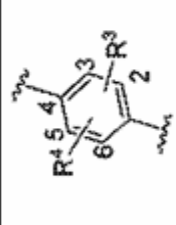
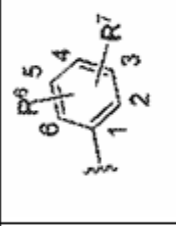
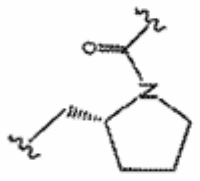
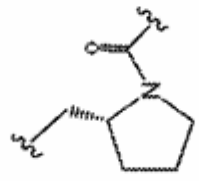
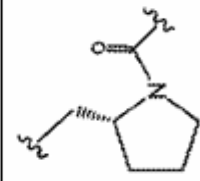
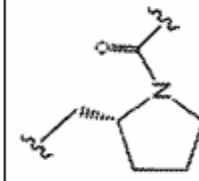
Comp N.º	Estereoquím	Z ³	R ²			-Z-EWG-	R ^o	Espec de Masas M ⁺ +1
75A 75B	R S	N	-	fenilo	2,6-diFfenilo		-CH(CH ₃) ₂	- 544,45
76A 76B	R S	N	-	fenilo	2,3-diFfenilo		-CH(CH ₃) ₂	- 544,05
77A 77B	R S	C	CH ₃	fenilo	fenilo		-C(CH ₃) ₂ N(CH ₃) ₂	- 564
78A 78B	R S	N	-	2-Ffenilo	2,6-diFfenilo		-CH(CH ₃) ₂	- 562,25

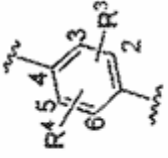

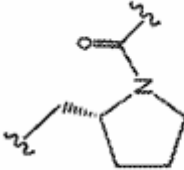
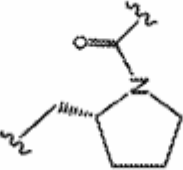
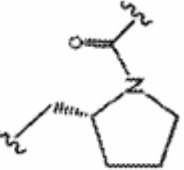
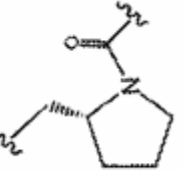
Comp N.º	EstereoQuím	Z ³	R ²			-Z-EWG-	R ^c	Espect de Masas M ⁺ + 1
79A 79B	R S	N	-	2-Ffenilo	fenilo		ciclopropilo	- 560,10
80A 80B	R S	N	-	2-Ffenilo	fenilo		-CH(CH ₃) ₂	- 562,1
81A 81B	R S	N	-	2-Ffenilo	fenilo		-CH(CH ₃) ₂	526,35 526,35
82A 82B	R S	N	-	2-Ffenilo	fenilo		-C(CH ₃) ₂ NH ₂	541 541

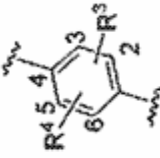
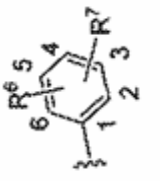
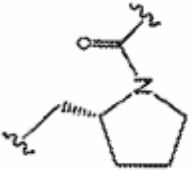
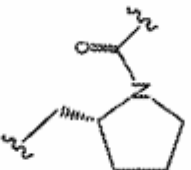
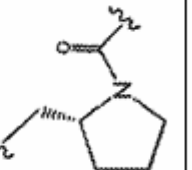
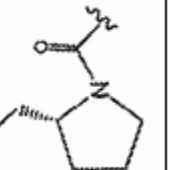
Comp N.º	Estereoquím	Z ³	R ²			-Z-EWG-	R ^c	Espect de Masas M ⁺ + 1
83A 83B	R S	N	-	2-Ffenilo	fenilo		-C(CH ₃) ₂ NHCH ₃	555 555,05
84A 84B	R S	N	-	2-Ffenilo	fenilo		-C(CH ₃) ₂ N(CH ₃) ₂	569 569
85A 85B	R S	N	-	2-Ffenilo	fenilo		-C(CH ₃) ₂ NHCH ₂ CH ₃	569 569
86A 86B	R S	N	-	2-fenilo	fenilo		-C(CH ₃) ₂ NH-CH(CH ₃) ₂	- 583

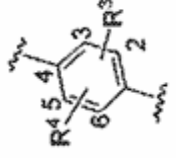
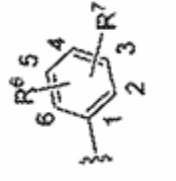
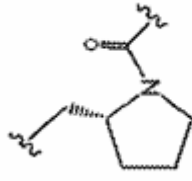
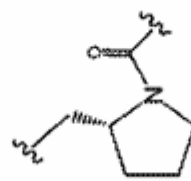
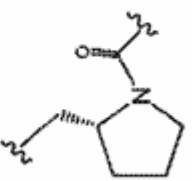
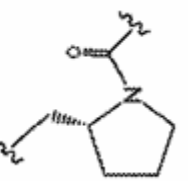
Comp N.º	Estereoquím	Z ³	R ²			-Z-EWG-	R ^c	Espec de Masas M ⁺ + 1
87A 87B	R	N	-	2-Ffenilo	fenilo		-C(CH ₃) ₂ NH-ciclopropilo	-
88A 88B	S R	N	-	2-Ffenilo	fenilo		NH(CH ₂) ₂ OCH ₃ -C(CH ₃) ₂ -	581 -
89A 89B	R S	N	-	2-Ffenilo	fenilo		-C(CH ₃) ₂ -OCH ₂ CH ₃	570 570
90A 90B	R S	N	-	2-Ffenilo	fenilo		1-amino-cicloprop-1-ilo	539

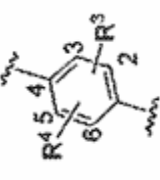
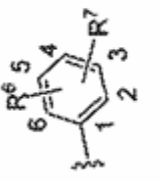
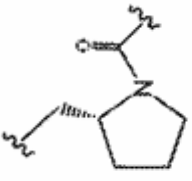
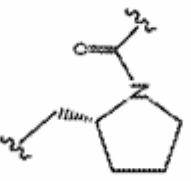
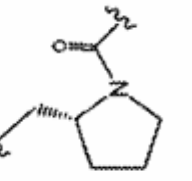
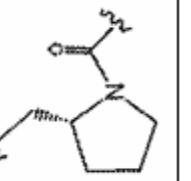
Comp N.º	Estereoquím	Z ³	R ²			-Z-EWG-	R ^c	Espec de Masas M++1
91A 91B	R S	N	-	2-Ffenilo	fenilo		1-metilaminocicloprop-1-ilo	
92A 92B	R S	N	-	2-fenilo	fenilo		1-etilamino-cicloprop-1-ilo	
93A 93B	R S	N	-	2-Ffenilo	fenilo		1-isopropil-aminocicloprop-1-ilo	
94A 94B	R S	N	-	2-Ffenilo	fenilo		pirrolidin-2-ilo	

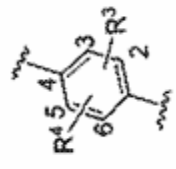
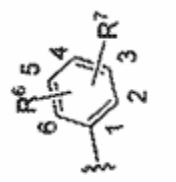
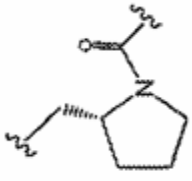
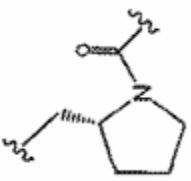
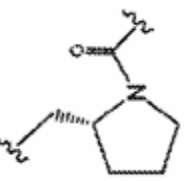
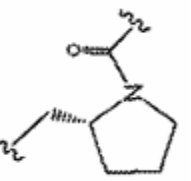
Comp N.º	Estereoquímic	Z ³	R ²			-Z-EWG-	R ^c	Espec de Masas M+ + 1
95A 95B	R S	N	-	2-Ffenilo	fenilo		-C(CH ₃) ₂ -morfolin-4-ilo	611 611
96A 96B	R S	N	-	2-Ffenilo	fenilo		1-dietilaminometiliciclopent-1-ilo	
97A 97B	R S	N	-	2-fenilo	fenilo		1-dimetilamino-metiliciclopent-1-ilo	
98A 98B	R S	N	-	2-Ffenilo	fenilo		1-metil-pipendin-4-ilo	

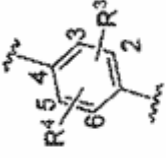
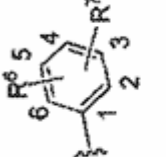
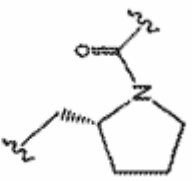
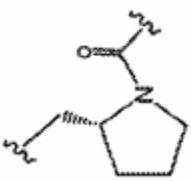
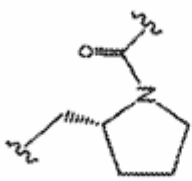
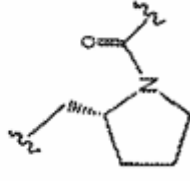
Comp N.º	EstereoQuím	Z ³	R ²			R ^o	Espec de Masas M ⁺ + 1
99A 99B	R S	N	-	2-Ffenilo		tetrahidro-piran-4-ilo	
100A 100B	R S	N	-	2-Ffenilo		piperidin-4-ilo	
101A 101B	R S	N	-	2-Ffenilo		piperidin-3-ilo	
102A 102B	R S	N	-	2-Ffenilo		-CH(CH ₃) ₂	562 562

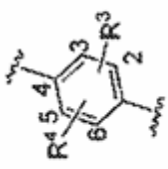
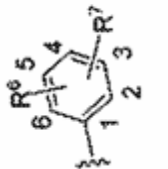
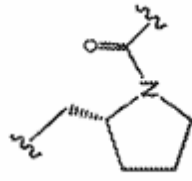
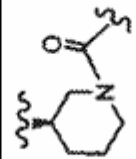
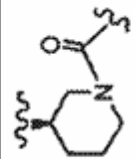
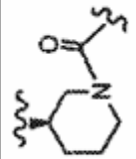
Comp N.º	Estereoisom.	Z ³	R ²			-Z-EWG-	R ^c	Espec de Masas M ⁺ + 1
103A 103B	R S	N	-	2-Ffenilo	2,3-diFfenilo		-C(CH ₃) ₃	576
104A 104B	R S	N	-	2-Ffenilo	2,3-diFfenilo		-C(CH ₃) ₂ NH ₂	577 577
105A 105B	R S	N	-	2-Ffenilo	2,3-diFfenilo		-C(CH ₃) ₂ NHCH ₃	591 591
106A 106B	R S	N	-	2-Ffenilo	2,3-diFfenilo		-C(CH ₃) ₂ N(CH ₃) ₂	605 605

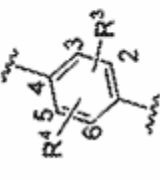
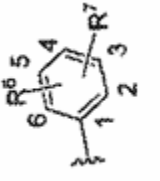
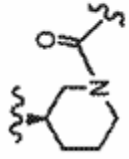
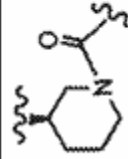
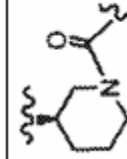
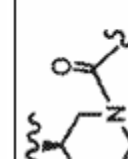
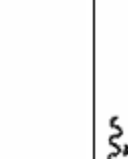
Comp N.º	Estereoquim	Z ³	R ²			-Z-EWG-	R ^c	Espec de Masas M ⁺ + 1
107A 107B	R S	N	-	2-Ffenilo	2,3-diFfenilo		-C(CH ₃) ₂ NHCH ₂ CH ₃	605 -
108A 108B	R S	N	-	2-Ffenilo	2,3-diFfenilo		-C(CH ₃) ₂ NH-CH(CH ₃) ₂	- 583
109A 109B	R S	N	-	2-Ffenilo	2,3-diFfenilo		-C(CH ₃) ₂ NH-ciclopropilo	
110A 110B	R S	N	-	2-Ffenilo	2,3-diFfenilo		-C(CH ₃) ₂ -NH(CH ₂) ₂ OCH ₃	

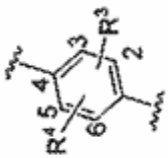
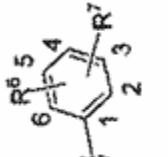
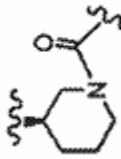
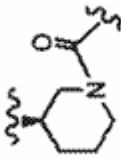
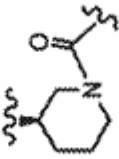
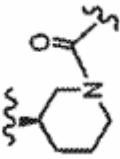
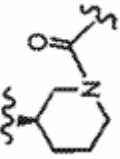
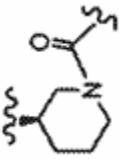
Comp N.º	Estereoquím	Z ³	R ²			-Z-EWG-	R ^c	Espec de Masas M ⁺ +1
111A 111B	R S	N	-	2-Ffenilo	2,3-diFfenilo		-C(CH ₃) ₂ -OCH ₂ CH ₃	606 606
112A 112B	R S	N	-	2-Ffenilo	2,3-diFfenilo		1-amino-cicloprop-1-ilo	
113A 113B	R S	N	-	2-Ffenilo	2,3-diFfenilo		1-metilamino-cicloprop-1-ilo	
114A 114B	R S	N	-	2-Ffenilo	2,3-diFfenilo		1-etilamino-cicloprop-1-ilo	

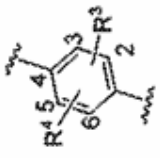
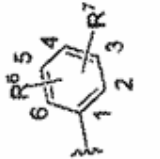
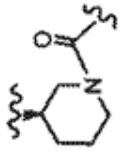
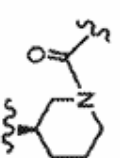
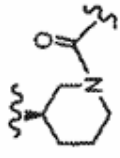
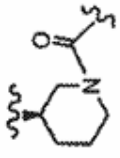
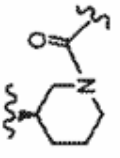
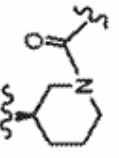
Comp N.º	Estereoquím	Z ³	R ²			-Z-EWG-	R ^o	Espec de Masas M ⁺ + 1
115A 115B	R S	N	-	2-Ffenilo	2,3-diFfenilo		1-isopropilamino-cicloprop-1-ilo	
116A 115B	R S	N	-	2-Ffenilo	2,3-diFfenilo		pirrolidin-2-ilo	
117A 117B	R S	N	-	2-F-fenilo	2,3-diFfenilo		-C(CH ₃) ₂ -morfolin-4-ilo	
118A 118B	R S	N	-	2-Ffenilo	2,3-diFfenilo		1-dietilamino-metilcicloprop-1-ilo	

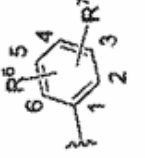
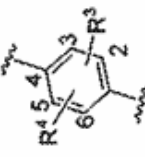
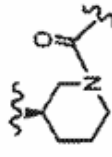
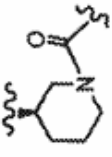
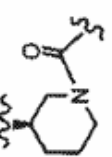
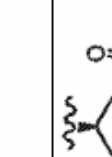

Comp N.º	Estereoquim	Z ³	R ²			-Z-EWG-	R ^o	Espect de Masas M ⁺ + 1
119A 119B	R S	N	-	2-Ffenilo	2,3-diFfenilo		1-dimetilamino-metilciclopent-1-ilo	
120A 120B	R S	N	-	2-Ffenilo	2,3-diFfenilo		1-metilpiperidin-4-ilo	
121A 121B	R S	N	-	2-Ffenilo	2,3-diFfenilo		tetrahidropiran-4-ilo	
122A 122B	R S	N	-	2-Ffenilo	2,3-diFfenilo		piperidin-4-ilo	

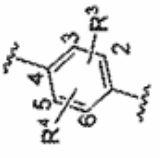
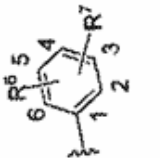
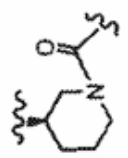
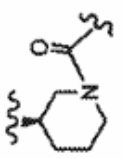
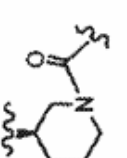
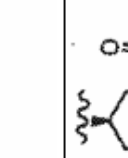
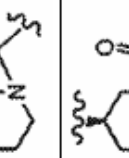
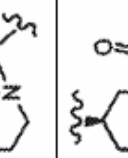
Comp N.º	Estereoquim	Z ³	R ²			-Z-EWG-	R ^c	Espec de Masas M ⁺ + 1
123A 123B	R S	N	-	2-Ffenilo	2,3-diFfenilo		pipendin-3-ilo	
124A 124B	R S	N	-	2-Ffenilo	fenilo		-CH(CH ₃) ₂	526 -
125A 125B	R S	N	-	2-fenilo	fenilo		-C(CH ₃) ₃	540 -
126A 126B	R S	N	-	2-Ffenilo	fenilo		-C(CH ₃) ₂ NH ₂	542 -

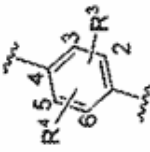
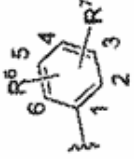
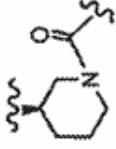
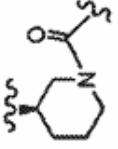
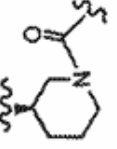
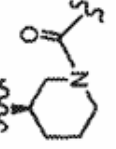
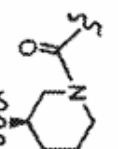
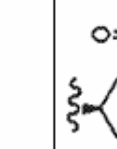
Comp N.º	Estereoquím	Z ³	R ²			-Z-EWG-	R ^e	Espec de Masas M ⁺ + 1
127A 127B	R S	N	-	2-Ffenilo	fenilo		-C(CH ₃) ₂ NHCH ₃	
128A 128B	R S	N	-	2-Ffenilo	fenilo		-C(CH ₃) ₂ N(CH ₃) ₂	569
129A 129B	R S	N	-	2-Ffenilo	fenilo		-C(CH ₃) ₂ NHCH ₂ CH ₃	
130A 130B	R S	N	-	2-Ffenilo	fenilo		-C(CH ₃) ₂ NH-CH(CH ₃) ₂	
131A 131B	R S	N	-	2-Ffenilo	fenilo		-C(CH ₃) ₂ NH-ciclopropilo	

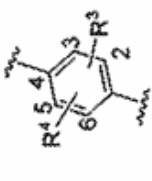
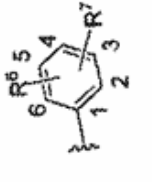
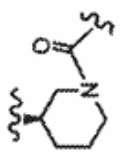
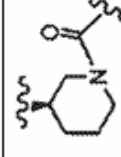
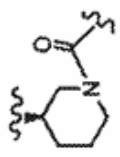
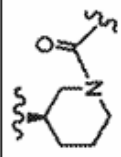
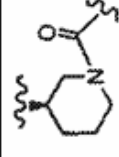
Comp N.º	Estereoquím	Z ³	R ²			-ZEWG-	R ^e	Espec de Masas M ⁺ + 1
132A 132B	R S	N	-	2-Ffenilo	fenilo		-C(CH ₃) ₂ NH(CH ₂) ₂ OCH ₃	
133A 133B	R S	N	-	2-Ffenilo	fenilo		-C(CH ₃) ₂ OCH ₂ CH ₃	570
134A 134B	R S	N	-	2-Ffenilo	fenilo		1-amino-cicloprop-1-ilo	
135A 135B	R S	N	-	2-Ffenilo	fenilo		1-metilamino-cicloprop-1-ilo	
136A 136B	R S	N	-	2-Ffenilo	fenilo		1-etilamino-cicloprop-1-ilo	
137A 137B	R S	N	-	2-Ffenilo	fenilo		1-isopropilamino-cicloprop-1-ilo	

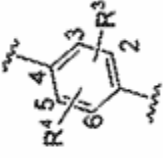
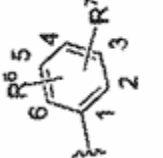
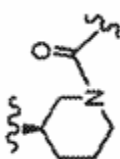
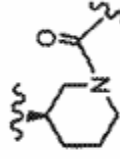
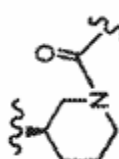
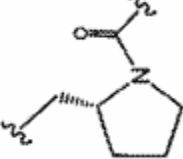
Comp N.º	Estereoquím	Z ³	R ²			-Z-EWG-	R ^c	Espec de Masas M ⁺ + 1
138A 138B	R S	N	-	2-Ffenilo	fenilo		pirrolidin-2-ilo	
139A 139B	R S	N	-	2-Ffenilo	fenilo		-C(CH ₃)- morfolin-4-ilo	611 -
140A 140B	R S	N	-	2-Ffenilo	fenilo		1-dietilamino-metilciclopropent-1-ilo	
141A 141B	R S	N	-	2-Ffenilo	fenilo		1-dimetilamino-metilciclopropent-1-ilo	
142A 142B	R S	N	-	2-Ffenilo	fenilo		1-metilpiperidin-4-ilo	
143A 143B	R S	N	-	2-Ffenilo	fenilo		tetrahidropiran-4-ilo	

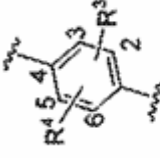
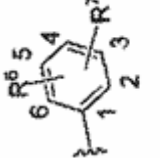
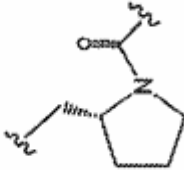
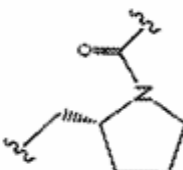
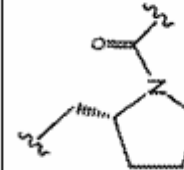
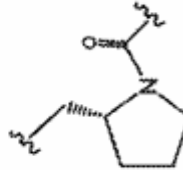
Comp N.º	Estereoquím	Z ³	R ²			-Z-EWG-	R ^c	Espec de Masas M ⁺ + 1
144A 144B	R S	N	-	fenilo	2-Ffenilo		piperidin-4-ilo	
145A 145B	R S	N	-	fenilo	2-Ffenilo		piperidin-3-ilo	
146A 146B	R S	N	-	2,3-diFfenilo	2-fenilo		ciclopropilo	560 -
147A 147B	R S	N	-	2,3-diFfenilo	2-Ffenilo		-CH(CH ₃) ₂	562 -
148A 148B	R S	N	-	2,3-diFfenilo	2-Ffenilo		-C(CH ₃) ₃	576 -

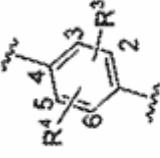
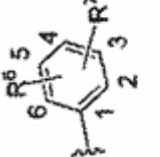
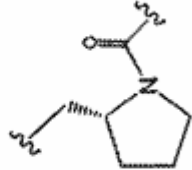
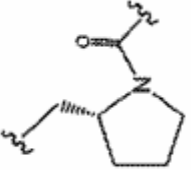
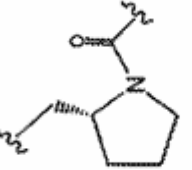
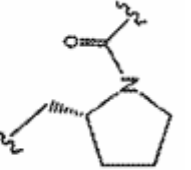
Comp N.º	Estereoquím	Z ³	R ²			-Z-EWG-	R ^e	Espec de Masas M ⁺ +1
149A 149B	R S	N	-	2-Fenilo	2,3-diFfenilo		-C(CH ₃) ₂ NH ₂	577 -
150A 150B	R S	N	-	2-fenilo	2,3-diFfenilo		-C(CH ₃) ₂ NHCH ₃	
151A 151B	R S	N	-	2-fenilo	2,3-diFfenilo		-C(CH ₃) ₂ N(CH ₃) ₂	605
152A 152B	R S	N	-	2-Ffenilo	2,3-diFfenilo		-C(CH ₃) ₂ NHCH ₂ CH ₃	
153A 153B	R S	N	-	2-fenilo	2,3-diFfenilo		-C(CH ₃) ₂ NH-CH(CH ₃) ₂	
154A 154B	R S	N	-	2-Ffenilo	2,3-diFfenilo		-C(CH ₃) ₂ NH-ciclopropilo	

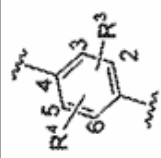
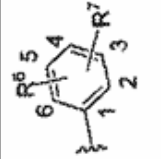
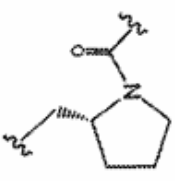
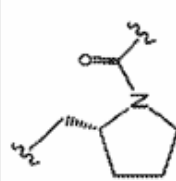
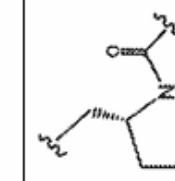
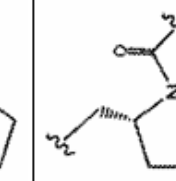
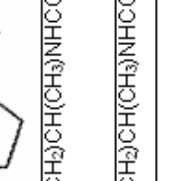

Comp N.º	Estereoquim	Z ³	R ²			-Z-EWG-	R ⁰	Espec de Masas M ⁺ + 1
155A 155B	R S	N	-	2-Ffenilo	2,3-diFfenilo		-C(CH ₃) ₂ -NH(CH ₂) ₂ OCH ₃	
156A 156B	R S	N	-	2-Ffenilo	2,3-diFfenilo		-C(CH ₃) ₂ -OCH ₂ CH ₃	606 -
157A 157B	R S	N	-	2-Ffenilo	2,3-diFfenilo		1-amino-cicloprop-1-ilo	
158A 158B	R S	N	-	2-Ffenilo	2,3-diFfenilo		1-metilamino-cicloprop-1-ilo	
159A 159B	R S	N	-	2-Ffenilo	2,3-diFfenilo		1-etilamino-cicloprop-1-ilo	
160A 160B	R S	N	-	2-Ffenilo	2,3-diFfenilo		1-isopropilamino-cicloprop-1-ilo	

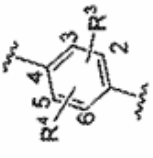
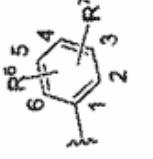

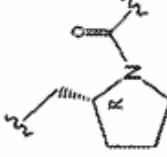
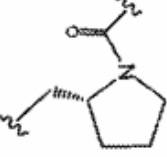
Comp N.º	Estereoquirn	Z ³	R ²			-Z-EWG-	R ^c	Espec de Masas M ⁺ + 1
161A 161B	R S	N	-	2-fenilo	2,3-diFfenilo		pirrolidin-2-ilo	
162A 162B	R S	N	-	2-fenilo	2,3-diFfenilo		-C(CH ₃) ₂ -morfolin-4-ilo	647,3
163A 163B	R S	N	-	2-Ffenilo	2,3-diFfenilo		1-dietilamino-meticiclopent-1-ilo	
164A 164B	R S	N	-	2-fenilo	2,3-diFfenilo		1-dimetilamino-meticiclopent-1-ilo	
165A 165B	R S	N	-	2-Ffenilo	2,3-diFfenilo		1-metilpiperidin-4-ilo	

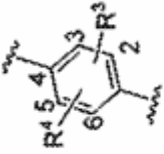
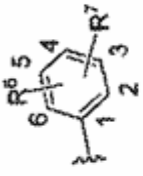
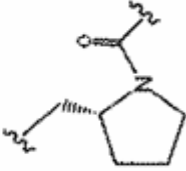

Comp N.º	Estereoquim	Z ³	R ²			-Z-EWG-	R ^c	Espec de Masas M+ + 1
166A 166B	R S	N	-	2-fenilo	2,3-difenilo		tetrahidropiran-4-ilo	
167A 167B	R S	N	-	2-Ffenilo	2,3-diffenilo		piperidin-4-ilo	
168A 168B	R S	N	-	2-Ffenilo	2,3-diffenilo		piperidin-3-ilo	
169A 169B	R S	N	-	2-fenilo	fenilo		-C(CH ₃) ₂ -piperidin-1-ilo	609 609

Comp N.º	Estereoquím	Z ³	R ²			-Z-EWG-	R ^e	Espec de Masas M ⁺ + 1
170A 170B	R S	CH	-	2-Fenilo	fenilo		-C(CH ₃) ₂ N(CH ₃) ₂	- 468
171A 171B	R S	CH	-	fenilo	2,3-difenilo		ciclopropilo	- 541
172A 172B	R S	CH	-	fenilo	2,3-difenilo		-CH(CH ₃) ₂	- 543
173A 173B	R S	CH	-	fenilo	2,3-difenilo		-C(CH ₃) ₃	- 557

Comp N.º	Estereoquímic	Z ³	R ²			-Z-EWG-	R ^c	Espec de Masas M ⁺ +1
174A 174B	R S	CH	-	fenilo	2,3-difenilo		-C(CH ₃) ₂ N(CH ₃) ₂	- 586
175A 175B	R S	CH	-	fenilo	fenilo		-C(CH ₃) ₂ N(CH ₃) ₂	550 550
176A 176B	R S	CH	-	fenilo	fenilo		-CH(CH ₃) ₂	507 507
177A 177B	R S	CH	-	2-Fenilo	fenilo		-C(CH ₃) ₂ NH ₂	540 540

Comp N.º	Estereoquím	Z ³	R ²			-Z-EWG-	R ^o	Espec de Masas M+ + 1
178A 178B	R S	CH	-	2-fenilo	fenilo		-C(CH ₃) ₂ N(CH ₃) ₂	550 -
179A 179B	R S	CH	-	fenilo	fenilo		-C(CH ₃) ₂ -morfolin-4-ilo	592 592
180A 180B	R S	CH	-	fenilo	fenilo		-C(CH ₃) ₂ N(CH ₂ CH ₃) ₂	578 578
181A 181B	R S	CH	-	fenilo	fenilo		-C(CH ₃) ₂ OCH ₂ CH ₃	551 551
182A 182B	R S	N	-	2-Ffenilo	fenilo		-C(CH ₃) ₂ NHCO-	514 - -
183A	R	N	-	2-fenilo	fenilo		-C(CH ₃) ₂ NHCO-	500 -

Comp N.º	Estereoquim	Z ³	R ²			-Z-EWG-	R ^c	Espec de Masas M ⁺ + 1
184B	S							-
184A 184B	R	N	-	2-Ffenilo	fenilo	-(CH ₂) ^x CH(CH ₃)NHCO-	-C(CH ₃) ₂ OCH ₂ CH ₃	544 - -
185A 185B	R	N	-	2-Ffenilo	fenilo	-(CH ₂) ^x CH(CH ₃)NHCO-	-C(CH ₃) ₂ N(CH ₃) ₂	543 - -
186		N	-	2-Ffenilo	fenilo		2(S)pirrolidin-2-ilo	553
187		N	-	2-fenilo	fenilo		2(R)pirrolidin-2-ilo	553
188	R	N	-	2-Ffenilo	fenilo	-(CH ₂) ^x CH(CH ₃)NHCO-	-C(CH ₃) ₂ NH ₂	515
189		N	-	fenilo	fenilo	-(CH ₂) ₂ N(CH ₃)CO-	ciclopropilo	480
190A 190B	R	N	-	2-Ffenilo	fenilo		-C(CH ₃) ₂ piperidin-1-ilo	609
191	S	N	-	2-Ffenilo	fenilo	-(CH ₂) ^x CH(CH ₃)NHCO-	terc-butilo	514

Comp N.º	Estereoquim	Z ³	R ²			-Z-EWG-	R ^o	Espec de Masas M+ + 1
192	S	N	-	2-Ffenilo	fenilo	$-(CH_2)^*CH(CH_3)NHCO-$	iso-propil	500
193	S	N	-	2-Ffenilo	fenilo	$-(CH_2)^*CH(CH_3)NHCO-$	$-C(CH_3)_2N(CH_3)_2$	543
194	S	N	-	2-Ffenilo	fenilo	$-(CH_2)^*CH(CH_3)NHCO-$	$-C(CH_3)_2OCH_2CH_3$	544
195	S	N	-	2-Ffenilo	fenilo	$-(CH_2)^*CH(CH_3)NHCO-$	$-C(CH_3)_2NH_2$	515
196	S	N	-	2-Ffenilo	fenol	$-(CH_2)^*CH(CH_3)NHCO-$	ciclopropilo	498
197A 197B	R S	N	-	2-Ffenilo	fenilo			554,3

o una mezcla RS de enantiómeros; o un isómero E o Z, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Nota: En la tabla mencionada anteriormente, la letra A se refiere al isómero R y B se refiere a su isómero S correspondiente por ejemplo, 168A = isómero R y 168B es el isómero S correspondiente del mismo compuesto, y se nombran como se indica a continuación:

- 5
- 10
- 15
- 20
- 25
- 30
- 35
- 40
- 45
- 50
- 55
- 60
- 65
- 2-(3-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo*;
 2-(2-((4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo*;
 2-(4-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo*;
 2-(3-(4-amino-3-(4-(3,4-diclorofenoxi)-3-metoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo*;
 2-(2-((4-amino-3-(4-(3,4-diclorofenoxi)-3-metoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo*;
 2-(4-(4-amino-3-(4-(3,4-diclorofenoxi)-3-metoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo*;
 2-(3-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-4,4-dimetilpent-2-enonitrilo*;
 2-(4-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-4,4-dimetilpent-2-enonitrilo*;
 2-(4-(4-amino-3-(4-(3,4-diclorofenoxi)-3-metoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-4,4-dimetilpent-2-enonitrilo*;
 2-(2-((4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-4,4-dimetilpent-2-enonitrilo*;
 N-((1s,4s)-4-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)-2-ciano-3-ciclopropilacrilamida*;
 2-(2-((4-amino-3-(4-(3,4-diclorofenoxi)-3-metoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-4,4-dimetilpent-2-enonitrilo*;
 N-((1r,4r)-4-(4-amino-3-(4-(3,4-diclorofenoxi)-3-metoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)-2-ciano-3-ciclopropilacrilamida*;
 N-((1s,4s)-4-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)-2-ciano-4,4-dimetilpent-2-enamida*;
 (R)-2-(3-(4-amino-3-(4-(3-fluorofenoxi)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilamida;
 (S)-2-(3-(4-amino-3-(4-(3-fluorofenoxi)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilamida;
 N-((1r,4r)-4-(4-amino-3-(4-(3,4-diclorofenoxi)-3-metoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)-2-ciano-4,4-dimetilpent-2-enamida*;
 (R)-2-(3-(4-amino-3-(4-(3,5-difluorofenoxi)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilamida;
 (S)-2-(3-(4-amino-3-(4-(3,5-difluorofenoxi)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilamida;
 (R)-2-(3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-(fenoxi)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilamida;
 (S)-2-(3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-(fenoxi)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilamida;
 2-(3-(4-amino-3-(4-(3,4-diclorofenoxi)-3-metoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-4,4-dimetilpent-2-enonitrilo*;
 N-((1s,4s)-4-(4-amino-3-(4-(3,4-diclorofenoxi)-3-metoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)-2-ciano-3-ciclopropilacrilamida*;
 N-((1s,4s)-4-(4-amino-3-(4-(3,4-diclorofenoxi)-3-metoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)-2-ciano-4,4-dimetilpent-2-enamida*;
 (R)-2-(2-((4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo*;
 (R)-2-(2-((4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-4,4-dimetilpent-2-enonitrilo;
 (S)-2-(2-((4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-4,4-dimetilpent-2-enonitrilo; 23
 (R)-2-(2-((4-amino-3-(4-(3-fluorofenoxi)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo;
 (S)-2-(2-((4-amino-3-(4-(3-fluorofenoxi)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo;
 (R)-2-(2-((4-amino-3-(4-(3,5-difluorofenoxi)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo;
 (S)-2-(2-((4-amino-3-(4-(3,5-difluorofenoxi)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo;
 (R)-2-(2-((4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo;
 (S)-2-(2-((4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo;

- 2-(3-((4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-4,4-dimetil-pent-2-enonitrilo*;
 (R)-2-(3-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-4,4-dimetilpent-2-enonitrilo*;
 5 (S)-2-(3-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-4,4-dimetilpent-2-enonitrilo*;
 (R)-2-(3-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilamida*; 30
 (R)-2-(2-((4-amino-3-(4-(2,3-difluorofenoxi)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo;
 10 (S)-2-(2-((4-amino-3-(4-(2,3-difluorofenoxi)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo;
 (R)-2-(2-((4-amino-3-(4-(2,6-difluorofenoxi)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo;
 15 (S)-2-(2-((4-amino-3-(4-(2,6-difluorofenoxi)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo;
 (R)-2-(3-(4-amino-3-(4-(2-fluorofenoxi)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilamida;
 (S)-2-(3-(4-amino-3-(4-(2-fluorofenoxi)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilamida;
 20 N-(2-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-2-ciano-3-ciclopropilacrilamida;
 (R)-2-(3-(4-amino-3-(4-(2,3-difluorofenoxi)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilamida;
 (S)-2-(3-(4-amino-3-(4-(2,3-difluorofenoxi)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilamida;
 25 (R)-2-(3-(4-amino-3-(4-(2,6-difluorofenoxi)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilamida;
 (S)-2-(3-(4-amino-3-(4-(2,6-difluorofenoxi)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilamida;
 (R)-2-(3-(4-amino-3-(4-(2,5-difluorofenoxi)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilamida;
 30 (S)-2-(3-(4-amino-3-(4-(2,5-difluorofenoxi)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilamida;
 (R)-2-(2-((4-amino-3-(4-(2-fluorofenoxi)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo;
 35 (S)-2-(2-((4-amino-3-(4-(2-fluorofenoxi)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo;
 (R)-2-(2-((4-amino-3-(4-(2,5-difluorofenoxi)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo;
 (S)-2-(2-((4-amino-3-(4-(2,5-difluorofenoxi)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo;
 40 (R)-2-(2-((4-amino-3-(2-fluoro-4-(3-fluorofenoxi)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidina-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo;
 (S)-2-(2-((4-amino-3-(2-fluoro-4-(3-fluorofenoxi)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidina-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo;
 45 (R)-2-(2-((4-amino-3-(2-fluoro-4-(3,5-difluorofenoxi)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidina-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo;
 (S)-2-(2-((4-amino-3-(2-fluoro-4-(3,5-difluorofenoxi)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidina-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo;
 (R)-2-(2-((4-amino-3-(3-fluoro-4-(fenoxi)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidina-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo;
 50 (S)-2-(2-((4-amino-3-(3-fluoro-4-(fenoxi)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo;
 (R)-2-(2-((4-amino-3-(2-fluoro-4-(2,3-difluorofenoxi)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidina-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo;
 55 (S)-2-(2-((4-amino-3-(2-fluoro-4-(2,3-difluorofenoxi)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidina-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo;
 (R)-2-(2-((4-amino-3-(2-fluoro-4-(2,6-difluorofenoxi)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidina-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo;
 (S)-2-(2-((4-amino-3-(2-fluoro-4-(2,6-difluorofenoxi)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidina-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo;
 60 N-(2-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-2-ciano-3-ciclopropilacrilamida;
 N-(2-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-2-metilpropil)-2-ciano-3-ciclopropilacrilamida;
 N-(1-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-2-metilpropan-2-il)-2-ciano-3-ciclopropilacrilamida;
 65 N-(2-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-1-ciano-2-ciclopropilatenosulfonamida;

- N-(2-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-1-ciano-2-ciclopropil-N-metiletensulfonamida;
- 2-ciano-3-ciclopropilacrilato de 2-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etilo;
- 2-ciano-3-ciclopropilacrilato de 1-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-2-metilpropan-2-ilo;
- 2-((2-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)sulfonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo;
- 2-(5-((4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)oxazol-2-il)-3-ciclopropilacrilonitrilo;
- 53
- (R)-2-(3-(4-amino-5-(4-fenoxifenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)piperidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo*;
- (S)-2-(3-(4-amino-5-(4-fenoxifenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)piperidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo*;
- (R)-2-(3-(4-amino-5-(4-(3,5-difluorofenoxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)piperidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo;
- (S)-2-(3-(4-amino-5-(4-(3,5-difluorofenoxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)piperidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo;
- (R)-2-(3-(4-amino-5-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)piperidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo;
- (S)-2-(3-(4-amino-5-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)piperidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo;
- (R)-2-(2-((4-amino-5-(4-fenoxifenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo;
- (S)-2-(2-((4-amino-5-(4-fenoxifenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo;
- (R)-2-(2-((4-amino-5-(4-(3,5-difluorofenoxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo;
- (S)-2-(2-((4-amino-5-(4-(3,5-difluorofenoxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo;
- 58
- (R)-2-(2-((4-amino-5-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo;
- (S)-2-(2-((4-amino-5-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo;
- (R)-2-(3-(4-amino-6-metil-5-(4-fenoxifenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)piperidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo;
- (S)-2-(3-(4-amino-6-metil-5-(4-fenoxifenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)piperidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo;
- (R)-2-(3-(4-amino-5-(4-(3,5-difluorofenoxi)fenil)-6-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)piperidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo;
- (S)-2-(3-(4-amino-5-(4-(3,5-difluorofenoxi)fenil)-6-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)piperidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo;
- 2-((3R)-3-(4-amino-5-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-6-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)piperidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo;
- 2-((3S)-3-(4-amino-5-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-6-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)piperidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo;
- (R)-2-(2-((4-amino-6-metil-5-(4-fenoxifenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo;
- (S)-2-(2-((4-amino-6-metil-5-(4-fenoxifenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo;
- (R)-2-(2-((4-amino-5-(4-(3,5-difluorofenoxi)fenil)-6-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)metil)pirrolidina-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo;
- (S)-2-(2-((4-amino-5-(4-(3,5-difluorofenoxi)fenil)-6-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)metil)pirrolidina-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo;
- (R)-2-(2-((4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-6-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)metil)pirrolidina-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo;
- (S)-2-(2-((4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-6-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)metil)pirrolidina-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo;
- 65
- 2-(3-((4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo*;
- N-(3-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-2,2-dimetilpropil)-2-ciano-3-ciclopropilacrilamida;
- 2-(4-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)-3-ciclopropilacrilonitrilo*;
- (R)-2-(2-((4-amino-3-(2-metil-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo;
- (S)-2-(2-((4-amino-3-(2-metil-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo;
- (R)-2-(2-((4-amino-3-(2-cloro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo;
- (S)-2-(2-((4-amino-3-(2-cloro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo;
- (R)-2-(2-((4-amino-3-(4-(2,5-difluorofenoxi)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-4-

- carbonil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acrilonitrilo;
 (S)-2-(2-((4-amino-3-(4-(2,3-difluorofenoxi)-2-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidina-1-carbonil)-3-(piperidin-4-il)acrilonitrilo;
 5 (R)-2-(2-((4-amino-3-(4-(2,3-difluorofenoxi)-2-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidina-1-carbonil)-3-(piperidin-4-il)acrilonitrilo;
 2-((S)-2-((4-amino-3-(4-(2,3-difluorofenoxi)-2-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidina-1-carbonil)-3-(piperidin-3-il)acrilonitrilo;
 2-((R)-2-((4-amino-3-(4-(2,3-difluorofenoxi)-2-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidina-1-carbonil)-3-(piperidin-3-il)acrilonitrilo;
 10 (R)-2-(3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-4-metil-pent-2-enonitrilo;
 (S)-2-(3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-4-metil-pent-2-enonitrilo;
 (R)-2-(3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-4,4-dimetilpent-2-enonitrilo;
 15 (S)-2-(3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-4,4-dimetilpent-2-enonitrilo;
 (R)-4-amino-2-(3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-4-metilpent-2-enonitrilo;
 20 (S)-4-amino-2-(3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-4-metilpent-2-enonitrilo;
 (R)-2-(3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-4-metil-4-(metilamino)pent-2-enonitrilo;
 (S)-2-(3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-4-metil-4-(metilamino)pent-2-enonitrilo;
 25 (R)-2-(3-(4-amino-3-(4-(2,3-difluorofenoxi)-2-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-4-(dimetilamino)-4-metilpent-2-enonitrilo;
 (S)-2-(3-(4-amino-3-(4-(2,3-difluorofenoxi)-2-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-4-(dimetilamino)-4-metilpent-2-enonitrilo;
 30 (R)-2-(3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-4-(etilamino)-4-metilpent-2-enonitrilo;
 (S)-2-(3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-4-(etilamino)-4-metilpent-2-enonitrilo;
 (R)-2-(3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-4-(isopropilamino)-4-metilpent-2-enonitrilo;
 35 (S)-2-(3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-4-(isopropilamino)-4-metilpent-2-enonitrilo;
 (R)-2-(3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-4-(ciclopropilamino)-4-metilpent-2-enonitrilo;
 40 (S)-2-(3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-4-(ciclopropilamino)-4-metilpent-2-enonitrilo;
 (R)-2-(3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-4-((2-metoxietil)amino)-4-metilpent-2-enonitrilo;
 (S)-2-(3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-4-((2-metoxietil)amino)-4-metilpent-2-enonitrilo;
 45 (R)-2-(3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-4-etoxi-4-metilpent-2-enonitrilo;
 (S)-2-(3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-4-etoxi-4-metilpent-2-enonitrilo;
 50 (R)-2-(3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-3-(1-aminociclopropil)acrilonitrilo;
 (S)-2-(3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-3-(1-aminociclopropil)acrilonitrilo;
 (R)-2-(3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-3-(1-(metilamino)ciclopropil)acrilonitrilo;
 55 (S)-2-(3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-3-(1-(metilamino)ciclopropil)acrilonitrilo;
 (R)-2-(3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-3-(1-(etilamino)ciclopropil)acrilonitrilo;
 60 (S)-2-(3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-3-(1-(etilamino)ciclopropil)acrilonitrilo;
 (R)-2-(3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-3-(1-(isopropilamino)ciclopropil)acrilonitrilo;
 (S)-2-(3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-3-(1-(isopropilamino)ciclopropil)acrilonitrilo;
 65 2-((R)-3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-3-(pirrolidin-2-

metoxietil)amino)-4-metilpent-2-enonitrilo;
 (S)-2-(3-(4-amino-3-(4-(2,3-difluorofenoxi)-2-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-4-((2-metoxietil)amino)-4-metilpent-2-enonitrilo;
 (R)-2-(3-(4-amino-3-(4-(2,3-difluorofenoxi)-2-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-4-
 5 etoxi-4-metilpent-2-enonitrilo;
 (S)-2-(3-(4-amino-3-(4-(2,3-difluorofenoxi)-2-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-4-
 etoxi-4-metilpent-2-enonitrilo;
 (R)-2-(3-(4-amino-3-(4-(2,3-difluorofenoxi)-2-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-3-(1-
 10 aminociclopropil)-acrilonitrilo;
 (S)-2-(3-(4-amino-3-(4-(2,3-difluorofenoxi)-2-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-3-(1-
 aminociclopropil)-acrilonitrilo;
 (R)-2-(3-(4-amino-3-(4-(2,3-difluorofenoxi)-2-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-3-(1-
 (metilamino)ciclopropil)-acrilonitrilo;
 (S)-2-(3-(4-amino-3-(4-(2,3-difluorofenoxi)-2-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-3-(1-
 15 (metilamino)ciclopropil)-acrilonitrilo;
 (R)-2-(3-(4-amino-3-(4-(2,3-difluorofenoxi)-2-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-3-(1-
 (etilamino)ciclopropil)-acrilonitrilo;
 (S)-2-(3-(4-amino-3-(4-(2,3-difluorofenoxi)-2-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-3-(1-
 (etilamino)ciclopropil)-acrilonitrilo;
 (R)-2-(3-(4-amino-3-(4-(2,3-difluorofenoxi)-2-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-3-(1-
 20 (isopropilamino)-ciclopropil)acrilonitrilo;
 (S)-2-(3-(4-amino-3-(4-(2,3-difluorofenoxi)-2-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-3-(1-
 (isopropilamino)-ciclopropil)acrilonitrilo;
 2-((R)-3-(4-amino-3-(4-(2,3-difluorofenoxi)-2-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-3-
 25 (pirrolidin-2-il)acrilonitrilo;
 2-((S)-3-(4-amino-3-(4-(2,3-difluorofenoxi)-2-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-3-
 (pirrolidin-2-il)acrilonitrilo;
 (R)-2-(3-(4-amino-3-(4-(2,3-difluorofenoxi)-2-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-4-
 30 metil-4-morfolinopent-2-enonitrilo;
 (S)-2-(3-(4-amino-3-(4-(2,3-difluorofenoxi)-2-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-4-
 metil-4-morfolinopent-2-enonitrilo;
 (R)-2-(3-(4-amino-3-(4-(2,3-difluorofenoxi)-2-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-3-(1-
 ((dietilamino)metil)-ciclopentil)acrilonitrilo;
 (S)-2-(3-(4-amino-3-(4-(2,3-difluorofenoxi)-2-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-3-(1-
 35 ((dietilamino)metil)-ciclopentil)acrilonitrilo;
 (R)-2-(3-(4-amino-3-(4-(2,3-difluorofenoxi)-2-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-3-(1-
 ((dimetilamino)-metil)ciclopentil)acrilonitrilo;
 (S)-2-(3-(4-amino-3-(4-(2,3-difluorofenoxi)-2-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-3-(1-
 ((dimetilamino)-metil)ciclopentil)acrilonitrilo;
 (R)-2-(3-(4-amino-3-(4-(2,3-difluorofenoxi)-2-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-3-(1-
 40 metilpiperidin-4-il)acrilonitrilo;
 (S)-2-(3-(4-amino-3-(4-(2,3-difluorofenoxi)-2-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-3-(1-
 metilpiperidin-4-il)acrilonitrilo;
 (R)-2-(3-(4-amino-3-(4-(2,3-difluorofenoxi)-2-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-3-
 45 (tetrahidro-2H-piran-4-il)acrilonitrilo;
 (S)-2-(3-(4-amino-3-(4-(2,3-difluorofenoxi)-2-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-3-
 (tetrahidro-2H-piran-4-il)acrilonitrilo;
 (R)-2-(3-(4-amino-3-(4-(2,3-difluorofenoxi)-2-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-3-
 (piperidin-4-il)acrilonitrilo;
 50 (S)-2-(3-(4-amino-3-(4-(2,3-difluorofenoxi)-2-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-3-
 (piperidin-4-il)acrilonitrilo;
 2-((R)-3-(4-amino-3-(4-(2,3-difluorofenoxi)-2-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-3-
 (piperidin-3-il)acrilonitrilo;
 2-((S)-3-(4-amino-3-(4-(2,3-difluorofenoxi)-2-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-3-
 55 (piperidin-3-il)acrilonitrilo;
 (R)-2-(2-((4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-4-metil-4-
 (piperidin-1-il)pent-2-enonitrilo;
 (S)-2-(2-((4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-4-metil-4-
 (piperidin-1-il)pent-2-enonitrilo;
 60 (R)-2-(2-((4-amino-5-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-4-
 (dimetilamino)-4-metilpent-2-enonitrilo;
 (S)-2-(2-((4-amino-5-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-4-
 (dimetilamino)-4-metilpent-2-enonitrilo;
 (R)-2-(2-((4-amino-5-(4-(2,3-difluorofenoxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-3-
 65 ciclopropilacrilonitrilo;
 (S)-2-(2-((4-amino-5-(4-(2,3-difluorofenoxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-3-

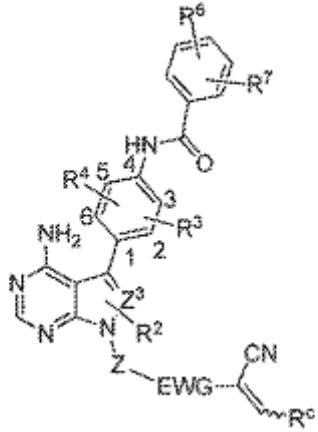
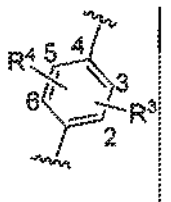
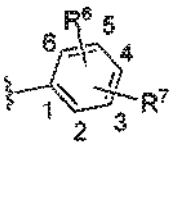
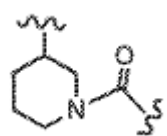
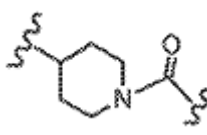
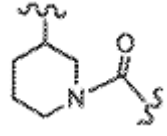
ciclopropilacrilonitrilo;
(R)-2-(2-((4-amino-5-(4-(2,3-difluorofenoxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-4-metilpent-2-enonitrilo;
5 (S)-2-(2-((4-amino-5-(4-(2,3-difluorofenoxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-4-metilpent-2-enonitrilo;
(R)-2-(2-((4-amino-5-(4-(2,3-difluorofenoxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-4,4-dimetilpent-2-enonitrilo;
(S)-2-(2-((4-amino-5-(4-(2,3-difluorofenoxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-4,4-dimetilpent-2-enonitrilo;
10 (R)-2-(2-((4-amino-5-(4-(2,3-difluorofenoxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-4-(dimetilamino)-4-metilpent-2-enonitrilo;
(S)-2-(2-((4-amino-5-(4-(2,3-difluorofenoxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-4-(dimetilamino)-4-metilpent-2-enonitrilo;
(R)-2-(2-((4-amino-5-(4-fenoxifenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-4-(dimetilamino)-4-metilpent-2-enonitrilo;
15 (S)-2-(2-((4-amino-5-(4-fenoxifenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-4-(dimetilamino)-4-metilpent-2-enonitrilo;
(R)-2-(2-((4-amino-5-(4-fenoxifenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-4-metilpent-2-enonitrilo;
20 (S)-2-(2-((4-amino-5-(4-fenoxifenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-4-metilpent-2-enonitrilo;
(R)-4-amino-2-(2-((4-amino-5-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)metil)pirrolidina-1-carbonil)-4-metilpent-2-enonitrilo;
25 (S)-4-amino-2-(2-((4-amino-5-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)metil)pirrolidina-1-carbonil)-4-metilpent-2-enonitrilo;
(R)-2-(2-((4-amino-5-(4-fenoxifenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-4-(dimetilamino)-4-metilpent-2-enonitrilo;
(S)-2-(2-((4-amino-5-(4-fenoxifenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-4-(dimetilamino)-4-metilpent-2-enonitrilo;
30 (R)-2-(2-((4-amino-5-(4-fenoxifenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-4-metil-4-morfolinopent-2-enonitrilo
(S)-2-(2-((4-amino-5-(4-fenoxifenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-4-metil-4-morfolinopent-2-enonitrilo;
(R)-2-(2-((4-amino-5-(4-fenoxifenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-4-(dietil-amino)-4-metilpent-2-enonitrilo;
35 (S)-2-(2-((4-amino-5-(4-fenoxifenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-4-(dietil-amino)-4-metilpent-2-enonitrilo;
(R)-2-(2-((4-amino-5-(4-fenoxifenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-4-etoxi-4-metilpent-2-enonitrilo;
40 (S)-2-(2-((4-amino-5-(4-fenoxifenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-4-etoxi-4-metilpent-2-enonitrilo;
(R)-N-(1-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)propan-2-il)-2-ciano-4,4-dimetilpent-2-enamida;
45 (S)-N-(1-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)propan-2-il)-2-ciano-4,4-dimetilpent-2-enamida
(R)-N-(1-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)propan-2-il)-2-ciano-4-metilpent-2-enamida;
(S)-N-(1-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)propan-2-il)-2-ciano-4-metilpent-2-enamida;
50 (R)-N-(1-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)propan-2-il)-2-ciano-4-etoxi-4-metilpent-2-enamida;
(S)-N-(1-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)propan-2-il)-2-ciano-4-etoxi-4-metilpent-2-enamida;
(R)-N-(1-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)propan-2-il)-2-ciano-4-(dimetilamino)-4-metilpent-2-enamida;
55 (S)-N-(1-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)propan-2-il)-2-ciano-4-(dimetilamino)-4-metilpent-2-enamida;
2-((R)-2-((4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-3-((S)-pirrolidin-2-il)acrilonitrilo;
60 2-((R)-2-((4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-3-((R)-pirrolidin-2-il)acrilonitrilo;
(R)-4-amino-N-(1-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)propan-2-il)-2-ciano-4-metilpent-2-enamida;
(S)-4-amino-N-(1-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)propan-2-il)-2-ciano-4-metilpent-2-enamida;
65 N-(2-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-2-ciano-3-ciclopropil-N-metilacrilamida;

- (R)-2-(2-((4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-4-metil-4-(piperidin-1-il)pent-2-enonitrilo;
 (S)-2-(2-((4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-4-metil-4-(piperidin-1-il)pent-2-enonitrilo;
 5 (S)-N-(1-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)propan-2-il)-2-ciano-4,4-dimetilpent-2-enamida;
 (S)-N-(1-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)propan-2-il)-2-ciano-4-metilpent-2-enamida;
 10 (S)-N-(1-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)propan-2-il)-2-ciano-4-(dimetilamino)-4-metilpent-2-enamida;
 (S)-N-(1-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)propan-2-il)-2-ciano-4-etoxi-4-metilpent-2-enamida;
 (S)-4-amino-N-(1-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)propan-2-il)-2-ciano-4-metilpent-2-enamida;
 15 (S)-N-(1-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)propan-2-il)-2-ciano-3-ciclopropilacrilamida;

o una mezcla de isómeros R y S o un isómero (E) o (Z) individual de los mismos;
 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 *= compuestos que no están en las reivindicaciones.

Tabla 2

							
Comp N.º	Estereoquí m	Z ³	R ²			-Z-EWG-	R ^c
1	RS	N	-	fenilo	4-CF ₃ fenilo		ciclopropilo
2	RS	N	-	fenilo	4-CF ₃ fenilo		ciclopropilo
3	RS	N	-	fenilo	4-CF ₃ fenilo		terc-butilo

Comp N.º	Estereoquí m	Z ³	R ²			-Z-EWG-	R ^c
4	RS	N	-	fenilo	4-CF ₃ fenilo		ciclopropilo
5	RS	N	-	fenilo	4-CF ₃ fenilo		terc-butilo
6	RS	N	-	fenilo	4-CF ₃ fenilo		terc-butilo
7	1r,4r	N	-	fenilo	3-CF ₃ fenilo		ciclopropilo
8	1r,4r	N	-	fenilo	4-CF ₃ fenilo		terc-butilo
9	1s,4s	N	-	fenilo	4-CF ₃ fenilo		ciclopropilo
10	1s,4s	N	-	fenilo	4-CF ₃ fenilo		terc-butilo

y se nombran como se indica a continuación:

- 5 N-(4-(4-amino-1-(1-(2-ciano-3-ciclopropilacriloil)piperidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)fenil)-4-(trifluorometil)benzamida;
 N-(4-(4-amino-1-(1-(2-ciano-3-ciclopropilacriloil)piperidin-4-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)fenil)-4-(trifluorometil)benzamida;
 N-(4-(4-amino-1-(1-(2-ciano-4,4-dimetilpent-2-enoil)piperidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)fenil)-4-

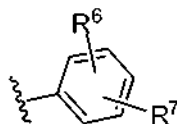
(trifluorometil)benzamida;
 N-(4-(4-amino-1-((1-(2-ciano-3-ciclopropilacrililo)pirrolidin-2-il)metil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)fenil)-4-(trifluorometil)benzamida;
 N-(4-(4-amino-1-((1-(2-ciano-4,4-dimetilpent-2-enoil)pirrolidin-2-il)metil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)fenil)-4-(trifluorometil)benzamida;
 N-(4-(4-amino-1-((1-(2-ciano-4,4-dimetilpent-2-enoil)piperidin-4-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)fenil)-4-(trifluorometil)benzamida;
 N-(4-(4-amino-1-((1r,4r)-4-(2-ciano-3-ciclopropilacrilamido)ciclohexil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)fenil)-4-(trifluorometil)benzamida;
 N-(4-(4-amino-1-((1r,4r)-4-(2-ciano-4,4-dimetilpent-2-enamido)ciclohexil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)fenil)-4-(trifluorometil)benzamida;
 N-(4-(4-amino-1-((1s,4s)-4-(2-ciano-3-ciclopropilacilamido)ciclohexil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)fenil)-4-(trifluorometil)benzamida;
 N-(4-(4-amino-1-((1s,4s)-4-(2-ciano-4,4-dimetilpent-2-enamido)ciclohexil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)fenil)-4-(trifluorometil)benzamida;

o e isómero E o Z de los mismos o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

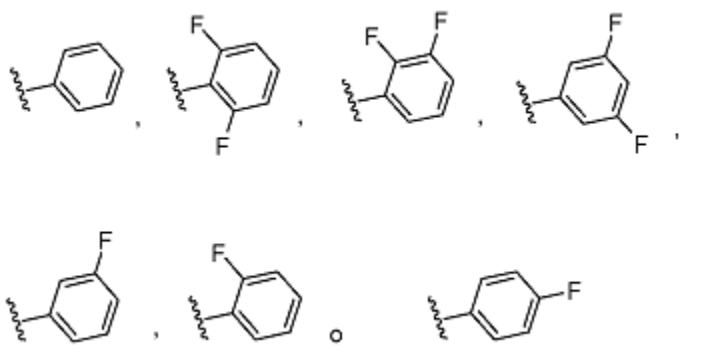
Realizaciones

Realización D

En una realización de la invención



es un anillo de fórmula:



preferentemente

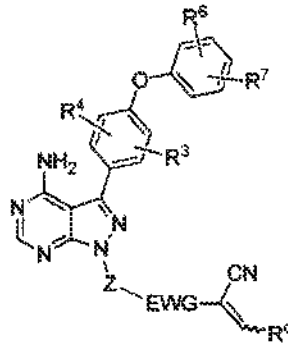


Realización F

Dentro de los compuestos de la invención como se ha definido anteriormente, en los que en realizaciones que se han definido anteriormente, en un grupo de compuestos, R^C es metilo, etilo, terc-butilo, isopropilo, ciclopropilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2-metil-2-metilaminoetilo, 2-metil-2-dimetilaminoetilo, o 1-metilaminocicloprop-1-ileno, o 1-dimetilaminocicloprop-1-ileno; preferentemente R^C es ciclopropilo o terc-butilo, más preferentemente R^C es ciclopropilo.

Realización I

En otra realización más, los compuestos de la invención tienen la estructura (Ic) que sigue a continuación:

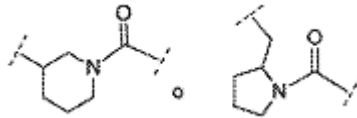


(Ic)

5

en la que:

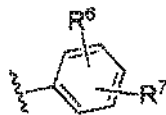
- 10 R^3 y R^4 son como se han definido anteriormente;
 R^6 y R^7 son independientemente hidrógeno o flúor;
 Z-EWG es:



- 15 cada anillo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre alquilo, flúor, o hidroxil;
 y R^C es cicloalquilo, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilen NR^dR^e o cicloalquilen(alquilen)NR $^dR^e$ (en los que R^d y
 R^e son independientemente hidrógeno, alquilo, o cicloalquilo), o heterociclilo monocíclico saturado de 3 a 6
 20 miembros que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados entre N, O, o S y opcionalmente sustituido con
 uno o dos sustituyentes seleccionados entre hidroxil, alquilo o flúor.

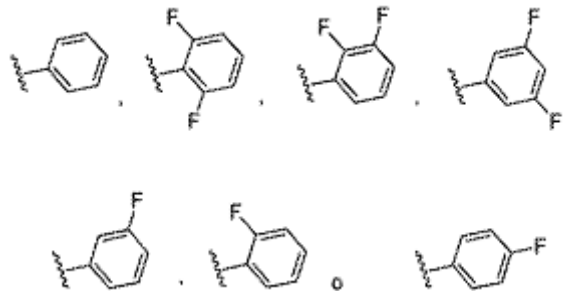
20

(a) Dentro de la realización (I) y grupos contenidos en la misma, en un grupo de compuestos:

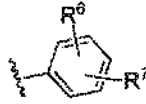


25

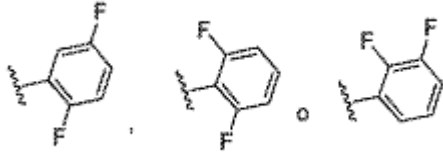
es un anillo de fórmula:



Preferentemente,



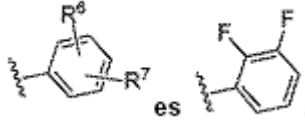
5 es un anillo de fórmula: fenilo,



10 Dentro de (a), en un grupo de compuestos

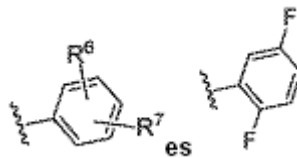


es fenilo. Dentro de (a), en otro grupo de compuestos



15

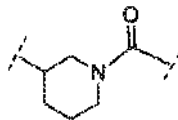
Dentro de (a), además en otro grupo de compuestos



20

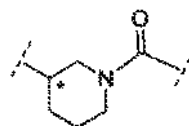
(b) Dentro de la realización (I) y grupos contenidos en la misma, y la subparte (a) de la Realización (I) y grupos contenidos en la misma, en un grupo de compuestos:

Z-EWG es:



25

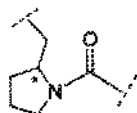
opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre alquilo, flúor, o hidroxilo. Dentro de los grupos en la subparte (b), en un grupo de compuestos, -Z-EWG- es



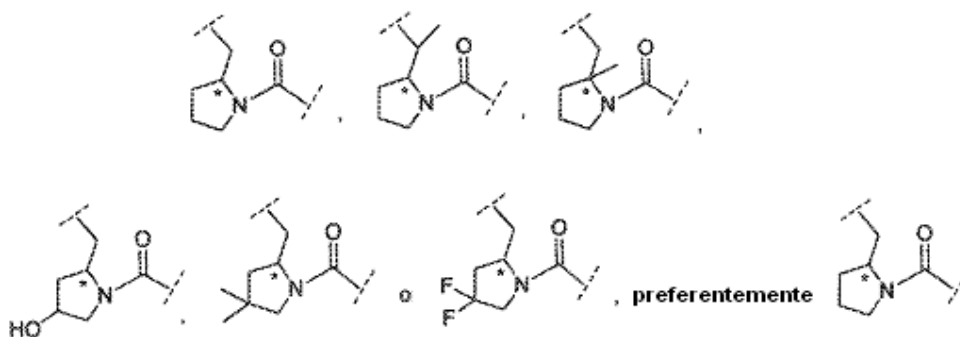
30

en el que la estereoquímica en *C es (R).

(c) Dentro de la realización (I) y grupos contenidos en la misma, y la subparte (a) de la Realización (I) y grupos contenidos en la misma, en un grupo de compuestos: Z-EWG es:



5 Dentro de los grupos en la subparte (c), en un grupo de compuestos, Z-EWG es



en los que

10 la estereoquímica en *C es (RS), (R) o (S); preferentemente (R). Más preferentemente (S).

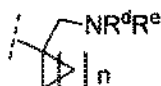
(d) Dentro de la realización (I) y grupos contenidos en la misma, y la subparte (a) y/o (b) y/o (c) y grupos contenidos en la misma, en un grupo de compuestos, R^c es cicloalquilo, preferentemente ciclopropilo.

(e) Dentro de la realización (I) y grupos contenidos en la misma, y la subparte (a) y/o (b) y/o (c) y grupos contenidos en la misma, en un grupo de compuestos, R^c es alquilo, preferentemente isopropilo o *tert*-butilo, más preferentemente isopropilo.

(f) Dentro de la realización (I) y grupos contenidos en la misma, y la subparte (a) y/o (b) y/o (c) y grupos contenidos en la misma, en un grupo de compuestos, R^c es alquilo sustituido, preferentemente, alquilo sustituido con alcoxi o NRR' (en el que R es hidrógeno, alquilo, alcoxilquilo o cicloalquilo y R' es hidrógeno o alquilo), o heterociclilo que está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre alquilo, preferentemente R^c es -C(CH₃)₂NH₂, -C(CH₃)₂NHCH₃, -C(CH₃)₂N(CH₃)₂, -C(CH₃)₂NHCH₂CH₃, -C(CH₃)₂NHCH(CH₃)₂, -C(CH₃)₂NHciclopropilo, -C(CH₃)₂NH(CH₂)₂OCH₃, -C(CH₃)₂OCH₂CH₃, -C(CH₃)₂morfolin-4-ilo. Dentro de los grupos en (f), en un grupo de compuestos, R^c es -C(CH₃)₂NH₂, -C(CH₃)₂NHCH₃, -C(CH₃)₂N(CH₃)₂, -C(CH₃)₂NHCH₂CH₃, -C(CH₃)₂NHCH(CH₃)₂ o -C(CH₃)₂NH(CH₂)₂OCH₃.

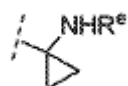
20 Dentro de los grupos en (f), en otro grupo de compuestos R^c es -C(CH₃)₂NHciclopropilo. Dentro de los grupos en (f), además en otro grupo de compuestos R^c es -C(CH₃)₂OCH₂CH₃. Dentro de los grupos en (f), además en otro grupo de compuestos R^c es -C(CH₃)₂morfolin-4-ilo. Dentro de los grupos en (f), además en otro grupo de compuestos R^c es -C(CH₃)₂NH₂.

(g) Dentro de la realización (I) y grupos contenidos en la misma, y la subparte (a) y/o (b) y/o (c) y grupos contenidos en la misma, en un grupo de compuestos, R^c es cicloalquilen(alquilen)NR^dR^e (en los que R^d y R^e son independientemente hidrógeno, alquilo, o cicloalquilo), preferentemente



en el que n es 1-3, R^d es hidrógeno, metilo o etilo, y R^e es hidrógeno, metilo, etilo o isopropilo.

35 (h) Dentro de la realización (I) y grupos contenidos en la misma, y la subparte (a) y/o (b) y/o (c) y grupos contenidos en la misma, en un grupo de compuestos, R^c es cicloalquilenNR^dR^e (en el que R^d y R^e son independientemente hidrógeno, o alquilo), preferentemente



40 en el que R^c es hidrógeno, metilo, etilo o isopropilo.

(i) Dentro de la realización (I) y grupos contenidos en la misma, y la subparte (a) y/o (b) y/o (c) y grupos contenidos en la misma, en un grupo de compuestos, R^c es heterociclilo monocíclico saturado de 3 a 6

miembros que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados entre N, O, o S y opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre hidroxilo, alquilo o flúor; preferentemente pirrolidinilo, piperidinilo, tetrahidrofuranilo, o tetrahidropiranilo, más preferentemente 2-pirrolidinilo, 3- o 4-piperidinilo, 1-metilpiperidin-4-ilo, 1-metilpiperidin-3-ilo, o 4-tetrahidropiranilo.

5

Esquema de Síntesis General

Los compuestos de la presente divulgación se pueden preparar con los métodos representados en los esquemas de reacción que se muestran a continuación.

10

Los materiales de partida y reactivos usados en la preparación de estos compuestos están o bien disponibles a partir de proveedores comerciales tales como Aldrich Chemical Co., (Milwaukee, Wis.), Bachem (Torrance, Calif.), o Sigma (St. Louis, Mo.) O se preparan con por métodos conocidos por los expertos en la materia siguiendo procedimientos establecidos en referencias tales como Reagents for Organic Synthesis de Fieser y Fieser, Volúmenes 1-17 (John Wiley and Sons, 1991); Chemistry of Carbon Compounds de Rodd, Volúmenes 1-5 y Suplementos (Elsevier Science Publishers, 1989); Organic Reactions, Volúmenes 1-40 (John Wiley and Sons, 1991), March's Advanced Organic Chemistry, (John Wiley and Sons, 4ª Edición) y Comprehensive Organic Transformations de Larock (VCH Publishers Inc., 1989). Estos esquemas son simplemente ilustrativos de algunos métodos con los que se pueden sintetizar los compuestos de la presente divulgación, y se pueden realizar diversas modificaciones a estos esquemas y se sugerirán a un experto en la materia que ése haya referido a la presente divulgación. Los materiales de partida y compuestos intermedios, y los productos finales de la reacción se pueden aislar y purificar, si se desea, usando técnicas convencionales, que incluyen, pero no se limitan a, filtración, destilación con la cristalización, cromatografía y similares. Tales materiales se pueden caracterizar usando medios convencionales, incluyendo constantes físicas y datos espectrales.

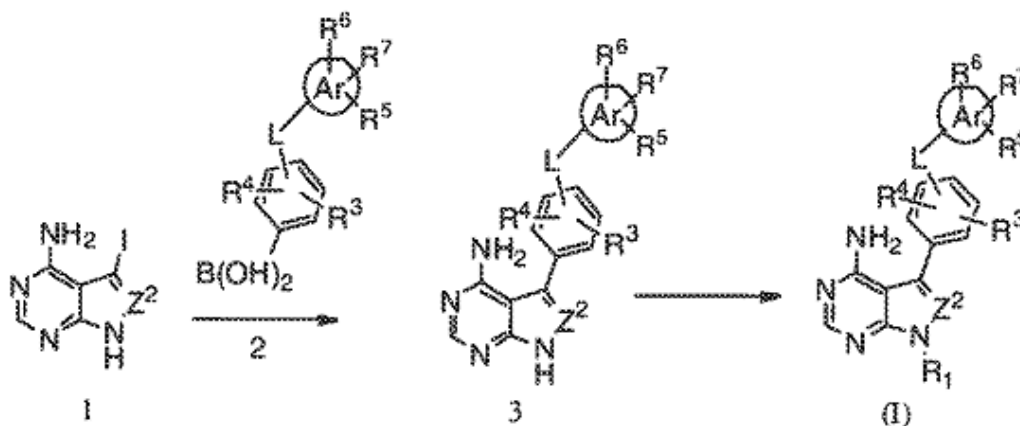
25

A menos que se especifique lo contrario, las reacciones que se describen en el presente documento se producen a presión atmosférica en un intervalo de temperaturas de aproximadamente -78 °C a aproximadamente 150 °C, más preferentemente de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 125 °C y lo más preferentemente a temperatura de la habitación (o ambiente), por ejemplo, a aproximadamente 20 °C.

30

Los compuestos de la invención se pueden preparar como se ilustra y se describe en el Esquema A que sigue a continuación.

Esquema A



35

El acoplamiento de un compuesto de yodo de fórmula 1, en el que, con un compuesto de ácido borónico de fórmula 2 o ésteres de boronato del mismo, Ar, R¹, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, L, y Ar son como se han definido anteriormente, en condiciones de reacción de acoplamiento de Suzuki, proporciona un compuesto de fórmula 3. La reacción de acoplamiento de Suzuki se puede realizar en disolventes orgánicos (tales como tolueno, benceno, *N,N*-dimetilformamida (DMF), tetrahidrofurano, metanol, etanol, acetonitrilo, dimetoxietano, acetona y similares) o agua en presencia de base (tal como etilato sódico, hidróxido sódico, hidróxido potásico, bicarbonato sódico, bicarbonato potásico, carbonato potásico, carbonato sódico, trietilamina, y similares) y un catalizador de paladio (tal como tetraquis(trifenilfosfina)paladio, diclorobis(trifenilfosfina)paladio, acetato de paladio, y similares). La reacción se realiza a temperatura ambiente a 120 °C. Los compuestos de fórmula 1 están disponibles en el mercado o se pueden preparar fácilmente con métodos bien conocidos en la técnica.

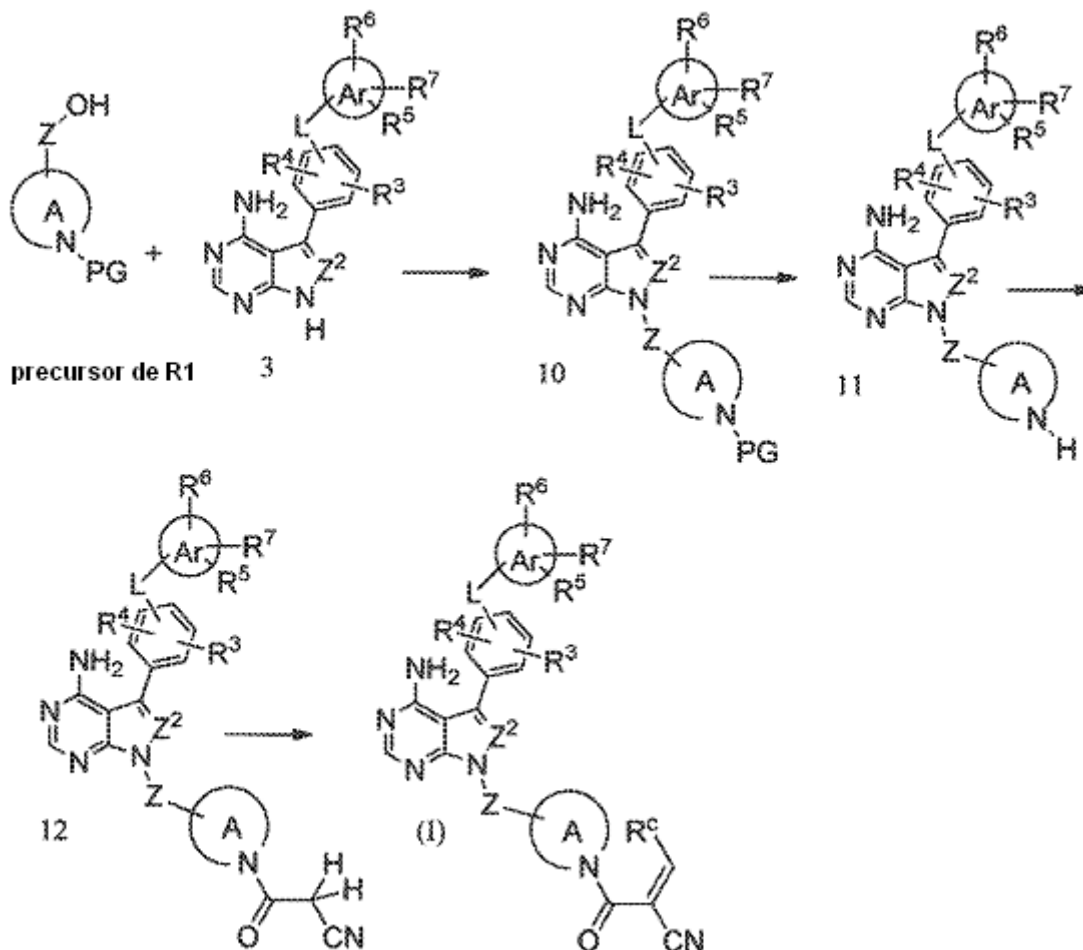
45

El tratamiento de un compuesto de fórmula 3 con un compuesto de fórmula R¹-LG en el que LG es un grupo saliente adecuado tal como halo, tosilato, mesilato, triflato, y similares, proporciona un compuesto de Fórmula (IA), (I') o (1). La reacción de alquilación o arilación se realiza por lo general en presencia de una base tal como hidruro sódico o

terc-butoxido potásico, carbonato potásico, y similares, y un catalizador tal como 18-corona-6 en un disolvente adecuado tal como N-metilpirrolidona, dimetilformamida, tetrahydrofurano, tolueno, y similares.

- Una persona experta en la materia reconocerá que los precursores para el grupo R¹ se puede sustituir en cualquier etapa en el procedimiento de síntesis que se ilustra en el Esquema A mencionado anteriormente y se puede convertir en el grupo R¹ como se ha definido anteriormente en etapas alternativas en el proceso de síntesis basándose en la factibilidad de las transformaciones. A continuación se describen algunos de los ejemplos mencionados:
- 10 La sustitución de precursores para R¹ en la síntesis de compuestos de la invención en los que R¹ es -Z-(EWG)-C(CN)=CHR^c en el que Z es un enlace o alquino y EWG es N-carbonilheterocicloamino se ilustra y se describe en el Método (a) que sigue a continuación.

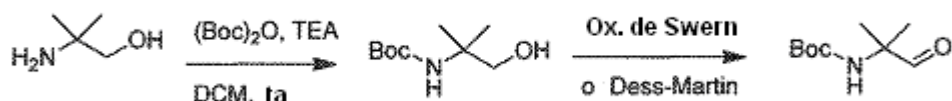
Método (a):



- 15 El tratamiento de un compuesto precursor de R¹ de heterocicloamino protegido con N (los grupos protectores (PG) de nitrógeno adecuados incluyen t-butiloxicarbonilo (BOC), carbobenciloxi (Cbz), o 2-trimetilsilil-etoximetilo (SEM)) que porta un alcohol con un compuesto de fórmula 3 en condiciones de reacción de Mitsunobu proporciona un compuesto de fórmula 10 en el que Ar, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, L, Ar, y Z² son como se han definido anteriormente. La retirada del grupo protector de amino se puede realizar usando un ácido fuerte (TFA o HCL en el caso de un grupo Boc, hidrogenólisis en el caso de Cbz, o anión fluoruro para retirar el SEM), para proporcionar la amina de fórmula 11. El acoplamiento del of compuesto de fórmula 11 con un compuesto de fórmula CNCH₂CO₂H tal como ácido 2-cianoacético o ácido 2-trifluorometilacético, en condiciones convencionales de acoplamiento de amida tales como carbonil diimidazol (CDI) y similares o un derivado de ácido del mismo proporciona un compuesto de fórmula 12. La condensación posterior de un compuesto de fórmula 12 con aldehídos de fórmula R^cCHO en la que R^c es como se ha definido anteriormente en condiciones de reacción de condensación convencionales tales como el uso de una base tal como piperidina y similares, en presencia o ausencia de ácido acético y similares en disolventes tales como etanol y similares a temperaturas que varían de temperatura ambiente a reflujo proporciona a continuación un compuesto de Fórmula (IA), (I') o (I). Los aldehídos de fórmula R^cCHO están disponibles en el mercado o se pueden preparar con métodos conocidos en la técnica. Por ejemplo el *terc*-butilaldehído, isopropilaldehído y
- 20
- 25
- 30

ciclopropilaldehído están disponibles en el mercado. Los compuestos de Fórmula (IA), (I') o (I) en las que R^C - C(CH₃)₂NH₂, y -C(CH₃)₂NHCH₃ se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula 12 con un aldehído de fórmula BocNHC(CH₃)₂CHO y BocN(CH₃)C(CH₃)₂CHO respectivamente, seguido de la retirada del grupo Boc. Los aldehídos de fórmula BocNHC(CH₃)₂CHO se pueden preparar como se muestra a continuación:

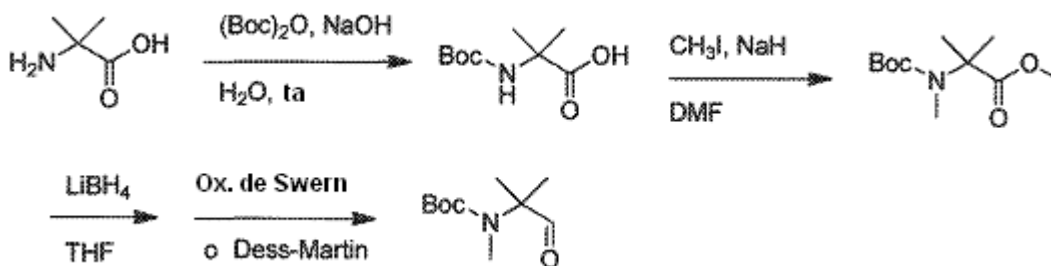
5



El tratamiento de 2-amino-2-metilpropan-1-ol con (Boc)₂O en presencia de amina orgánica proporciona el correspondiente 2-BocNH-2-metilpropan-1-ol que, después de reacción con un agente de oxidación adecuado, proporciona el aldehído deseado de fórmula 2-BocNH-2-metilpropanaldehído.

10

Los aldehídos de fórmula BocN(CH₃)C(CH₃)₂CHO se pueden preparar como se muestra a continuación:



15

El tratamiento de 2-amino-2-metilpropanoico con (Boc)₂O en presencia de amina orgánica proporciona el correspondiente 2-BocNH-2-metilpropanoico que, después de reacción con un agente de alquilación tal como yoduro de metilo en presencia de hidruro sódico, proporciona el éster 2-BocN(CH₃)-2-metilpropanoico. La reducción del grupo éster en el éster BocN(CH₃)-2-metilpropanoico con un agente reductor adecuado proporciona el alcohol correspondiente que a continuación se convierte en el aldehído deseado como se ha descrito anteriormente.

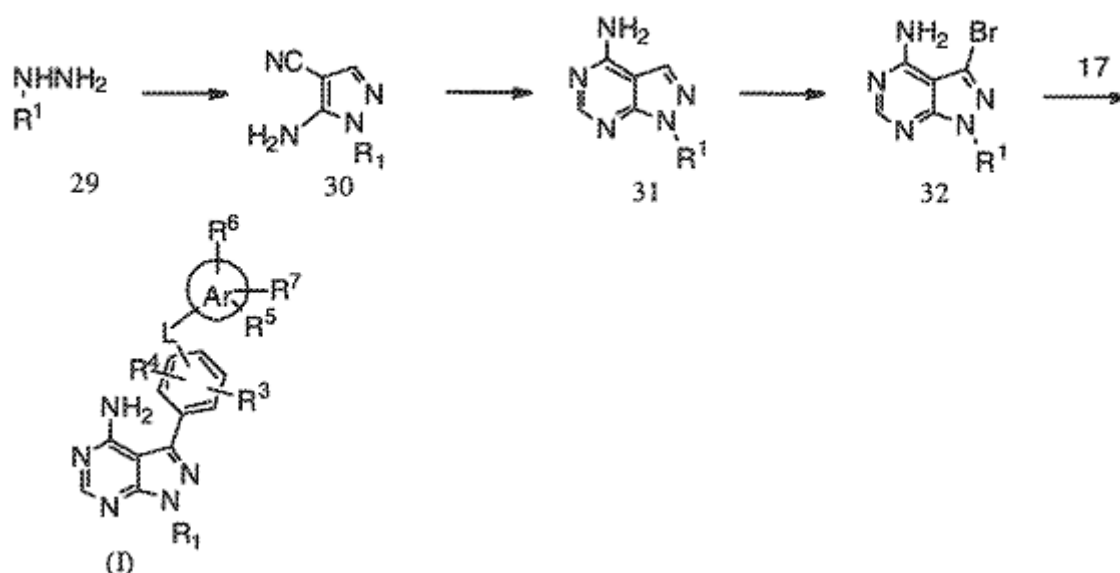
20

Una persona con una experiencia habitual en la materia reconocerá que el resto EWG se puede ensamblar en múltiples puntos a través del esquema de síntesis y si fuera necesario se pueden usar estrategias convencionales de grupo protector (PG).

25

Los compuestos de la invención se pueden reparar como se ilustra y se describe en el Esquema C que sigue a continuación.

Esquema C

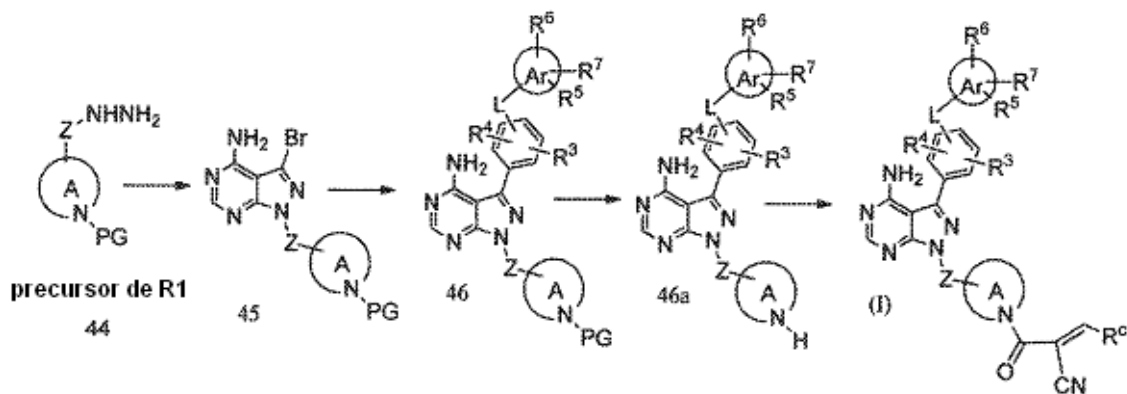


La reacción de un compuesto de hidrazina de fórmula 1 en la que R¹ es como se ha definido anteriormente con etoximetil malonitrilo en un disolvente orgánico adecuado tal como etanol y similares y a temperaturas de 0 °C a reflujo proporciona un compuesto de fórmula 30. El compuesto de fórmula 1 está disponible en el mercado o se puede sintetizar fácilmente con métodos que se conocen bien en la técnica.

5 El tratamiento del compuesto 30 con formamida o formamidina en ausencia de disolvente o en disolventes tales como etanol y similares a temperaturas de temperatura ambiente a 200 °C proporciona un compuesto de fórmula 31. La halogenación de 31 en condiciones de halogenación que se han descrito anteriormente proporciona el compuesto de fórmula 32 que a continuación se puede convertir en un compuesto de la invención como se ha descrito en el Esquema A mencionado anteriormente.

15 Una persona con experta en la materia reconocerá que los precursores para el grupo R¹ se pueden sustituir en cualquier etapa en el Esquema C mencionado anteriormente en el que R¹ existe y continuación se convierte en R¹ en etapas alternativas en el proceso de síntesis basándose en la factibilidad de las transformaciones. A continuación se describen algunas transformaciones de este tipo:

20 La sustitución de precursores para R¹ en la síntesis de compuestos de la invención cuando R¹ es -Z-(EWG)-C(CN)=CHR^c en el que Z es un enlace y EWG es N-carbonilheterocicloamino se ilustra y se describe en el método (c) que sigue a continuación. El resto EWG se puede ensamblar en múltiples puntos en el esquema de síntesis. Si fuera necesario se pueden usar estrategias convencionales de grupo protector (PG) usadas por los expertos en la materia. Método (c):

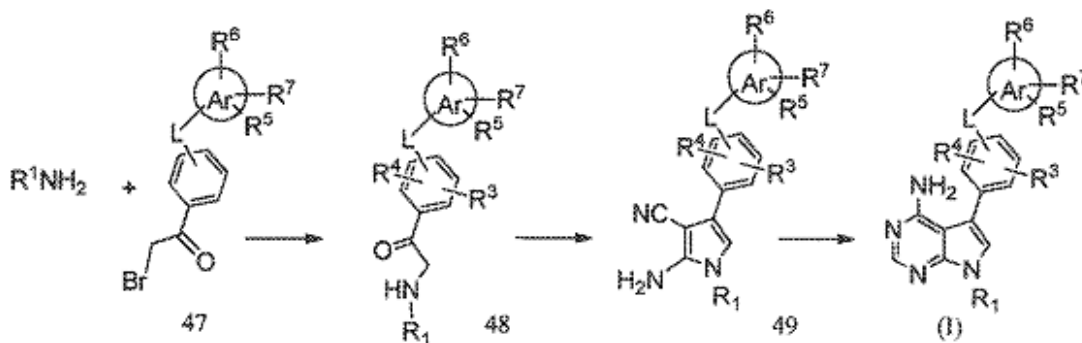


25 La sustitución del compuesto de fórmula 33 en la que Z es un enlace o alquileo y en la que PG es un grupo protector de nitrógeno adecuado tal como terc-butoxicarbonilo (Boc), bencilo (Bn) o 2-trimetilsilil-etoximetilo (SEM)) con un compuesto de fórmula 44 seguido de las etapas 2-5 en el Método (c) mencionado anteriormente proporciona un compuesto de fórmula 46. La retirada del grupo protector de amina en condiciones convencionales tales como HCl en acetato de etilo o ácido trifluoroacético en diclorometano a 0 °C a reflujo para BOC e hidrogenación catalítica en alcohol etílico para CBZ, proporciona un compuesto 46a que a continuación se puede convertir en un compuesto de la invención con métodos que se han descrito anteriormente en el Método a.

Los compuestos de la invención se pueden reparar como se ilustra y se describe en el Esquema D y sigue a continuación.

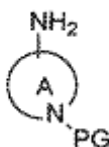
35

Esquema D

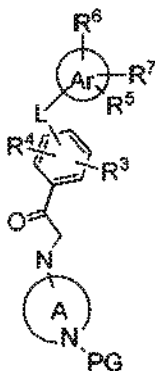


La alquilación de un compuesto de la fórmula R^1NH_2 en la que R^1 es como se ha definido anteriormente con un compuesto de fórmula 47 en condiciones de reacción de alquilación convencionales (por ejemplo, reacción en presencia de una base tal como hidruro sódico o terc-butóxido potásico, carbonato potásico, similares, y un catalizador tal como 18-corona-6 en un disolvente adecuado tal como N-metilpirrolidona, dimetilformamida, tetrahidrofurano, tolueno y similares) proporciona un compuesto de fórmula 48. La reacción del compuesto 48 con malonitrilo y una base tal como hidróxido potásico, hidróxido sódico, y similares en un disolvente adecuado tal como metanol o etanol y similares a temperaturas de 0 °C a reflujo proporciona un compuesto de fórmula 49 que a continuación se convierte en un compuesto de Fórmula (IA), (I') o (I) como se ha descrito en el Esquema C mencionado anteriormente.

Como se ha discutido anteriormente, una persona con experiencia en la materia reconocerá que los precursores para el grupo R^1 se pueden sustituir en cualquier etapa en el Esquema D mencionado anteriormente en el que R^1 existen y a continuación se pueden convertir en R^1 en etapas alternativas en el proceso de síntesis basándose en la factibilidad de las transformaciones. Por ejemplo, se puede usar una amina de fórmula



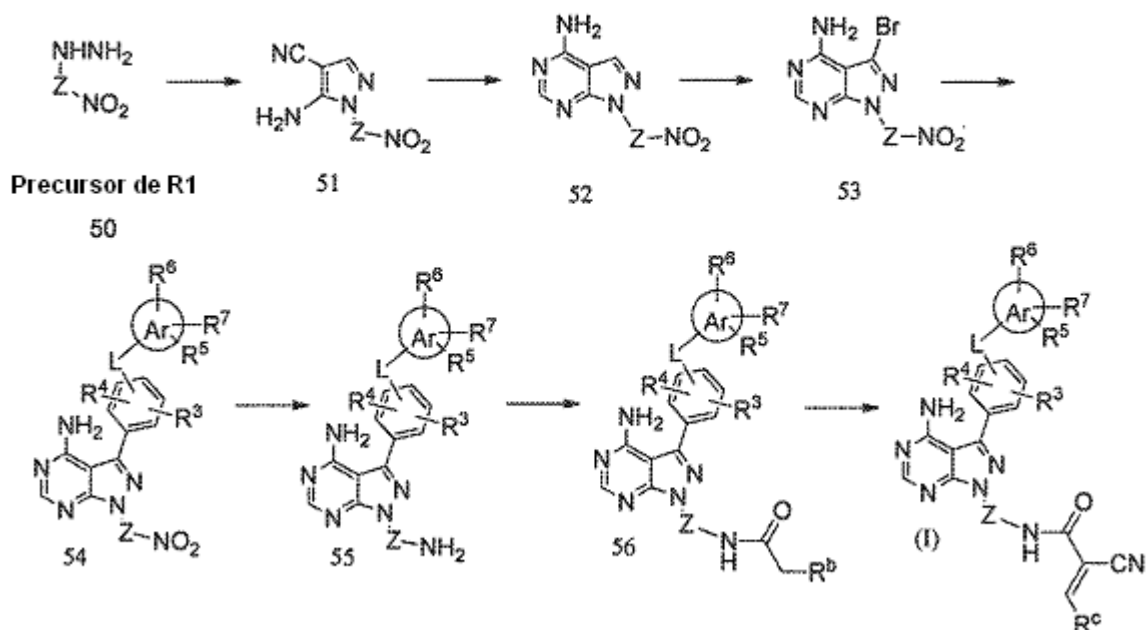
en lugar de R^1NH_2 en el Esquema D mencionado anteriormente para dar un compuesto de



respectivamente, que a continuación se convierte en un compuesto de Fórmula (IA), (I') o (I) en las que R^1 es - (heterocicloamino)- $C(CN)=CHR^c$ siguiendo los procedimientos que se han descrito anteriormente.

La sustitución de dos precursores para R^1 en la síntesis de compuestos de Fórmula (IA), (I') o (I) en las que R^1 es -Z- (EWG)- $C(CN)=CHR^c$ en el que Z es heteroalquileo o arilo y EWG es -NR'CO- se ilustra se describe en el Esquema E que sigue a continuación.

Esquema E



El tratamiento de un precursor de R¹ precursor que contiene hidrazinas de fórmula 50 en la que Z es heteroalquileo o arilo y EWG es -NR'CO- y R³-R⁷, L y Ar definidos anteriormente con etoximetileno malonitrilo como se describe en el Esquema C proporciona un compuesto de fórmula 51 que se convierte en un compuesto de fórmula 53 como se describe en el Esquema C. El acoplamiento de un compuesto de bromo de fórmula 53 con un compuesto de ácido borónico o ésteres de boronato de los mismos de fórmula 17 en condiciones de reacción de acoplamiento de Suzuki como se ha descrito en el Esquema A proporciona un compuesto de fórmula 54. La reducción del sustituyente de nitro del compuesto 54 se puede conseguir por tratamiento con un agente reductor tal como polvo de cinc y similares en un disolvente adecuado tal como ácido acético y similares, o por hidrogenación catalítica para proporcionar un compuesto de fórmula 55. El acoplamiento de los compuestos de fórmula 55 con un compuesto de fórmula CNCH₂CO₂H tal como ácido 2-cianoacético o ácido 2-trifluorometilacético, en condiciones convencionales de acoplamiento de amida tales como carbonil diimidazol (CDI) y similares o un derivado de ácido del mismo proporciona un compuesto de fórmula 56. La condensación posterior de un compuesto de fórmula 56 con aldehídos de fórmula R^cCHO en la que R^c es como se ha definido anteriormente por ejemplo, t-butilo o ciclopropil aldehído, en condiciones convencionales de reacción de condensación tales como el uso de una base tal como piperidina y similares, en presencia o ausencia de ácido acético y similares en disolventes tales como etanol y similares a temperaturas que varían de temperatura ambiente a reflujo proporciona a continuación un compuesto de Fórmula (IA), (I') o (I). Una persona con una experiencia habitual en la materia reconocerá que el resto EWG' se puede ensamblar en múltiples puntos a través del esquema de síntesis y, si fuera necesario, se pueden usar estrategias convencionales de grupo protector (PG).

Utilidad

Los compuestos de la invención son inhibidores de tirosina quinasa, en particular BTK y por lo tanto son útiles en el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias, por ejemplo, enfermedad inflamatoria del intestino, artritis, lupus, artritis reumatoide, artritis psoriásica, osteoartritis, enfermedad de Still, artritis juvenil, diabetes, miastenia gravis, tiroiditis de Hashimoto, tiroiditis de Ord, enfermedad de Graves, síndrome de Sjogren, esclerosis múltiple, síndrome de Guillain-Barre, encefalomiелitis diseminada aguda, enfermedad de Addison, síndrome de opsoclonomíoclonos, espondilitis anquilosante, síndrome de anticuerpo antifosfolípido, anemia aplásica, hepatitis autoinmunitaria, enfermedad celíaca, síndrome de Goodpasture, púrpura trombocitopénica idiopática, neuritis óptica, esclerodermia, cirrosis biliar primaria, síndrome de Reiter, arteritis de Takayasu, arteritis temporal, anemia hemolítica autoinmunitaria por anticuerpo caliente, granulomatosis de Wegener, psoriasis, alopecia universal, enfermedad de Behcet, fatiga crónica, disautonomía, endometriosis, cistitis intersticial, neuromiotonía, esclerodermia, o vulvodinia.

En otra realización de este aspecto, el paciente con necesidad padece una afección o enfermedad heteroinmunitaria, por ejemplo, enfermedad de injerto contra hospedador, trasplante, transfusión, anafilaxis, alergia, hipersensibilidad de tipo I, conjuntivitis alérgica, rinitis alérgica, o dermatitis atópica.

En otra realización de este aspecto, el paciente con necesidad padece una enfermedad inflamatoria, por ejemplo, asma, apendicitis, blefaritis, bronquiolitis, bronquitis, bursitis, cervicitis, colangitis, colecistitis, colitis, conjuntivitis, cistitis, dacrioadenitis, dermatitis, dermatomiositis, encefalitis, endocarditis, endometritis, enteritis, enterocolitis, epicondilitis, epididimitis, fascitis, fibrositis, gastritis, gastroenteritis, hepatitis, hidradenitis supurativa, laringitis, mastitis, meningitis, mielitis miocarditis, miositis, nefritis, ooforitis, orquitis, osteítis, otitis, pancreatitis, parotiditis, pericarditis, peritonitis, faringitis, pleuritis, flebitis, neumonitis, neumonía, proctitis, prostatitis, pielonefritis, rinitis, salpingitis, sinusitis, estomatitis, sinovitis, tendinitis, amigdalitis, uveítis, vaginitis, vasculitis, o vulvitis.

En otra realización de este aspecto, el paciente padece una enfermedad inflamatoria de la piel que incluye, a modo de ejemplo, dermatitis, dermatitis por contacto, eccema, urticaria, rosácea, cicatrización de lesiones psoriásicas en la piel, articulaciones u otros tejidos u órganos.

En otra realización de este aspecto, el sujeto con necesidad padece un cáncer. En una realización, el cáncer es un trastorno proliferativo de linfocitos B, por ejemplo, linfoma de linfocitos B grandes y difusos, linfoma folicular, linfoma linfocítico crónico, leucemia linfocítica crónica, leucemia prolinfocítica de linfocitos B, linfoma linfoplasmacítico/macroglobulinemia de Waldenstrom, linfoma de la zona marginal esplénica, mieloma de células plasmáticas, plasmacitoma, linfoma de linfocitos B de la zona marginal extranodal, linfoma de linfocitos B de la zona marginal nodal, linfoma de células del manto, linfoma de linfocitos B grandes mediastínicos (tímico), linfoma de linfocitos B grandes intravasculares, linfoma de efusión primario, linfoma de Burkitt/leucemia, o granulomatosis linfomatoide. En algunas realizaciones, el compuesto de la invención se administra en combinación con otro agente anticáncer por ejemplo, el agente anticáncer es un inhibidor de la señalización de proteína quinasa activada por mitógenos, por ejemplo, UO126, PD98059, PD184352, PD0325901, ARRY-142886, SB239063, SP600125, BAY 43-9006, wortmanina, o LY294002.

En otra realización más, el paciente con necesidad padece un trastorno tromboembólico, por ejemplo, infarto de miocardio, angina de pecho, reoclusión después de angioplastia, reestenosis después de angioplastia, reoclusión después de una derivación aortocoronaria, reestenosis después de una derivación aortocoronaria, apoplejía, isquemia transitoria, un trastorno arterial oclusivo periférico, embolia pulmonar, o trombosis venosa profunda.

En un cuarto aspecto, la divulgación se refiere a un compuesto de la invención, para su uso como un medicamento. En una realización, el compuesto de la invención es para tratar enfermedades inflamatorias o enfermedades proliferativas.

En un quinto aspecto está un compuesto de la invención para su uso para tratar una enfermedad inflamatoria en un paciente en el que la actividad de BTK u otras tirosina quinasas contribuye a la patología y/o síntomas de la enfermedad. En una realización de este aspecto, la proteína tirosina quinasa es BTK. En otra realización de este aspecto, la enfermedad inflamatoria es una enfermedad respiratoria, cardiovascular o proliferativa.

En cualquiera de los aspectos mencionados anteriormente que implican el tratamiento de trastornos proliferativos, que incluyen cáncer, se encuentran realizaciones adicionales que comprenden los compuestos de la invención para su administración en combinación con al menos un agente adicional seleccionado entre el grupo que consiste en alemtuzumab, trióxido de arsénico, asparaginasa (pegilada o no pegilada), bevacizumab, cetuximab, compuestos basados en platino tales como cisplatino, cladribina, daunorrubicina/doxorubicina/idarrubicina, irinotecán, fludarabina, 5-fluorouracilo, gemtuzamab, metotrexato, paclitaxel, Taxol™, temololomida, tioguanina, o clases de fármacos que incluyen hormonas (un antiestrógeno, un antiandrógeno, o análogos de hormona liberadora de gonadotropina, interferones tales como interferón alfa, mostazas de nitrógeno tales como busulfán o melfalán o mecloretamina, retinoides tales como tretinoína, inhibidores de topoisomerasa tales como irinotecán o topotecán, inhibidores de tirosina quinasa tales como gefinitinib o imatinib, o agentes para tratar signos o síntomas inducidos por dicha terapia incluyendo alopurinol, filgrastim, granisetron/ondansetrón/palonosetrón, dronabinol. Cuando se usa terapia de combinación, los agentes se pueden administrar de forma simultánea o de forma secuencial.

Ensayo

La actividad inhibitoria de quinasa de los compuestos de la presente divulgación se puede someter a ensayo usando los ensayos *in vitro* e *in vivo* que se describen en los Ejemplos Biológicos 1-6 que siguen a continuación. La capacidad del compuesto de la divulgación para formar enlace covalente reversible con un resto de cisteína de una quinasa, preferentemente Cys481 de BTK (ID de la Secuencia Q06187 de UniprotKB), se puede determinar con los ensayos que se describen en los Ejemplos 8-11 que siguen a continuación.

Administración y composición farmacéutica

En general, los compuestos de la presente divulgación se administrarán en una cantidad terapéuticamente eficaz mediante cualquiera de los modos de administración aceptados para agentes que sirven para utilidades similares. Las cantidades terapéuticamente eficaces de los compuestos de la invención pueden variar de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 500 mg por kg de peso corporal del paciente al día, que se puede administrar en una sola dosis o en múltiples dosis. Preferentemente, en nivel de dosificación será de aproximadamente 0,1 a

aproximadamente 250 mg/kg al día; más preferentemente de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 100 mg/kg al día. Un nivel de dosificación adecuado puede ser de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 250 mg/kg al día, de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 100 mg/kg al día, o de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 50 mg/kg al día. Dentro de este intervalo, la dosificación puede ser de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 0,5, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 5 o de aproximadamente 5 a aproximadamente 50 mg/kg al día. Para la administración oral, las composiciones se proporcionan preferentemente en forma de comprimidos que contienen de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 1000 miligramos del principio activo, en particular aproximadamente 1,0, 5,0, 10, 15, 20, 25, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 400, 500, 600, 750, 800, 900, y 1000 miligramos del principio activo. La cantidad real del compuesto de la presente divulgación, es decir, en principio activo, dependerá de numerosos factores tales como la gravedad de la enfermedad a tratar, la edad y la salud relativa del sujeto, la potencia del compuesto que se está usando, la vía y forma de administración, y otros factores.

En general, los compuestos de la presente divulgación se administrarán como composiciones farmacéuticas por una cualquiera de las siguientes vías: oral, sistémica (por ejemplo, transdérmica, intranasal o por supositorio), o administración parenteral (por ejemplo, intramuscular, intravenosa o subcutánea). La forma de administración preferente es oral usando un régimen de dosificación diaria conveniente, que se puede ajustar de acuerdo con el grado de sufrimiento. Las composiciones pueden tomar la forma de comprimidos, píldoras, cápsulas, semisólidos, polvos, formulaciones de liberación sostenida, soluciones, suspensiones, elixires, aerosoles, o cualquier otra composición apropiada.

La elección de la formulación depende de diversos factores tales como el modo de administración del fármaco (por ejemplo, para administración oral, se prefieren formulaciones en forma de comprimidos, píldoras o cápsulas) y la biodisponibilidad de la sustancia farmacológica. Recientemente, se han desarrollado formulaciones farmacéuticas especialmente para fármacos que muestran una baja biodisponibilidad basándose en el principio de que la biodisponibilidad se puede aumentar aumentando el área superficial, es decir, reduciendo el tamaño de la partícula. Por ejemplo, el documento de Patente de Estados Unidos N.º 4.107.288 describe una formulación farmacéutica que tiene partículas en el intervalo de tamaños de 10 a 1.000 nm en las que el material activo está soportado sobre una matriz reticulada de macromoléculas. El documento de Patente de Estados Unidos N.º 5.145.684 describe la producción de una formulación farmacéutica en la que la sustancia farmacológica se pulveriza a nanopartículas (tamaño medio de partícula de 400 nm) en presencia de un modificador de superficie y a continuación se dispersa en un medio líquido para dar una formulación farmacéutica que presenta una biodisponibilidad notablemente elevada.

Las composiciones comprenden, en general un compuesto de la invención en combinación con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. Los excipientes aceptables son no tóxicos, ayudan a la administración, y no influyen de forma adversa en el beneficio terapéutico del compuesto de la invención. Dicho excipiente puede ser cualquier excipiente sólido, líquido, semisólido o, en el caso de una composición de aerosol, un excipiente gaseoso que por lo general está disponible para un experto en la materia.

Los excipientes farmacéuticos sólidos incluyen almidón, celulosa, talco, glucosa, lactosa, sacarosa, gelatina, malta, arroz, harina, tiza, gel de sílice, estearato de magnesio, estearato sódico, monoestearato de glicerol, cloruro sódico, leche desnatada deshidratada y similar. Los excipientes líquidos y semisólidos se pueden seleccionar entre glicerol, propilenglicol, agua, etanol y diversos aceites, incluyendo los de origen en petróleo, animal, vegetal o sintético, por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite mineral, aceite de sésamo, etc. Los vehículos líquidos preferentes, en particular para soluciones inyectables, incluyen agua, solución salina, dextrosa acuosa, y glicoles.

Se pueden usar gases comprimidos para dispersar un compuesto de la presente divulgación en forma de aerosol. Los gases inertes adecuados para este fin son nitrógeno, dióxido de carbono, etc.

Otros excipientes farmacéuticos adecuados y sus formulaciones se describen en Pharmaceutical Sciences de Remington, editado por E. W. Martin (Mack Publishing Company, 20ª ed., 2000).

El nivel del compuesto en una formulación puede variar dentro del intervalo completo empleado por los expertos en la materia. Por lo general, la formulación contendrá, en una base de porcentaje en peso (% en peso) de aproximadamente un 0,01-99,99 % en peso de un compuesto de la invención basándose en la formulación total, con el equilibrio siendo uno o más excipientes farmacéuticos adecuados. Preferentemente, el compuesto está presente a un nivel de aproximadamente un 1-80 % en peso.

Los compuestos de la presente divulgación se pueden usar en combinación con uno u otros fármacos más en el tratamiento de enfermedades o afecciones para las que pueden tener utilidad los compuestos de la presente divulgación o los otros fármacos, cuando la combinación de los fármacos juntos es más segura y eficaz que cualquier fármaco solo. Dicho otro u otros fármacos se pueden administrar, por una vía y en una cantidad comúnmente usada para ello, de forma simultánea o de forma secuencial con un compuesto de la presente divulgación. Cuando un compuesto de la presente divulgación se usa de forma simultánea con uno u otros fármacos más, se prefiere una composición farmacéutica en forma de dosificación unitaria que contenga tales otros fármacos y el compuesto de la presente divulgación. Sin embargo, la terapia de combinación también puede incluir terapias en las que el compuesto de la presente divulgación y uno u otros fármacos más se administran en diferentes

programaciones de superposición. También se contempla que cuando se usan en combinación con uno u otros principios activos más, los compuestos de la presente divulgación y los otros principios activos se pueden usar en dosis más bajas que cuando se usan de forma individual.

- 5 Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la presente divulgación también incluyen las que contienen uno u otros principios activos más, además de un compuesto de la presente divulgación.

Las combinaciones mencionadas anteriormente incluyen combinaciones de un compuesto de la presente divulgación no solo con otro compuesto activo, sino también con dos o más compuestos activos más. De forma análoga, los compuestos de la presente divulgación se pueden usar en combinación con otros fármacos que se usan en la prevención, tratamiento, control, mejora, reducción del riesgo de enfermedades o afecciones para los que son útiles los compuestos de la presente divulgación. Dichos otros fármacos se pueden administrar, por una vía y en una cantidad comúnmente usada para ello, de forma simultánea o de forma secuencial con un compuesto de la presente divulgación. Cuando un compuesto de la presente divulgación se usa de forma simultánea con uno u otros fármacos más, se prefiere una composición farmacéutica que contenga tales otros fármacos además del compuesto de la presente divulgación. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la presente divulgación también incluyen las que también contienen uno u otros principios activos más, además de un compuesto de la presente divulgación. La proporción de peso del compuesto de la presente divulgación con respecto al segundo principio activo puede variar y dependerá de la dosis eficaz de cada ingrediente. Por lo general, se usará una dosis eficaz de cada uno.

25 Cuando el sujeto padece o está en riesgo de padecer una enfermedad autoinmunitaria, una enfermedad inflamatoria, o una enfermedad alérgica, un compuesto de la invención se puede usar con uno o más de los siguientes agentes terapéuticos en cualquier combinación: inmunosupresores (por ejemplo, tacrolimus, ciclosporina, rapamicina, metotrexato, ciclofosfamida, azatioprina, mercaptopurina, micofenolato, o FTY720), glucocorticoides (por ejemplo, prednisona, acetato de cortisona, predisolona, metilprednisolona, dexametasona, betametasona, triamcinolona, beclometasona, acetato de fludrocortisona, acetato de desoxicorticosterona, aldosterona), fármacos antiinflamatorios no esteroideos (por ejemplo, salicilatos, ácidos arilalcanícos, ácidos 2-arilpropiónicos, ácidos N-arilntranilícos, oxicams, coxibs, o sulfonanilidas), inhibidores específicos de la Cox-2 (por ejemplo, valdecoxib, celecoxib, o rofecoxib), leflumomida, tioglucosa de oro, tiomalato de oro, aurofina, sulfasalazina, hidroxiclороquinina, minociclina, proteínas de unión a TNF-alfa (por ejemplo, intliximab, etanercept, o adalimumab), abatacept, anakinra, interferón-beta, interferón m-gamma, interleuquina-2, vacunas para alergia, antihistaminas, antileucotrienos, beta-agonistas, teofilina, o anticolinérgicos.

35 Cuando el sujeto padece o está en riesgo de padecer un trastorno proliferativo de linfocitos B (por ejemplo, mieloma de células plasmáticas), el sujeto se puede tratar con un compuesto de la invención en cualquier combinación con uno u otros agentes anticáncer más. En algunas realizaciones, uno o más de los agentes anticáncer son agentes proapoptóticos. Los ejemplos de agentes anticáncer incluyen, pero no se limitan a, cualquiera de los que siguen a continuación: gopipol, genasense, polifenol E, Clorofusina, ácido trans-retinoico total (ATRA), briostatina, ligando de inducción por apoptosis relacionado con el factor de necrosis tumoral (TRAIL), 5-aza-2'-desoxicitidina, ácido trans-retinoico total, doxorubicina, vincristina, etopósido, gemcitabina, imatinib (Gleevec™), geldanamicina, 17-NAlilamino-17-Demetoxigeldanamicina (17-AAG), flavopiridol, LY294002, bortezomib, trastuzumab, BAY 11-7082, PKC412, o PD184352, Taxol™, también denominado "paclitaxel", que es un fármaco anticáncer bien conocido que actúa aumentando y estabilizando la formación de microtúbulos y análogos de Taxol™, tales como Taxotere™.

45 También se ha demostrado que los compuestos que tienen el esqueleto de taxano básico como una característica de estructura común tienen la capacidad de detener células en las fases G2-M debido a microtúbulos estabilizados y pueden ser útiles para tratar el cáncer en combinación con los compuestos que se describen en el presente documento.

50 Los ejemplos adicionales de agentes anticáncer para su uso en combinación con un compuesto de la invención incluyen inhibidores de la señalización de proteína quinasa activada por mitógenos, por ejemplo, U0126, PD98059, PD184352, PD0325901, ARRY-142886, SB239063, SP600125, BAY 43-9006, wortmanina, o LY294002; inhibidores de Syk; inhibidores de mTOR; y anticuerpos (por ejemplo, rituxan).

55 Otros agentes anticáncer que se pueden usar en combinación con un compuesto de la invención incluyen Adriamicina, Dactinomomicina, Bleomicina, Vinblastina, Cisplatino, acivicina; adarrubicina; clorhidrato de acodazol; acronina; adozelesina; aldesleuquina; altretamina, ambomicina; acetato de ametantrona; aminoglutetimida; amsacrina; anastrozol; antramincina; asparaginasa; asperlina; azacitidina; azetepa; azotomicina; batimastat; benzodepa; bicalutamida; clorhidrato de bisantreno; dimesilato de bisnafida; bizelesina; sulfato de bleomicina; brequinar sódico; bropirimina; busulfán; cactinomomicina; calusterona; caracemida; carbetímero; carboplatino; carmustina; clorhidrato de carrubicina; carzelesina; cedefingol; clorambucilo; cirolemicina; cladribina; mesilato de crisnatol; ciclofosfamida; citarabina; dacarbazina; clorhidrato de daunorubicina; decitabina; dexormaplatino; deszaguanina; mesilato de deszaguanina; diazicuona; doxorubicina; clorhidrato de doxorubicina; droloxifeno; citrato de droloxifeno; propionato de dromostanolona; duazomicina; edatrexato; clorhidrato de eforinitina; elsamitrucina; enloplatinato; enpromato; epipropidina; clorhidrato de epirubicina; erbulozol; clorhidrato de esorubicina; estramustina; fosfato sódico de estramustina; etanidazol; etopósido; fosfato de

etopósido; etoprina; clorhidrato de fadrozol; fazarabina; fenretinida; floxuridina; fosfato de fludarabina; fluorouracilo; flurocitabina; fosquidona; fostriecina sódica; gemcitabina; clorhidrato de gemcitabina; hidroxurea; clorhidrato de idarrubicina; ifosfamida; ilmofosina; interleuquina II (incluyendo interleuquina recombinante II, o rIL2), interferón alfa-2a; interferón alfa-2b; interferón alfa-n1; interferón alfa-n3; interferón beta-1a; interferón gamma-1 b; iproplatino; 5 clorhidrato de irinotecán; acetato de lanreotida; letrozol; acetato de leuprolida; clorhidrato de liarozol; lometrexol sódico; lomustina; clorhidrato de losoxantrona; masoprocol; maitansina; clorhidrato de mecloretamina; acetato de megestrol; acetato de melengestrol; melfalán; menogarilo; mercaptopurina; metotrexato; metotrexato, sódico; metoprina; metopropina; mitindomida; mitocarcina; mitocromina; mitogilina; mitomalquina; mitomicina; mitosper; mitotano; clorhidrato de mitoxantrona; ácido micofenólico; nocodazol; nogalamina; omaplatino; oxisurán; 10 pegaspargasa; peliomicina; pentamustina; sulfato de peplomicina; perfosfamida; pipobromano; pipsulfano; clorhidrato de piroxantrona; fcamicina; plomestano; porfímero sódico; porfiromicina; prednimustina; clorhidrato de procarbazona; puromicina; clorhidrato de puromicina; pirazofurina; riboprina; rogletimida; safingol; clorhidrato de safingol; semustina; simtrazeno; esparfosato sódico; esparsomicina; clorhidrato de espirogermanio; espiromustina; espiroplatino; estreptonigrina; estreptozocina; sulofenur; talisomicina; tecogalán sódico; tegafur; clorhidrato de teloxantrona; temopropina; tenipósido; teroxirina; testolactona; tiamiprina; tioguanina; tiotepa; tiazofurina; 15 tirapazamina; citrato de toremifeno; acetato de trestolona; fosfato de triciribina; trimetrexato; glucuronato de trimetrexato; triptorelina; clorhidrato de tubulozol; mostaza de uracilo; uredepa; vapreotida; verteporfina; sulfato de vinblastina; sulfato de vincristina; vindesina; sulfato de vindesina; sulfato de vinapridina; sulfato de vinglicinato; sulfato de vinleurosina; tartrato de vinorelbina; sulfato de vinrosidina; sulfato de vinzolidina; vorozol; zeniplatino; zinostatina; 20 clorhidrato de zorrubicina.

Otros agentes anticáncer que se pueden usar en combinación con un compuesto de la invención incluyen: 20-epi-1, 25 dihidroxivitamina D3; 5-etiniluracilo; abiraterona; aclarubicina; acilfulveno; adecipenol; adozelesina; aldesleuquina; antagonistas de ALL-TK; altretamina; ambamustina; amidox; amifostina; ácido aminolevulínico; amrubicina; 25 amsacrina; anagrelida; anastrozol; yrografolida; inhibidores de la angiogénesis; antagonista D; antagonista G; antarelix; proteína 1 morfogenética de antidorsalización; antiandrógeno, carcinoma prostático; antiestrógeno; antinaoplastona; oligonucleótidos antisentido; glicinato de afidicolina; moduladores genéticos de la apoptosis; reguladores de la apoptosis; ácido apurínico; ara-CDP-DL-PTBA; arginina desaminasa; asulacrina; atamestano; atrimustina; axinastatina 1; axinastatina 2; axinastatina 3; azasetrón; azatoxina; azatirosina; derivados de bacatina III; 30 balanol; batimastat; antagonistas de BCR/ABL; benzoclorinas; benzoilestaurosoprina; derivados de beta lactama; beta-aletina; betaclamina B; ácido betulínico; inhibidor de bFGF; bicalutamida; bisantreno; bisaziridinilsperrina; bisnafida; bistrateno A; bizelesina; breftato; bropirimina; budotitano; butionina sulfoximina; calcipotriol; calfofina C; derivados de camptotecina; IL-2 de virus de la viruela del canario; capecitabina; carboxamida-amino-triazol; carboxiamidotriazol; CaRest M3; CARN 700; inhibidor derivado de cartílago; carzelesina; inhibidores de la caseína 35 quinasa (1COS); castanospermina; cecropina B; cetorelix; clorinas; sulfonamida de cloroquinoxalina; cicaprost; cisporfirina; cladribina; análogos de clomifeno; clotrimazol; colismicina A; colismicina B; combretastatina A4; análogo de combretastatina; conagenina; crambescidina 816; crisnatol; criptoficina 8; derivados de criptoficina A; curacina A; ciclopentantraquinonas; cicloplatam; cipemicina; ocfosfato de citarabina; factor citolítico; citostatina; dacliximab; decitabina; deshdrodidemnina B; deslorelina; dexametasona; dexifosfamida; dexrazoxano; dexverapamil; 40 diazicuona; didemnina B; didox; dietilnorspermina; dihidro-5-azacitidina; 9-dioxamicina; difenilo espiromustina; docosanol; dolasetrón; doxilfulridina; droloxifeno; dronabinol; duocarmicina SA; ebseleno; ecomustina; edelfosina; edrecolomab; eflomitina; elemeno; emitefur; epirubicina; epristerida; análogo de estramustina; agonistas de estrógeno; antagonistas de estrógeno; etanidazol; fosfato de etopósido; exemestano; fadrozol; fazarabina; fenretinida; filgrastim; fmasterida; flavopiridol; flezelastina; fluasterona; fludarabina; clorhidrato de 45 fluorodaunorrunicina; forfenimex; formestano; fostriecina; fotemustina; gadolinio texafirina; nitrato de galio; galocitabina; ganirelix; inhibidores de gelatinasa; gemcitabina; inhibidores de glutatión; hepsulfam; herregulina; bisacetamida de hexametileno; hipericina; ácido ibandrónico; idarrubicina; idoxifeno; idramantona; ilmofosina; ilomastat; imidazoacridonas; imiquimod; péptidos inmunoestimulantes; inhibidor del receptor del factor 1 de crecimiento de tipo insulínico; 50 agonistas de interferón; interferones; interleuquinas; yobenguano; yododoxorrubicina; ipomeanol, 4-; iroplact; irsogladina; isobengazol; iso-homohalicondrina B; itasetrón; jasplakinolida; kahalalida F; triacetato de lamelarina-N; lanreotida; leinamicina; lenograstim; sulfato de lentinano; leptolstatina; letrozol; factor de inhibición de leucemia; interferón alfa leucocitario; leuprolida + estrógeno + progesterona; leuprorelina; levamisol; liarozol; análogo de poliamina lineal; péptido 55 disacárido lipófilo; compuestos de platino lipófilos; lisoclinamida 7; lobaplatino; lombricina; lometrexol; lonidamina; losoxantrona; lovastatina; loxoribina; lurtotecán; texafirina de lutecio; lisofilina; péptidos líticos; maitansina; manostatina A; marimastat; masoprocol; maspina; inhibidores de matrilisina; inhibidores de la metaloproteína de matriz; menogarilo; merbarona; meterelina; metioninasa; metoclopramida; inhibidor de MIF; mifepristona; miltefosina; mirimostim; ARN bicatenario como falta de coincidencias; mitoguzona; mitolactol; análogos de mitomicina; 60 mitonafida; saporina del factor de crecimiento de fibroblastos de mitotoxina; mitoxantrona; mofaroteno; molgramostim; anticuerpo monoclonal, gonadotrofina coriónica humana; lípido A monofosforilo + sk de pared celular de miobacteria; mopidamol; inhibidor genético de resistencia a múltiples fármacos; terapia basada en el supresor 1 de tumor múltiple; agente anticáncer de mostaza; micaperóxido B; extracto de la pared celular micobacteriana; miriaporona; N-acetilidinalina; benzamidas N-sustituidas; nafarelina; nagrestip; naloxona + pentazocina; napavina; 65 nafterpina; nartograstim; nedaplatino; nemorrubicina; ácido neridróico; endopeptidasa neutra; nilutamida; nisamicina; moduladores de óxido nítrico; antioxidante de nitrógeno; nitrulina; O6-bencilguanina; octreotida;

okicenona; oligonucleótidos; onapristona; ondansetrón; ondansetrón; oacina; inductor de citoquina oral; omaplatino; osaterona; oxaliplatino; oxaunomicina; palauamina; palmitoillrizoxina; ácido pamidcrónico; panaxitriol; panomifeno; parabactino; pazeliptina; pegaspargasa; peldesina; polisulfato sódico de pentosán; pentostatina; pentrozol; perflubrón; perfosfamida; alcohol perilífico; fenazinomicina; fenilacetato; inhibidores de fosfatasa; picibanilo; 5 clorhidrato de pilocarpina; pirarrubicina; piritrexim; placetin A; placetin B; inhibidor del activador de plasminógeno; complejo de platino; compuestos de platino; complejo de platino-triamina; porfímero sódico; porfiromicina; prednisona; propil bis-acridona; prostaglandina J2; inhibidores de proteasoma; inmunomodulador basado en proteína A; inhibidor de la proteína quinasa C; inhibidores de la proteína quinasa C; microalgas; inhibidores de la proteína quinasa fosfatasa; inhibidores de la purina nucleósido fosforilasa; purpurinas; pirazoloacridina; conjugado de 10 polioxietileno y hemoglobina piridoxilada; antagonistas de raf; raltitrexed; ramosetrón; inhibidores de la proteína ras farnesil transferasa; inhibidores de ras; inhibidor de ras-GAP; reteliptina desmetilada; etidronato de renio Re 186; rizoxina; ribozimas; retinamida R.sub.11; rogletimida; rohituquina; romurtide; roquinimex; rubiginona B1; ruboxilo; safingol; saintopina; SarCNU; sarcofitol A; sargramostim; miméticos de Sdi 1; semustina; derivado 1 de senescencia; oligonucleótidos sentido; inhibidores de la transducción de señales; moduladores de la transducción de señales; 15 proteína de unión antígeno de una sola cadena; sizofurán; sobuzoxano; borocaptato sódico; fenilacetato sódico; solverol; proteína de unión a somatomedina; sonermina; ácido esparfósico; espicamicina D; espiromustina; esplenopentina; Espongistatina 1; escualamina; inhibidor de células madre; inhibidores de la división de células madre; estipiámidia; inhibidores de estromelisina; sulfinosina; antagonista del péptido intestinal vasoactivo superactivo; suradista; suramina; swainsonina; glicosaminoglicanos sintéticos; talimustina; metodida de tamoxifeno; 20 tauromustina; tazaroteno; tecogalán sódico; tegafur; telurapirilio; inhibidores de la telomerasa; temoporfina; temozolomida; tenipósido; tetraclorodecaóxido; tetrazomina; taliblastina; tiocoralina; trombopoyetina; mimético de trombopoyetina; timalfasina; agonista de receptor de timopoyetina; timotrinano; hormona estimulante del tiroides; etil etiopurpurina de estaño; tirapazamina; dicloruro de titanoceno; topsentina; toremifeno; factor de células madre totipotentes; inhibidores de la traducción; tretinoína; triacetiluridina; triciribina; trimetrexato; triptorelina; tropisetron; 25 turosterida; inhibidores de tirosina quinasa; tirstofinas; inhibidores de UBC; ubenimex; factor inhibidor de crecimiento derivado del seno urogenital; antagonistas de receptor de uroquinasa; vaporeotida; variolina B; sistema de vector, terapia genética de eritrocitos; velaresol; veramina; verdinas; verteporfina; vinorelbina; vinxaltina; vitaxina; vorozol; zanoterono; zeniplatino; zilascorb; y estimalámero de zinostatina.

30 Además, otros agentes anticáncer que se pueden usar en combinación con un compuesto de la invención incluyen agentes de alquilación, antimetabolitos, productos naturales, u hormonas, por ejemplo, mostazas de nitrógeno (por ejemplo, mecloroetamina, ciclofosfamida, clorambucilo, etc.), sulfonatos de alquilo (por ejemplo, busulfán), nitrosoureas (por ejemplo, carmustina, lomustina, etc.), o triazenos (decarbазina, etc.). Los ejemplos de antimetabolitos incluyen, pero no se limitan a, análogo de ácido fólico (por ejemplo, metotrexato), o análogos de 35 pirimidina (por ejemplo, Citarabina), análogos de purina (por ejemplo, mercaptopurina, tioguanina, pentostatina).

Los ejemplos de productos naturales útiles en combinación con un compuesto de la invención incluyen, pero no se limitan a, alcaloides de la vinca (por ejemplo, vinblastina, vincristina), epipodofilotoxinas (por ejemplo, etopósido), 40 antibióticos (por ejemplo, daunorrubicina, doxorrubicina, bleomicina), enzimas (por ejemplo, L-asparaginasa), o modificadores de la respuesta biológica (por ejemplo, interferón alfa).

Los ejemplos de agentes de alquilación que se pueden usar en combinación con un compuesto de la invención incluyen, pero no se limitan a, mostazas de nitrógeno (por ejemplo, mecloroetamina, ciclofosfamida, clorambucilo, 45 melfalán, etc.), etilenimina y metilmelaminas (por ejemplo, hexametilmelamina, tiotepa), sulfonatos de alquilo (por ejemplo, busulfán), nitrosoureas (por ejemplo, carmustina, lomustina, semustina, estreptozocina, etc.), o triazenos (decarbазina, etc.). Los ejemplos de antimetabolitos incluyen, pero no se limitan a, análogo de ácido fólico (por ejemplo, metotrexato), o análogos de pirimidina (por ejemplo, fluorouracilo, floxuridina, Citarabina), análogos de purina (por ejemplo, mercaptopurina, tioguanina, pentostatina).

50 Los ejemplos de hormonas y antagonistas útiles en combinación con un compuesto de la invención incluyen, pero no se limitan a, adrenocorticosteroides (por ejemplo, prednisona), progestinas (por ejemplo, caproato de hidroxiprogesterona, acetato de megestrol, acetato de medroxiprogesterona), estrógenos (por ejemplo, dietilestilbestrol, etinil estradiol), antiestrógenos (por ejemplo, tamoxifeno), andrógenos (por ejemplo, propionato de 55 testosterona, fluoximasterona), antiandrógenos (por ejemplo, flutamida), análogo de hormona liberadora de gonadotropina (por ejemplo, leuprolida). Otros agentes que se pueden usar en los métodos y composiciones que se describen en el presente documento para el tratamiento o prevención del cáncer incluyen complejos de coordinación del platino (por ejemplo, cisplatino, carboblatino), antracenediona (por ejemplo, mitoxantrona), urea sustituida (por ejemplo, hidroxiiurea), derivado de metil hidrazina (por ejemplo, procarbазina), supresor adrenocortical (por ejemplo, 60 mitotano, aminoglutetimida).

Los ejemplos de agentes anticáncer que actúan deteniendo las células en las fases G2-M debido a microtúbulos estabilizados y que se pueden usar en combinación con un compuesto inhibidor de BTK de la divulgación incluyen, pero no se limitan a los siguientes fármacos comercializados y fármacos en desarrollo, development Erbulozole (también conocido como R-55104), Dolastatina 10 (también conocido como DLS-10 y NSC-376128), isetionato de 65 Mivobulina (también conocido como CI-980), Vincristina, NSC639829, Discodermolide (también conocido como NVP-XX-A-296), ABT-751 (Abbott, también conocido como E-7010), Altorritinas (tales como Altorritina A y Altorritina

C), Espingistatinas (tales como Espingistatina 1, Espingistatina 2, Espingistatina 3, Espingistatina 4, Espingistatina 5, Espingistatina 6, Espingistatina 7, Espingistatina 8, y Espingistatina 9), clorhidrato de Cemadotina (también conocido como LU-103793 y NSC-D-669356), Epotilonas (tales como Epotilona A, Epotilona B, Epotilona C (también conocida como desoxiepotilona A o dEpoA), Epotilona D (también denominada KOS-862, dEpoE, y desoxiepotilona B), Epotilona E, Epotilona F, N-óxido de Epotilona B, AN-óxido de Epotilona, 16-azapopotilona B, 21-aminoepotilona B (también conocida como BMS-310705), 21-hidroxiopotilona D (también conocida como Desoxiepotilona F y dEpoF), fluoroepotilona), Auristatina PE (también conocida como NSC-654663), Soblidotina (también conocida como TZT-I027), LS-4559-P (Farmacia, también conocido como LS-4577), LS-4S78 (Farmacia, también conocido como LS-477-P), LS-4477 (Farmacia), LS-4559 (Farmacia), RPR-112378 (Aventis), sulfato de Vincristina, DZ-3358 (Daiichi), FR-182877 (Fujisawa, también conocido como WS-9885B), GS-164 (Takeda), GS-198 (Takeda), KAR-2 (Academia Húngara de Ciencias), BSF-223651 (RASf, también conocido como JLX-651 y LU-223651), SAH-49960 (Lilly/Novartis), SDZ-268970 (Lilly/Novartis), AM-97 (AnnadlKyowa Hakko), AM-132 (Armad, AM-D8 (ArmadlKyowa Hakko), IDN-S005 (Indena), Criptoficina 52 (también conocida como LY-3S5703), AC-7739 (Ajinomoto, también conocido como AVE-8063A y CS-39.HCJ), AC-7700 (Ajinomoto, también conocido como AVE-8062, AVE-8062A, CS-39-L-Ser.HCl, y RPR-258062A), Vitilevuamida, Tubulisina A, Canadensol, Centaureidina (también conocida como NSC-106969), T138067 (Tularik, también conocido como T-67, TL-138067 y 11-138067), COBRA-1 (Parker Hughes Institute, también conocido como DDE-261 y WHI-261), H10 (Kansas State University), H16 (Kansas State University), Oncocidina A1 (también conocida como BTO-956 y DIME), DDE313 (Parker Hughes Institute), Fijianolide Eo Lailimalida, SPA-2 (Parker Hughes Institute), SPA-1 (Parker Hughes Institute, también conocido como SPIKET-P), 3-IAABU (Cytoskeleton/Mt. Sinai School of Medicine, también conocido como MF-569), Narcosina (también conocida como NSC-5366), Nascapina, D-24851 (Asta Medica), A-105972 (Abbott), Hemiasterlina, 3-BAABU (Cytoskeleton/Mt. Sinai School of Medicine, también conocido como DMF-191), TMPN (Arizona State University), acetilacetato de Vanadoceno, T-138026 (Tularik), Monsatrol, Inanocina (también conocida como NSC-698666), 3-1AABE (Cytoskeleton/Mt. Sinai School of Medicine), A-204197 (Abbott), T-607 (Tularik, también conocido como T-900607), RPR-115781 (Aventis), Eleuterobinas (tales como Desmetileleuterobina, Desaeileleuterobina, Isoeleuterobina A, y Z-Eleuterobina), Caribaeósido, Caribaeolina, Halicondrina E, D-64131 (Asta Medica), D-68144 (Asta Medica), Diazonamida A, A-293620 (Abbott), NPI-2350 (Nereus), Taccalonolida A, TUB-245 (Aventis), A-259754 (Abbott), Diosostatina, (-)-Fenilahistina (también conocida como NSCL-96F037), D-68838 (Asta Medica), D-68836 (Asta Medica), Mioseverina B, D-43411 (Zentaris, también conocida como D-81862), A-289099 (Abbott), A-318315 (Abbott), HTI-286 (también conocido como SPA-11 0, sal de trifluoroacetato) (Wyeth), D-82317 (Zentaris), D-82318 (Zentaris), SC-12983 (NCI), fosfato sódico de Resverastatina, BPR-OY-007 (National Health Research Institutes), y SSR-250411 (Sanofi).

Cuando el sujeto padece o está en riesgo de padecer un trastorno tromboembólico (por ejemplo, apoplejía), el sujeto se puede tratar con un compuesto de la invención en cualquier combinación con uno u otros agentes antitromboembólicos más. Los ejemplos de agentes antitromboembólicos incluyen, pero no se limitan a, cualquiera de los siguientes: agentes trombolíticos (por ejemplo, alteplasa anistreplasa, estreptoquinasa, uroquinasa, o activador de plasminógeno tisular), heparina, tinzaparina, warfarina, dabigatrán (por ejemplo, etexilato de dabigatrán), inhibidores del factor Xa (por ejemplo, fondaparinux, draparinux, rivaroxabán, DX-9065a, otamixabán, LY517717, o YM150), tidopidina, clopidogrel, CS-747 (prasugrel, LY640315), ximelagatrán, o BIBR 1048.

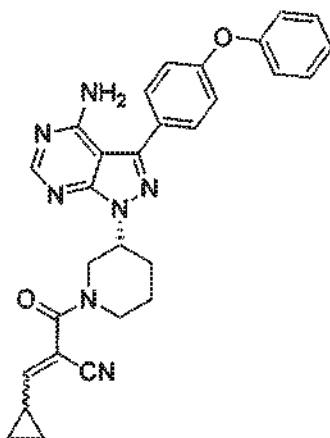
Ejemplos

Las siguientes preparaciones de compuestos de la invención y compuestos intermedios (Referencias) se proporcionan para permitir a los expertos en la materia que entiendan con más claridad y que pongan en práctica la presente divulgación. No se deberían considerar limitantes del alcance de la divulgación, sino simplemente ilustrativos y representativos de la misma. La línea

50 en el carbono del alqueno, en los compuestos que se indican a continuación se muestra que los compuestos se aíslan como una mezcla indefinida de isómeros (E) y (Z).

Ejemplo 1**Síntesis de (R)-2-(3-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo**

5

Etapa 1

10 Una solución de 5-amino-1H-pirazol-4-carbonitrilo (10 g, 92,51 mmol, 1,00 equiv.), en formamida (80 ml) se agitó en atmósfera de nitrógeno a 165 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el sólido se recogió por filtración. La torta de filtro se lavó en primer lugar con 20 ml de agua y a continuación con 20 ml de metanol y se secó para producir 9,5 g (76 %) de 1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina en forma de un sólido de color blanco.

15

Etapa 2

20 Una mezcla de 1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (150 g, 1,11 mol, 1,00 equiv.), y N-yodo-succinimida (375 g, 1,67 mol, 1,58 equiv.), en N,N-dimetilformamida (2,5 l) se agitó a 80 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y a continuación se diluyó con 10 l de agua. El sólido se recogió por filtración, se lavó con 2 x 1 l de sulfito sódico acuoso saturado y se secó al vacío para dar 150 g (52 %) de 3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina en forma de un sólido de color amarillo.

25 Etapa 3

30 A una mezcla agitada de 3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (5,9 g, 22,6 mmol, 1,00 equiv.), (S)-3-hidroxipiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (10 g, 50 mmol, 2,2 equiv.), y trifetilfosfina (11,8 g, 45 mmol, 2,0 equiv.), en tetrahidrofurano (300 ml) a 10 °C se añadió una solución de azodicarboxilato de diisopropilo en tetrahidrofurano (30 ml) gota a gota en 30 min. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 h y a continuación se concentró al vacío. El residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (100/1) para dar 3 g (33 %) de (R)-3-(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo en forma de un sólido de color amarillo.

35 Etapa 4

40 Una mezcla de 3-[4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (1 g, 2,25 mmol, 1,00 equiv.), ácido (4-fenoxifenil)borónico (530 mg, 2,48 mmol, 1,10 equiv.), carbonato sódico (480 mg, 4,53 mmol, 2,01 equiv.), y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (78 mg, 0,07 mmol), en 1,4-dioxano (60 ml) y agua (15 ml) se agitó en atmósfera de nitrógeno a 90 °C durante 24 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y a continuación se concentró al vacío. El residuo se disolvió en 500 ml de diclorometano. La solución resultante se lavó con 200 ml de agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (100/1) para dar 700 mg (64 %) de 3-[4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo en forma de un sólido de color amarillo.

45

Etapa 5

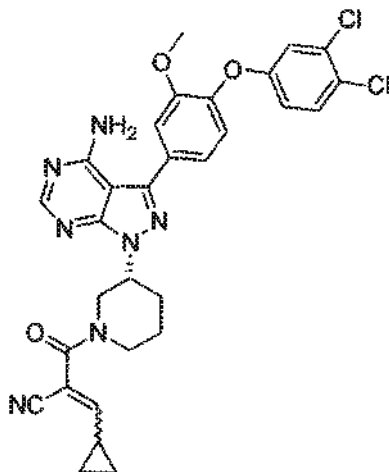
5 Una mezcla de 3-[4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (700 mg, 1,44 mmol, 1,00 equiv.), en diclorometano (100 ml) y ácido trifluoroacético (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío para producir 580 mg de 3-(4-fenoxifenil)-1-(piperidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina en bruto en forma de un aceite de color amarillo.

Etapa 6

10 Una mezcla de 3-(4-fenoxifenil)-1-(piperidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (580 mg, 1,50 mmol, 1,00 equiv.), carbonildiimidazol (365 mg, 2,25 mmol, 1,50 equiv.), y ácido 2-cianoacético (190 mg, 2,24 mmol, 1,49 equiv.), en diclorometano (100 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla de reacción se diluyó con 100 ml de diclorometano y se lavó con 3 x 100 ml de solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (100/1) para dar 380 mg (56 %) de 3-[3-[4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-il]-3-oxopropanonitrilo en forma de un sólido de color blanco.

Etapa 7

20 Una mezcla de 3-[3-[4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-il]-3-oxopropanonitrilo (120 mg, 0,26 mmol, 1,00 equiv.), piperidina (27 mg, 0,28 mmol, 1,07 equiv.), y ciclopropanocarbaldéhidó (28 mg, 0,40 mmol, 1,51 equiv.), en metanol (8 ml) se agitó en un tubo cerrado herméticamente a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla resultante se concentró al vacío y el residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice eluyendo con diclorometano / metanol (100 /1) para dar 85,4 mg (64 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI, ión pos.) m/z: 506 (M + 1). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, ppm) 8,392 (1H, s), 7,676~7,581 (2H, t), 7,445~7,393 (2H, t), 7,202~7,097 (5H, m), 6,601~6,566 (1H, d, J = 10,5), 5,737 (2H, s), 5,010-4,912 (1H, m) 4,691~3,185 (4H, m), 2,464~2,035 (5H, m), 1,275~0,876 (4H, m).

Ejemplo 2**Síntesis de 2-((R)-3-(4-amino-3-(4-(3,4-diclorofenoxi)-3-metoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo**

35

Etapa 1

40 Una mezcla de 3,4-diclorofenol (38 g, 233,13 mmol, 1,00 equiv.), 1-fluoro-2-metoxi-4-nitrobenceno (40 g, 233,75 mmol, 1,00 equiv.), y carbonato potásico (64 g, 463,77 mmol, 1,99 equiv.), en N,N-dimetilformamida (250 ml) se agitó durante una noche a 60 °C. La solución resultante se diluyó con 1000 ml de agua, se extrajo con 3 x 200 ml de acetato de etilo y las fases orgánicas se combinaron. La mezcla resultante se lavó con 3 x 500 ml de solución salina saturada. La mezcla se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío para producir 60 g (82 %) de 1,2-dicloro-4-(2-metoxi-4-nitrofenoxi)benceno en forma de un sólido de color marrón.

45

Etapa 2

Una mezcla de 1,2-dicloro-4-(2-metoxi-4-nitrofenoxi)benceno (60 g, 190,40 mmol, 1,00 equiv.), Fe (53 g, 946,43 mmol, 4,97 equiv.), y cloruro de amonio (10 g, 188,68 mmol, 0,99 equiv.), en tetrahidrofurano / agua (1/2) (600 ml) se agitó durante una noche a 60 °C en una atmósfera inerte de nitrógeno. La mezcla se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró al vacío. La solución resultante se extrajo con 3 x 500 ml de diclorometano y las fases orgánicas se combinaron. La mezcla resultante se lavó con 3 x 500 ml de solución salina saturada. La mezcla se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío para dar 40 g (74 %) de 4-(3,4-diclorofenoxi)-3-metoxianilina en forma de un sólido de color gris claro.

Etapa 3

Una solución de nitrito sódico (14,4 g, 208,70 mmol, 1,98 equiv.), en agua (500 ml) se añadió gota a gota en una solución de 4-(3,4-diclorofenoxi)-3-metoxianilina (30 g, 105,58 mmol, 1,00 equiv.), en ácido sulfúrico (1000 ml) con agitación a 0 °C y la mezcla se agitó durante 30 min a 0 °C. La mezcla anterior se añadió gota a gota a una solución de yoduro potásico (1000 ml, 5 %) en agua con agitación a 50 °C. La reacción se completó inmediatamente. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se extrajo con 3 x 500 ml de acetato de etilo y las fases orgánicas se combinaron. La mezcla resultante se lavó con 3 x 500 ml de bicarbonato sódico acuoso saturado y 3 x 500 ml de solución salina saturada. La mezcla se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío para dar 24 g (en bruto) de 1,2-dicloro-4-(4-yodo-2-metoxifenoxi)benceno en forma de un aceite de color rojo.

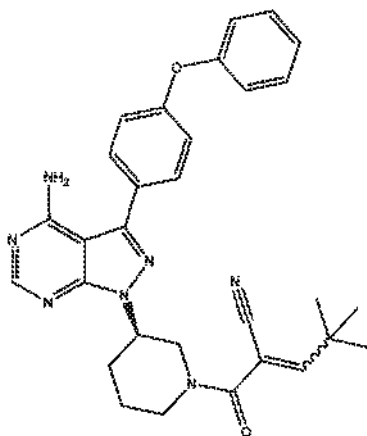
Etapa 4

Una mezcla de 1,2-dicloro-4-(4-yodo-2-metoxifenoxi)benceno (93 g, 235,43 mmol, 1,00 equiv.), en 1,4-dioxano (500 ml), acetato potásico (46 g, 469,39 mmol, 1,99 equiv.), 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (89 g, 350,39 mmol, 1,49 equiv.), y Pd(dppf)Cl₂ (4,65 g) se agitó durante una noche a 90 °C en una atmósfera inerte de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en 500 ml de acetato de etilo y se lavó con ml de agua y solución salina saturada. La mezcla se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo / éter de petróleo (1 / 100) para producir 10 g (11 %) de 2-[4-(3,4-diclorofenoxi)-3-metoxifenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano en forma de un aceite de color amarillo claro.

A continuación, el 2-[4-(3,4-diclorofenoxi)-3-metoxifenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano se incluyó en el compuesto del título siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 1, etapas 4-7 mencionados anteriormente.

Ejemplo 3

Síntesis de (R)-2-(3-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-4,4-dimetilpent-2-enonitrilo

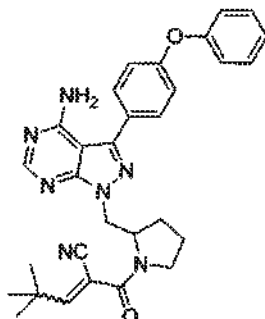


Una mezcla de 3-[3-[4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-il]-3-oxopropanonitrilo (150 mg, 0,33 mmol, 1,00 equiv.), metanol (15 ml), diclorometano (5 ml), piperidina (56 mg, 0,66 mmol, 2 equiv.), y pivalaldehído (142 mg, 1,66 mmol, 5 equiv.), se agitó durante 48 h a 30 °C en un tubo cerrado herméticamente de 25 ml. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con diclorometano / metanol (100 / 1) para dar 45 mg (26 %) de (R)-2-(3-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-4,4-dimetilpent-2-enonitrilo en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI, ión pos.) m/z: 522 (M + 1) RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, ppm) 8,396 (1H, s), 7,684-7,656 (2H, d, J = 8,4), 7,440-7,388 (2H, t), 7,222-7,092 (5H, m), 6,956 (1H, s), 5,613 (2H, s), 5,006-4,909 (1H, m), 4,626-3,290 (4H, m), 2,419-1,732 (4H,

m), 1,275 (9H, s).

Ejemplo 4

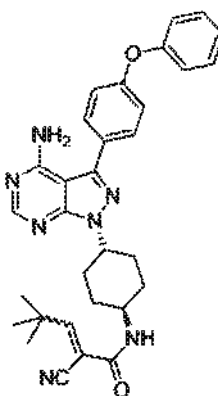
- 5 **Síntesis de 2-(2-((4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidina-1-carbonil)-4,4-dimetilpent-2-enonitrilo**



- 10 Sintetizado como en los Ejemplos 1 y 3 mencionados anteriormente pero usando 2-(hidroximetil)-pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo en lugar de (S)-3-hidroxipiperidina-1-carboxilato de terc-butilo. MS (ESI, ión pos.) m/z: 522 (M + 1).

Ejemplo 5

- 15 **Síntesis de (N-((1r,4r)-4-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)-2-ciano-3-ciclopropilacrilamida**



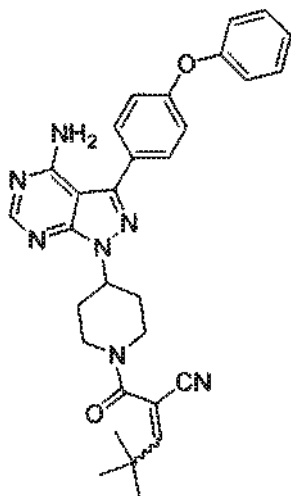
- 20 Sintetizado como se ha descrito en los Ejemplos 1 y 3 mencionados anteriormente excepto por el uso de (1r,4r)-4-hidrociclohexilcarbamato de terc-butilo en lugar de (S)-3-hidroxipiperidina-1-carboxilato de terc-butilo. MS (ESI, ión pos.) m/z: 536 (M + 1).

25

Ejemplo 6

Síntesis de 2-(4-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-4,4-dimetilpent-2-enonitrilo

5



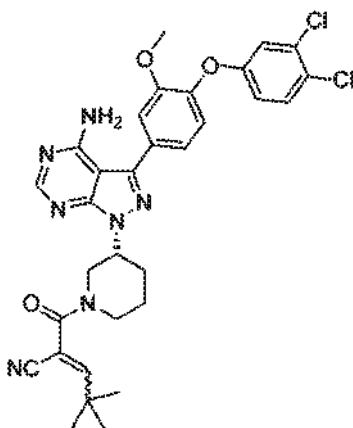
Sintetizado como se ha descrito en los Ejemplos 1 y 3 mencionados anteriormente excepto por el uso de 4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de terc-butilo en lugar de (S)-3-hidroxipiperidina-1-carboxilato de terc-butilo. MS (ESI, ión pos.) m/z: 522 (M + 1).

10

Ejemplo 8

Síntesis de (R)-2-(3-(4-amino-3-(4-(3,4-diclorofenoxi)-3-metoxifenil)-1H-pirazolo-[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-4,4-dimetilpent-2-enonitrilo

15

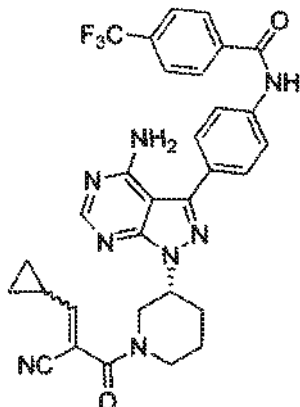


Sintetizado como se ha descrito en los Ejemplos 7 y 3 mencionados anteriormente usando pivalaldehído en lugar de ciclopropanocarbaldehído. MS (ESI, ión pos.) m/z: 620 (M + 1).

20

Ejemplo 9**Síntesis de (R)-N-(4-(4-amino-1-(1-(2-ciano-3-ciclopropilacrililo)piperidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)fenil)-4-(trifluorometil)benzamida**

5

Etapa 1

- 10 Una mezcla de 3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (5,9 g, 22,6 mmol, 1,00 equiv.), (S)-3-hidroxipiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (10 g,50 mmol, 2,2 equiv.), trifenilfosfina (11,8 g, 45 mmol), 2 equiv.), en tetrahidrofurano (300 ml) se agitó a 10 °C. El azodicarboxilato de diisopropilo en tetrahidrofurano (30 ml) se cargó gota a gota en la mezcla lentamente en 30 min. La mezcla resultante se agitó durante 12 h a temperatura ambiente y a continuación se concentró al vacío. El residuo se cargó sobre una columna de gel de sílice y se eluyó con diclorometano/metanol (100/1) para dar 3 g (33 %) de (R)-3-(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo en forma de un sólido de color amarillo. MS (ESI, ión pos.) m/z: 445 (M + 1).
- 15

Etapa 2

- 20 En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 250 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se puso (R)-3-[4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (2 g, 4,50 mmol, 1,00 equiv.), cloruro de 4-borono-bencenaminio (0,934 g), Pd(PPh₃)₄ (0,312 g), etilenglicol dimetil éter (100 ml), carbonato sódico (1,194 g), y agua (20 ml). La solución resultante se agitó durante 12 h a 80 °C en un baño de aceite. La mezcla resultante se concentró al vacío y un residuo se cargó sobre una columna de gel de sílice y se eluyó con diclorometano/metanol (50:1) para dar 1,5 g (81 %) de (R)-3-(4-amino-3-(4-aminofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo en forma de un sólido de color marrón. MS (ESI, ión pos.) m/z: 410 (M + 1).
- 25

30 Etapa 3

- En un matraz de fondo redondo de 250 ml, se puso (R)-3-[4-amino-3-(4-aminofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (1,0 g, 2,44 mmol, 1,00 equiv.), HATU (0,746 g), ácido 4-(trifluorometil)benzoico (374 mg, 1,97 mmol, 0,81 equiv.), trietilamina (500 mg, 4,94 mmol, 2,02 equiv.), y N,N-dimetilformamida (50 ml). La solución resultante se agitó durante 5 h a 25 °C. La mezcla resultante se inactivó con agua. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo y se lavó con cloruro sódico (sat). Las fases orgánicas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío y represivo se cargó sobre una columna de gel de sílice y se eluyó con diclorometano/metanol (50:1) para dar 1,15 g (81 %) de 3-[4-amino-3-(4-[[4-(trifluorometil)benzeno]amido]fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo en forma de un sólido de color marrón. MS (ESI, ión pos.) m/z: 582 (M + 1).
- 35
- 40

Etapa 4

- 45 En un matraz de fondo redondo de 250 ml, se puso (R)-3-[4-amino-3-(4-[[4-(trifluorometil)benzeno]amido]fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (1,1 g, 1,89 mmol), 1,00 equiv.), y diclorometano (100 ml). Esto fue seguido por de la adición de CF₃COOH (20 ml) gota a gota con agitación a 25 °C durante 10 min. La solución resultante se agitó durante 3 h a 25 °C. La mezcla resultante se concentró al vacío para dar 0,829 g (91 %) de (R)-N-[4-[4-amino-1-(piperidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]fenil]-4-(trifluorometil)benzamida en forma de un aceite de color marrón. MS (ESI, ión pos.) m/z: 382 (M + 1).
- 50

Etapa 5

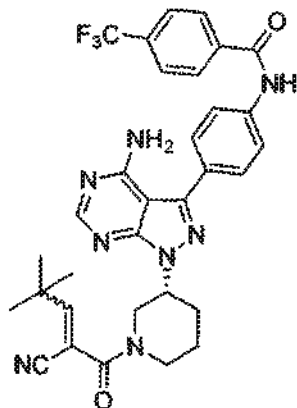
En un matraz de fondo redondo de 250 ml, se puso (R)-N-[4-[4-amino-1-(piperidin-4-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]fenil]-4-(trifluorometil)benzamida (828 mg, 1,72 mmol, 1,00 equiv.), ácido 2-cianoacético (220 mg, 2,59 mmol, 1,50 equiv.), CDI (420 mg, 2,59 mmol, 1,51 equiv.), en diclorometano (80 ml). La solución resultante se agitó durante 12 h a 25 °C. La mezcla resultante se lavó con NH₄Cl y se concentró al vacío. El residuo se cargó sobre una columna de gel de sílice y se eluyó con diclorometano/metanol (50:1) para dar 300 mg (32 %) de N-(4-[4-amino-1-(2-cianoacetil)piperidin-4-il]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]fenil)-4-(trifluorometil)benzamida en forma de un sólido de color amarillo. MS (ESI, ión pos.) m/z: 549 (M + 1).

Etapa 6

En un matraz de fondo redondo de 10 ml, se puso (R)-N-(4-[4-amino-1-[1-(2-cianoacetil)piperidin-3-il]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]fenil)-4-(trifluorometil)-benzamida (65 mg, 0,12 mmol, 1,00 equiv.), ciclopropanocarbaldehído (16,6 mg, 0,24 mmol, 2,00 equiv.), piperidina (10 mg, 0,12 mmol, 0,99 equiv.), metanol (5 ml). La solución resultante se agitó durante 12 h a 25 °C. La mezcla resultante se concentró al vacío y el residuo se cargó sobre una columna de gel de sílice y se eluyó con diclorometano/ metanol (50:1) para dar 43 mg (60 %) de (R)-N-[4-(4-amino-1-[1-[2-ciano-2-(ciclopropilmetiliden)acetil]piperidin-3-il]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]fenil)-4-(trifluorometil)benzamida en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI, ión pos.) m/z: 601 (M + 1), RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, ppm), 8,6 (1H, s), 8,348 (1Hs), 8,065~8,038 (2H, d, J = 8,1), 7,880~7,852 (1H, d, J = 8,4), 7,788~7,659 (4H, m), 6,532~6,496 (1H, d J = 10,8), 5,949 (2H, s), 4,976~4,907 (1H, m), 4,638~3,218 (4H, m), 2,436~1,818 (5H, m), 1,221~1,198 (2H, m), 0,89~0,772 (2H, m).

Ejemplo 10

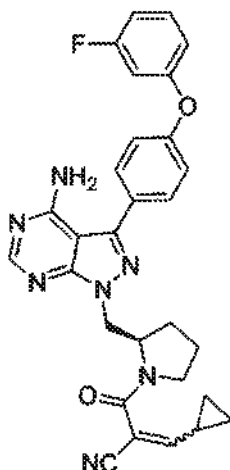
Preparación de (R)-N-(4-(4-amino-1-(1-(2-ciano-4,4-dimetilpent-2-enoil)piperidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]fenil)-4-(trifluorometil)benzamida



En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se puso N-(4-[4-amino-1-[1-(2-cianoacetil)-piperidin-3-il]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]fenil)-4-(trifluorometil)benzamida (130 mg, 0,24 mmol, 1,00 equiv.), 2,2-dimetilpropanal (2 ml), piperidina (1 ml), and metanol (30 ml). La solución resultante se agitó durante 24 h a 30 °C en un baño de aceite. La mezcla resultante se concentró al vacío y el residuo se cargó sobre una columna de gel de sílice y se eluyó con diclorometano/metanol (50/1 para dar 40 mg (27 %) de N-[4-(4-amino-1-[1-[2-ciano-2-(2,2-dimetilpropiliden)acetil]piperidin-3-il]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]fenil)-4-(trifluorometil)benzamida en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI, ión pos.) m/z: 617 (M + 1), RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, ppm), 8,364 (1H, s), 8,212 (1H, s), 8,086~8,059 (2H, t), 7,929~7,901 (2H, d, J = 8,4), 7,827~7,800 (2H, d, J = 8,1), 7,742~7,715 (2H, d, J = 8,1), 6,963 (1H, s), 6,3 (2H, s), 5,031~4,934 (1H, m), 4,8~3,05 (4H, m), 2,738~2,067 (5H, m), 1,274 (9H, s).

Ejemplo 11**Síntesis de (R)-2-(2-((4-amino-3-(4-(3-fluorofenoxi)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo**

5

Etapa 1

- 10 En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 100 ml purgado y mantenido en una atmósfera inerte de nitrógeno, se puso (2R)-2-([4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]metil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (300 mg, 0,68 mmol, 1,00 equiv.), preparado como se ha descrito en el Ejemplo 1 excepto en la reacción de Mitsunobu usando de (R)-2-(hidroximetil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo en lugar de (S)-3-hidroxipiperidina-1-carboxilato de terc-butilo, 2-[4-(3-fluorofenoxi)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (254 mg, 0,81 mmol, 1,20 equiv.), tetraquis(trifenilfosfano)paladio (47 mg, 0,04 mmol, 0,06 equiv.), etilenglicol dimetil éter (50 ml), carbonato sódico (180 mg, 1,70 mmol, 2,50 equiv.), y agua (10 ml). La solución resultante se agitó durante 12 h a 80 °C en un baño de aceite. La mezcla resultante se concentró al vacío y se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron y se concentraron al vacío. El residuo se cargó sobre una columna de gel de sílice y se eluyó con diclorometano/metanol (50/1) para dar 0,27 g (79 %) de (2R)-2-([4-amino-3-[4-(3-fluorofenoxi)fenil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]metil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo en forma de un sólido de color marrón.

Etapa 2

- 25 En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se puso una solución de (2R)-2-([4-amino-3-[4-(3-fluorofenoxi)fenil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]metil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (270 mg, 0,54 mmol, 1,00 equiv.), en diclorometano (50 ml). Esto fue seguido de la adición de ácido trifluoroacético (10 ml) gota a gota con agitación durante 10 min. La solución resultante se agitó durante 3 h a 25 °C. La mezcla resultante se concentró al vacío para dar 0,216 g (en bruto) de 3-[4-(3-fluorofenoxi)fenil]-1-[(2R)-pirrolidin-2-ilmetil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina en forma de un aceite de color marrón.

30

Etapa 3

- 35 En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se puso 3-[4-(3-fluorofenoxi)fenil]-1-[(2R)-pirrolidin-2-ilmetil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (216 mg, 0,53 mmol, 1,00 equiv.), ácido 2-cianoacético (36,8 mg, 0,43 mmol, 0,80 equiv.), HATU (166 mg, 0,44 mmol, 0,80 equiv.), trietilamina (109 mg, 1,08 mmol, 2,00 equiv.), N,N-dimetilformamida, (50 ml). La solución resultante se agitó durante 3 h a 25 °C. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo y las fases orgánicas se combinaron y se concentraron al vacío. El residuo se cargó sobre una columna de gel de sílice y se eluyó con diclorometano/metanol (50/1) para dar 150 mg (60 %) de 3-[(2R)-2-([4-amino-3-[4-(3-fluorofenoxi)fenil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]metil)pirrolidin-1-il]-3-oxopropanonitrilo en forma de un sólido de color amarillo.

40

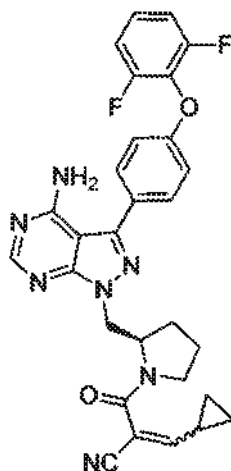
Etapa 4

- 45 En un matraz de fondo redondo de 10 ml, se puso 3-[(2R)-2-([4-amino-3-[4-(3-fluorofenoxi)fenil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]metil)pirrolidin-1-il]-3-oxopropanonitrilo (150 mg, 0,32 mmol, 1,00 equiv.), piperidina (27 mg, 0,32 mmol, 1,00 equiv.), ciclopropanocarbaldéido (44,5 mg, 0,63 mmol, 2,00 equiv.), metanol (5 ml). La solución resultante se agitó durante 12 h a 25 °C y a continuación se concentró al vacío. El residuo se cargó sobre una columna de gel de sílice y se eluyó con diclorometano/metanol (50/1) para dar 48,5 mg (29 %) del compuesto del

título en forma de un sólido de color blanquecino. LC-MS: (ES, *m/z*): MS (ESI, ión pos.) *m/z*: 524 (M + 1). RMN H: (CDCl₃, *ppm*): RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD, *ppm*), 8,253 (1H, s), 7,686~7,749 (2H, t), 7,363~7,440 (1H, t), 7,185~7,232 (2H, t), 6,833~6,941 (3H, m), 6,450~6,600 (1H, d), 4,301~4,555 (3H, m), 3,604~3,638 (2H, m), 1,868~2,005 (5H, m), 1,200~1,294 (3H, m), 0,798~0,810 (2H, m).

5 Ejemplo 12

Síntesis de (R)-2-(2-((4-amino-3-(4-(2,6-difluorofenoxi)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo



10

Etapa 1

15 En un matraz de fondo redondo de 2 bocas, de 1 l, purgado y mantenido en una atmósfera inerte de nitrógeno, se puso 3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (10 g, 38,31 mmol, 1,00 equiv.), (2R)-2-(hidroximetil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (15,4 g, 76,52 mmol, 2,00 equiv.), PPh₃ (20,1 g, 76,63 mmol, 2,00 equiv.), y N,N-dimetilformamida (400 ml). Se añadió DIAD (15,5 g, 76,65 mmol, 2,00 equiv.), gota a gota durante 30 min. La solución resultante se agitó durante 12 h a 25 °C y a continuación se diluyó con 1 l de agua. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo y las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con solución salina saturada. La mezcla se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío y el residuo se puso sobre una columna de gel de sílice y se eluyó con cloroformo/metanol (100/1) para dar 1,2 g (6 %) de (2R)-2-([4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]metil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo en forma de un sólido de color blanquecino.

20

Etapa 2

25 En un matraz de fondo redondo de 4 bocas de 500 ml, se puso una solución de hidruro sódico (4,05 g, 168,75 mmol, 1,70 equiv.), en N,N-dimetilformamida (200 ml). Una solución de 1-fluoro-4-nitrobenzoceno (14 g, 99,22 mmol, 1,00 equiv.), en N,N-dimetilformamida (50 ml) se añadió gota a gota con agitación a 0 °C durante 20 min. La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Se añadió Cu₂Cl₂ (9,83 g, 100,31 mmol, 1,01 equiv.), y se añadió una solución de 2,6-difluorofenol (15,5 g, 119,15 mmol, 1,20 equiv.), en N,N-dimetilformamida (50 ml) gota a gota con agitación a 25 °C durante 10 min. La solución resultante se agitó durante 12 h a 100 °C en un baño de aceite, se diluyó con 500 ml de agua y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y solución salina saturada, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se puso sobre una columna de gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo/éter de petróleo (1/8) para dar 20 g (80 %) de 1,3-difluoro-2-(4-nitrofenoxi)benzoceno en forma de un aceite de color marrón.

30

35

Etapa 3

40 En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 500 ml, purgado y mantenido en una atmósfera inerte de nitrógeno, se puso una solución de 1,3-difluoro-2-(4-nitrofenoxi)benzoceno (20 g, 79,62 mmol, 1,00 equiv.), en metanol (200 ml), Níquel Raney (2 g). Se añadió una solución de hidrato de hidrazina (12,67 g) en metanol (50 ml) gota a gota con agitación en 15 min. La solución resultante se agitó durante 12 h a 25 °C, a continuación se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y solución salina saturada, y se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío para dar 16 g (91 %) de 4-(2,6-difluorofenoxi)anilina en forma de un aceite de color negro.

45

Etapa 4

En un matraz de fondo redondo de 4 bocas de 250 ml, se puso 4-(2,6-difluorofenoxi)-anilina (8,84 g, 39,96 mmol, 1,00 equiv.), cloruro de hidrógeno (37 %) (10,14 g, 277,81 mmol, 6,95 equiv.), y agua (20 ml). Se añadió NaNO₂ (3,04 g, 44,06 mmol, 1,10 equiv.), en agua (10 ml) gota a gota con agitación a 0 °C durante 5 min, y la mezcla de reacción se agitó durante 30 mins a 0 °C. La mezcla de reacción se añadió en una solución de NaI (18 g, 120,00 mmol, 3,00 equiv.), en agua (20 ml) a 25 °C en lotes durante 5 min. La solución resultante se agitó durante 2 h a 25 °C y a continuación se extrajo con acetato de etilo y las fases orgánicas se combinaron. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y solución salina saturada, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron al vacío para dar 10,2 g (77 %) de 1,3-difluoro-2-(4-yodofenoxi)benzeno en forma de un aceite de color marrón.

Etapa 5

En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 100 ml purgado y mantenido en una atmósfera inerte de nitrógeno, se puso una solución de 1,3-difluoro-2-(4-yodofenoxi)benzeno (2 g, 6,02 mmol, 1,00 equiv.), en N,N-dimetilformamida (50 ml), 4,4,5,5-tetrametil-2-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (1,68 g, 6,62 mmol, 1,10 equiv.), acetato potásico (1,76 g, 17,93 mmol, 3,0 equiv.), y Pd(OAc)₂ (68 mg, 0,30 mmol, 0,05 equiv.). La solución resultante se agitó durante 12 h a 85 °C en un baño de aceite. A continuación, la mezcla de reacción se inactivó con agua. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo y las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con agua y solución salina saturada. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se cargó sobre una columna de gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo/éter de petróleo (1/8) para dar 1,5 g (75 %) de 2-[4-(2,6-difluorofenoxi)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano en forma de un sólido de color amarillo claro.

Etapa 6

En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 100 ml purgado y mantenido en una atmósfera inerte de nitrógeno, se puso una solución de (2R)-2-([4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]metil)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (300 mg, 0,68 mmol, 1,00 equiv.), en 1,4-dioxano/agua (60/15 ml), 2-[4-(2,6-difluorofenoxi)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (290 mg, 0,87 mmol, 1,3 equiv.), carbonato sódico (180 mg, 1,68 mmol, 2,5 equiv.), y tetraquis(trifenilfosfano)paladio (40 mg, 0,03 mmol, 0,05 equiv.). La solución resultante se agitó durante 12 h a 90 °C en un baño de aceite y a continuación se concentró al vacío. La solución resultante se diluyó con 50 ml de diclorometano, se lavó con agua y solución salina saturada. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se cargó sobre una columna de gel de sílice y se eluyó con diclorometano/metanol (20/1) para dar 280 mg (79 %) de (2R)-2-([4-amino-3-[4-(2,6-difluorofenoxi)fenil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]metil)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo en forma de un sólido de color blanco.

Etapa 7

En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se puso una solución de (2R)-2-([4-amino-3-(4-(2,6-difluorofenoxi)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]metil)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (280 mg, 0,54 mmol, 1,00 equiv.), en diclorometano (10 ml). Se añadió ácido trifluoroacético (2 mg, 0,02 mmol, 0,03 equiv.), gota a gota con agitación a 25 °C. La solución resultante se agitó durante 3 h a 25 °C y a continuación se concentró al vacío. La solución resultante se diluyó con 50 ml de diclorometano, se lavó con acetato de etilo y H₂O y solución salina saturada y se concentró al vacío para dar 200 mg (88 %) de 3-[4-(2,6-difluorofenoxi)fenil]-1-[(2R)-pirrolidin-2-ilmetil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina en forma de un sólido de color blanco.

Etapa 8

En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se puso una solución de 3-[4-(2,6-difluoro-fenoxi)fenil]-1-[(2R)-pirrolidin-2-ilmetil]-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (200 mg, 0,47 mmol, 1,00 equiv.), en diclorometano (10 ml), ácido 2-cianoacético (121 mg, 1,42 mmol, 3,00 equiv.), y 1,3-carbonildiimidazol (230 mg, 1,42 mmol, 3,00 equiv.). La solución resultante se agitó durante 12 h a 25 °C y a continuación se lavó con agua y solución salina saturada. La mezcla se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío. El residuo se cargó sobre una columna de gel de sílice y se eluyó con diclorometano/metanol (50/1) para dar 112 mg (48 %) de 3-[(2R)-2-([4-amino-3-[4-(2,6-difluorofenoxi)fenil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]metil)pirrolidin-1-il]-3-oxopropanonitrilo en forma de un sólido de color blanco.

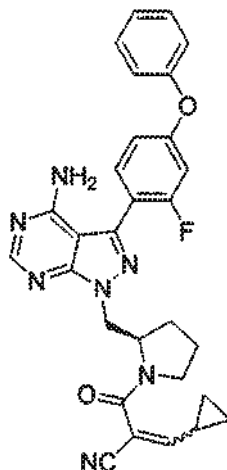
Etapa 9

En un tubo cerrado herméticamente de 10 ml, se puso una solución de 3-[(2R)-2-([4-amino-3-[4-(2,6-difluorofenoxi)fenil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]metil)pirrolidin-1-il]-3-oxopropanonitrilo (100 mg, 0,20 mmol, 1,00 equiv.), en metanol (3 ml), ciclopropanocarbaldéhidó (1 ml), y piperidina (1 ml). La solución resultante se agitó durante 12 h a 25 °C y a continuación se concentró al vacío. La solución resultante se diluyó con 10 ml de diclorometano, se lavó con NH₄Cl acuoso saturado, agua y solución salina saturada. Los extractos orgánicos se

secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron al vacío y el residuo se purificó a través de cromatografía en columna usando diclorometano/metanol (20/1) para dar 26 mg (23 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. LC-MS: (ES, m/z): 542 [M+H]. RMN H: (CDCl₃, ppm): δ 8,38 (s, 1H); δ 7,66 (d, 2H); δ 7,26 (d, 1H); δ 7,11 (d, 4H); δ 6,77 (d, 1H); δ 5,51 (s, 2H); δ 4,81 (m, 1H); δ 4,65 (d, 2H); δ 3,51~δ 3,70 (m, 2H); δ 1,91~δ 2,01 (m, 4H); δ 1,81 (m, 1H); δ 0,83~1,25 (m, 4H).

Ejemplo 13

10 **Síntesis de (R)-2-(2-((4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo**



Etapa 1

15 En un matraz de fondo redondo de 250 ml, se puso una solución de 4-bromo-3-fluorofenol (5 g, 26,18 mmol, 1,00 equiv.), en diclorometano (100 ml), ácido fenilborónico (3,5 g, 28,70 mmol, 1,10 equiv.), Cu(AcO)₂ (5,7 g), trietilamina (5,3 g), y tamices moleculares de 4 Å (15 g). La solución resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Los sólidos se retiraron por filtración. El filtrado se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío. El residuo se cargó sobre una columna de gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo/éter de petróleo (1:100-1:50). Esto dio como resultado 2 g (29 %) de 1-bromo-2-fluoro-4-fenoxibenceno en forma de un aceite incoloro.

Etapa 2

25 En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 100 ml purgado y mantenido en una atmósfera inerte de nitrógeno, se puso una solución de 1-bromo-2-fluoro-4-fenoxibenceno (2 g, 7,49 mmol, 1,00 equiv.), en tetrahidrofurano (20 ml). Se añadió BuLi (1 M) (8 ml) gota a gota con agitación de -70 a -80 °C. La solución resultante se agitó durante 30 min a -70-80 °C en un baño de nitrógeno líquido. Se añadió borato de tris(propan-2-il o) (1,7 g, 9,04 mmol, 1,21 equiv.), gota a gota con agitación de -70 a -80 °C. Se permitió que la solución resultante reaccionara, con agitación, durante un periodo adicional de 2 h mientras que la temperatura se mantenía de -70 a -80 °C. A continuación, la reacción se interrumpió mediante la adición de 100 ml de agua, se extrajo con acetato de etilo y las fases orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se cargó sobre una columna de gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo/éter de petróleo (1:20) para dar 1,6 g (92 %) de ácido (2-fluoro-4-fenoxifenil)-borónico en forma de un sólido de color blanco.

Etapa 3

40 En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 100 ml purgado y mantenido en una atmósfera inerte de nitrógeno, se puso (2R)-2-[[4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]metil]pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (380 mg, 0,86 mmol, 1,00 equiv.), ácido (2-fluoro-4-fenoxifenil)borónico (240 mg, 1,03 mmol, 1,20 equiv.), tetraquis-(trifenilfosfano)paladio (60 mg, 0,05 mmol, 0,06 equiv.), dioxano (50 ml), carbonato sódico (228 mg, 2,15 mmol, 2,50 equiv.), y agua (10 ml). La solución resultante se agitó durante 12 h a 80 °C en un baño de aceite. La mezcla resultante se concentró al vacío y la solución resultante se extrajo con diclorometano y las fases orgánicas se combinaron, se secaron y se concentraron al vacío. El residuo se cargó sobre una columna de gel de sílice y se eluyó con diclorometano /metanol (50/1) para dar 0,347 g (80 %) de (2R)-2-[[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]metil]pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo en forma de un sólido de color marrón.

Etapa 4

5 En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se puso una solución de (2R)-2-[[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]metil]pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (347 mg, 0,69 mmol, 1,00 equiv.), en diclorometano (50 ml). Se añadió ácido trifluoroacético (10 ml) gota a gota con agitación durante 10 min y la solución resultante se agitó durante 3 h a 25 °C. La mezcla resultante se concentró al vacío para dar 0,278 g (en bruto) de 3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1-[(2R)-pirrolidin-2-ilmetil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina en forma de un aceite de color marrón.

10 Etapa 5

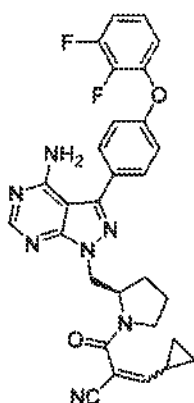
15 En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se puso 3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1-[(2R)-pirrolidin-2-ilmetil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (278 mg, 0,69 mmol, 1,00 equiv.), ácido 2-cianoacético (36,8 mg, 0,43 mmol, 0,80 equiv.), HATU (210 mg, 0,55 mmol, 0,80 equiv.), trietilamina (109 mg, 1,08 mmol, 2,00 equiv.), y N,N-dimetilformamida (50 ml). La solución resultante se agitó durante 3 h a 25 °C, a continuación se diluyó con 200 ml de agua y se extrajo con acetato de etilo y las fases orgánicas se combinaron, se secaron y se concentraron al vacío. El residuo se cargó sobre una columna de gel de sílice y se eluyó con diclorometano / metanol (50/1) para dar 200 mg (62 %) de 3-[(2R)-2-[[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]metil]pirrolidin-1-il]-3-oxopropanonitrilo en forma de un sólido de color amarillo.

20 Etapa 6

25 En un matraz de fondo redondo de 10 ml, se puso 3-[(2R)-2-[[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]metil]pirrolidin-1-il]-3-oxopropanonitrilo (100 mg, 0,21 mmol, 1,00 equiv.), piperidina (18 mg, 0,21 mmol, 1,00 equiv.), ciclopropanocarbaldehído (30 mg, 0,43 mmol, 2,00 equiv.), y metanol (5 ml). La solución resultante se agitó durante 12 h a 25 °C y a continuación se concentró al vacío. El residuo se cargó sobre una columna de gel de sílice y se eluyó con diclorometano/metanol (50 / 1) para dar 38 mg (33 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino. LC-MS; (ES, *m/z*):MS (ESI, ión pos.) *m/z*: 524 (M + 1). RMN H (CDCl₃, *ppm*): RMN ¹H (300 MHz, CD₃Cl, *ppm*), 8,263 (1H, s), 7,444~7,918 (3H, t), 7,512~7,284 (5H, t), 6,894~6,981 (2H, m), 6,445~6,610 (1H, d), 4,574~4,878 (3H, m), 3,604~3,619 (2H, m), 1,945~1,988 (5H, m), 1,25~1,306 (3H, m), 0,736~0,834 (2H, m).

Ejemplo 14

35 **Síntesis de (R)-2-(2-((4-amino-3-(4-(2,3-difluorofenoxi)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo**

40 Etapa 1

45 En un matraz de fondo redondo de 500 ml, se puso una solución de ácido (2,3-difluorofenil)-borónico (30 g, 189,98 mmol, 1,00 equiv.), en diclorometano (250 ml). H₂O₂ (30 ml) se añadió gota a gota con agitación. La solución resultante se agitó durante 2 h a 25 °C. La mezcla resultante se lavó con agua y solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío para dar 23 g (93 %) de 2,3-difluorofenol en forma de un aceite de color marrón.

Etapa 2

50 En un matraz de fondo redondo de 4 bocas de 500 ml purgado y mantenido en una atmósfera inerte de nitrógeno, se puso una solución de hidruro sódico (6,8 g, 170,00 mmol, 1,70 equiv, 60 %) en N,N-dimetilformamida (200 ml). Una

solución de 1-fluoro-4-nitrobenzoceno (14,1 g, 99,93 mmol, 1,00 equiv.), en N,N-dimetilformamida (50 ml) se añadió gota a gota con agitación a 0 °C en 15 min. La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Se añadió CuCl (10 g, 101,01 mmol, 1,00 equiv.), y una solución de 2,3-difluorofenol (15,6 g, 119,91 mmol), 1,20 equiv.), en N,N-dimetilformamida (50 ml) se añadió gota a gota con agitación. Se permitió que la solución resultante reaccionara, con agitación, durante un periodo adicional de 12 h a la vez que la temperatura se mantenía a 100 °C en un baño de aceite. La solución resultante se extrajo con éter y las fases orgánicas se combinaron. Las fases orgánicas se lavaron con agua y solución salina saturada, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se cargó sobre una columna de gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo/éter de petróleo (1:8) para dar 21,2 g (84 %) de 1,2-difluoro-3-(4-nitrofenoxi)benzoceno en forma de un sólido de color marrón.

Etapa 3

En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 500 ml purgado y mantenido en una atmósfera inerte de nitrógeno, se puso una solución de 1,2-difluoro-3-(4-nitrofenoxi)benzoceno (21,2 g, 84,40 mmol, 1,00 equiv.), en metanol (200 ml), y Níquel Raney (2 g). Se añadió una solución de hidrato de hidrazina (12,67 g, 3,00 equiv.), en metanol (50 ml) gota a gota con agitación en 15 min. La solución resultante se agitó durante 12 h a 25 °C. Los sólidos se retiraron por filtración y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se diluyó con 200 ml de acetato de etilo y se lavó con agua y solución salina saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío para dar 16,3 g (87 %) de 4-(2,3-difluorofenoxi)anilina en forma de un aceite de color negro.

Etapa 4

En un matraz de fondo redondo de 4 bocas de 250 ml, se puso 4-(2,3-difluorofenoxi)-anilina (8,84 g, 39,96 mmol, 1,00 equiv.), cloruro de hidrógeno (10,14 g, 100,01 mmol, 2,50 equiv.), y agua (20 ml). Una solución de NaNO₂ (3,04 g, 44,06 mmol, 1,10 equiv.), en agua (10 ml) se añadió gota a gota con agitación en porciones a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante un periodo adicional de media hora. A esto se le añadió urea (1 g, 16,65 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 20 min y se vertió en la solución de NaI (18 g, 120,00 mmol, 3,00 equiv.), en agua (20 ml) a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y a continuación se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron al vacío para dar 10,5 g (79 %) de 1,2-difluoro-3-(4-yodofenoxi)benzoceno en forma de un aceite de color marrón.

Etapa 5

En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 100 ml purgado y mantenido en una atmósfera inerte de nitrógeno, se puso una solución de 1,2-difluoro-3-(4-yodofenoxi)benzoceno (2 g, 6,02 mmol, 1,00 equiv.), en N,N-dimetilformamida (50 ml), 4,4,5,5-tetrametil-2-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (1,68 g, 6,62 mmol, 1,10 equiv.), acetato potásico (68 mg, 0,69 mmol, 0,05 equiv.), y Pd(OAc)₂ (1,76 g, 7,84 mmol, 3,00 equiv.). La solución resultante se agitó durante 12 h a 85 °C en un baño de aceite. La reacción a continuación se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo y las fases orgánicas se combinaron. Los extractos orgánicos se lavaron con agua y solución salina saturada, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se cargó sobre una columna de gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo/éter de petróleo (1/8) para dar 1,5 g (75 %) de 2-[4-(2,3-difluorofenoxi)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano en forma de un sólido de color amarillo claro.

Etapa 6

En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 100 ml purgado y mantenido en una atmósfera inerte de nitrógeno, se puso (2R)-2-([4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]metil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (300 mg, 0,68 mmol, 1,00 equiv.), una solución de 2-[4-(2,3-difluorofenoxi)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (290 mg, 0,87 mmol, 1,10 equiv.), en dioxano (9 ml), tetraquis(trifenilfosfano)-paladio (40 mg, 0,03 mmol, 0,05 equiv.), y una solución de carbonato sódico (179 mg, 1,67 mmol, 2,50 equiv.), en agua (3 ml). La solución resultante se agitó durante 12 h a 100 °C en un baño de aceite. La mezcla resultante se concentró al vacío, y la solución se diluyó con acetato de etilo. La mezcla resultante se lavó con agua y solución salina saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío. El residuo se cargó sobre una columna de gel de sílice y se eluyó con diclorometano/metanol (20/1) para dar 250 mg (71 %) de (2R)-2-([4-amino-3-[4-(2,3-difluorofenoxi)fenil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]metil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo en forma de un sólido de color blanco.

Etapa 7

En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se puso una solución de (2R)-2-([4-amino-3-[4-(2,3-difluorofenoxi)fenil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]metil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (350 mg, 0,67 mmol, 1,00 equiv.), en diclorometano (10 ml). Se añadió ácido trifluoroacético (2 ml) gota a gota con agitación y la solución resultante se agitó durante 3 h a 25 °C. La mezcla resultante se concentró al vacío para dar 200 mg (46 %) de sal del ácido 3-[4-(2,3-difluorofenoxi)fenil]-1-[(2R)-pirrolidin-2-ilmetil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina bis(trifluoroacético) en forma de un sólido de color marrón.

Etapa 8

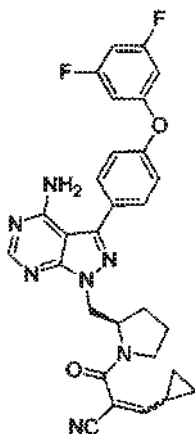
En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se puso una solución de sal del ácido 3-[4-(2,3-difluorofenoxi)fenil]-1-[(2R)-pirrolidin-2-ilmetil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina bis(trifluoroacético) (200 mg, 0,31 mmol, 1,00 equiv.), en diclorometano (10 ml), CDI (324 mg, 2,00 mmol, 6,50 equiv.), y ácido 2-cianoacético (170 mg, 2,00 mmol, 6,50 equiv.). La solución resultante se agitó durante 12 h a 25 °C y la mezcla resultante se lavó con agua y solución salina saturada. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se cargó sobre una columna de gel de sílice y se eluyó con diclorometano/metanol (20/1) para dar 109 mg (72 %) de 3-[(2R)-2-([4-amino-3-[4-(2,3-difluorofenoxi)fenil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]metil)pirrolidin-1-il]-3-oxopropanonitrilo en forma de un sólido de color blanco.

Etapa 9

En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se puso una solución de 3-[(2R)-2-([4-amino-3-[4-(2,3-difluorofenoxi)fenil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]metil)pirrolidin-1-il]-3-oxopropanonitrilo (109 mg, 0,22 mmol, 1,00 equiv.), en metanol (10 ml), ciclopropanocarbaldehído (1 ml), and piperidina (1 ml). La solución resultante se agitó durante 12 h a 25 °C y a continuación se concentró al vacío. La solución resultante se diluyó con acetato de etilo y la mezcla resultante se lavó con agua y solución salina saturada. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se cargó sobre una columna de gel de sílice y se eluyó con diclorometano/metanol (20/1) para dar 32 mg (25 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. LC-MS: (ES, *m/z*): 542 [M + H]⁺. RMN ¹H: (300 MHz, CDCl₃, *ppm*): δ 8,38 (s, 1H), 7,74 (d, 2H), 7,18 (d, 2H), 7,08 (m, 2H), 6,92 (m, 1H), 6,81 (d, 1H), 5,54 (s, 2H), 4,82 (m, 1H), 4,68 (m, 2H), 3,65 (m, 1H), 3,51 (m, 1H), 2,02 (m, 3H), 1,20 (m, 3H), 0,88 (m, 3H).

Ejemplo 15

Síntesis de (R)-2-(2-((4-amino-3-(4-(3,5-difluorofenoxi)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]metil)pirrolidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo



30

Etapa 1

En un matraz de fondo redondo de 250 ml, se puso una solución de 4-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (5 g, 22,72 mmol, 1,00 equiv.), en diclorometano (100 ml), ácido (3,5-difluorofenil)borónico (4 g, 25,33 mmol, 1,11 equiv.), Cu(AcO)₂ (5 g), tamices moleculares de 4 Å (15 g), trietilamina (4,6 g). La solución resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Los sólidos se retiraron por filtración. El filtrado se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:100-1:50). Esto dio como resultado 2 g (27 %) de 2-[4-(3,5-difluorofenoxi)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano en forma de un aceite incoloro.

40

Etapa 2

En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 100 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se puso (2R)-2-([4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]metil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (250 mg, 0,56 mmol, 1,00 equiv.), 2-[4-(3,5-difluorofenoxi)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (226 mg, 0,68 mmol, 1,20 equiv.), tetraquis(trifenilfosfano)paladio (39 mg, 0,03 mmol, 0,06 equiv.), dioxano (50 ml), carbonato sódico (149 mg, 1,41 mmol, 2,50 equiv.), y agua (10 ml). La solución resultante se agitó durante 12 h a 80 °C en un baño de aceite y a continuación se concentró al vacío. La solución resultante se extrajo con diclorometano y las fases orgánicas se combinaron, se secaron y se concentraron al vacío. El residuo se cargó sobre una columna de gel de

45

sílice y se eluyó con diclorometano/metanol (50/1) para dar 0,237 g (81 %) de (2R)-2-([4-amino-3-[4-(3,5-difluorofenoxi)fenil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]metil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo en forma de un sólido de color marrón.

5 Etapa 3

En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se puso una solución de (2R)-2-([4-amino-3-[4-(3,5-difluorofenoxi)fenil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]metil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (230 mg, 0,44 mmol, 1,00 equiv.), en diclorometano (50 ml). Esto fue seguido de la adición de ácido trifluoroacético (10 ml) gota a gota con agitación durante 10 min. La solución resultante se agitó durante 3 h a 25 °C. La mezcla resultante se concentró al vacío para dar 0,185 g (en bruto) de 3-[4-(3,5-difluorofenoxi)fenil]-1-[(2R)-pirrolidin-2-ilmetil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina en forma de un aceite de color marrón.

15 Etapa 4

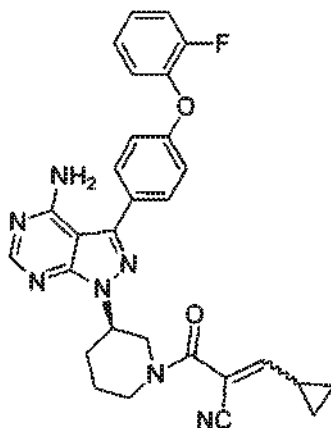
En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se puso 3-[4-(3,5-difluorofenoxi)fenil]-1-[(2R)-pirrolidin-2-ilmetil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (185 mg, 0,44 mmol, 1,00 equiv.), ácido 2-cianoacético (30,7 mg, 0,36 mmol, 0,80 equiv.), HATU (138 mg, 0,36 mmol, 0,80 equiv.), trietilamina (91 mg, 0,90 mmol, 2,00 equiv.), y N,N-dimetilformamida (50 ml). La solución resultante se agitó durante 3 h a 25 °C y a continuación se extrajo con acetato de etilo y las fases orgánicas se combinaron y se concentraron al vacío. El residuo se cargó sobre una columna de gel de sílice y se eluyó con diclorometano/metanol (50/1) para dar 101 mg (47 %) de 3-[(2R)-2-([4-amino-3-[4-(3,5-difluorofenoxi)fenil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]metil)pirrolidin-1-il]-3-oxopropanonitrilo en forma de un sólido de color blanquecino.

25 Etapa 5

En un matraz de fondo redondo de de 10 ml, se puso ciclopropanocarbaldehído (28,7 mg, 0,41 mmol, 2,00 equiv.), piperidina (17,4 mg, 0,20 mmol, 1,00 equiv.), 3-[(2R)-2-([4-amino-3-[4-(3,5-difluorofenoxi)fenil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]metil)pirrolidin-1-il]-3-oxopropanonitrilo (100 mg, 0,20 mmol, 1,00 equiv.), y metanol (5 ml). La solución resultante se agitó durante 12 h a 25 °C y a continuación se concentró al vacío. El residuo se cargó sobre una columna de gel de sílice y se eluyó con diclorometano/metanol (50/1) para dar 53,12 mg (45 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino. LC-MS: (ES, *m/z*):MS (ESI, ión pos.) *m/z*: 541 (M + 1). H RMN: (CDCl₃, *ppm*): RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD, *ppm*), 8,28 3 (1H, s), 7,777-7,806 (2H, t), 7,269-7,298 (2H, t), 6,703-6,754 (3H, t), 6,455-6,600 (1H, d), 4,400-4,878 (3H, m), 3,338-3,618 (2H, m), 1,700-2,188 (4H, m), 1,280-1,305 (4H, m), 0,710-0,912 (2H, m).

Ejemplo 16

40 **Síntesis de (R)-2-(3-(4-amino-3-(4-(2-fluorofenoxi)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo**



45 Etapa 1

En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 100 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se puso una solución de (3R)-3-[4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (300 mg, 0,68 mmol, 1,00 equiv.), en dioxano/H₂O (7/3 = V/V) (30 ml), ácido [4-(2-fluorofenoxi)fenil]borónico (500 mg, 2,16 mmol, 6,99 equiv.), carbonato sódico (200 mg, 1,89 mmol, 0,26 equiv.), y Pd(PPh₃)₄ (500 mg, 0,43 mmol, 3,19 equiv.). La solución resultante se agitó durante una noche a 100 °C en un baño de aceite y a

continuación se concentró al vacío. El residuo se cargó sobre una columna de gel de sílice y se eluyó con diclorometano/metanol (100:1) para dar 0,2 g (59 %) de (3R)-3-[4-amino-3-[4-(2-fluorofenoxi)fenil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo en forma de un sólido de color amarillo claro.

5 Etapa 2

En un matraz de fondo redondo de 100 ml purgado y mantenido en una atmósfera inerte de nitrógeno, se puso una solución de (3R)-3-[4-amino-3-[4-(2-fluorofenoxi)fenil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (200 mg, 0,40 mmol, 1,00 equiv.), en diclorometano (20 ml), y ácido trifluoroacético (10 g, 87,70 mmol, 221,25 equiv.). La solución resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente y a continuación se concentró al vacío. El valor del pH de la solución se ajustó a 8-10 con un 10 % de carbonato sódico acuoso. La solución se extrajo con diclorometano y las fases orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se conc concentraron entró al vacío para dar 0,1 g (62 %) de 3-[4-(2-fluorofenoxi)fenil]-1-((3R)-piperidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina en forma de un sólido de color amarillo claro.

15 Etapa 3

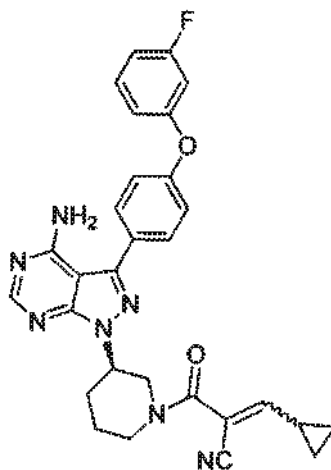
En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se puso una solución de 3-[4-(2-fluorofenoxi)fenil]-1-((3R)-piperidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (100 mg, 0,25 mmol, 1,00 equiv.), en diclorometano (10 ml), 1-((1H-imidazol-1-il)carbonil)-1H-imidazol (60 mg, 0,37 mmol, 1,50 equiv.), y ácido 2-cianoacético (110 mg, 1,29 mmol, 5,23 equiv.). La solución resultante se agitó durante 60 min a temperatura ambiente y a continuación se concentró al vacío. El residuo se cargó sobre una columna de gel de sílice y se eluyó con diclorometano/metanol (100:1) para dar 0,06 g (51 %) de 3-((3R)-3-[4-amino-3-[4-(2-fluorofenoxi)fenil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-il]-3-oxopropanonitrilo en forma de un sólido de color amarillo claro.

25 Etapa 4

En un matraz de fondo redondo de 10 ml, se puso una solución de 3-((3R)-3-[4-amino-3-[4-(2-fluorofenoxi)fenil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-il]-3-oxopropanonitrilo (60 mg, 0,13 mmol, 1,00 equiv.), en metanol (10 ml), ciclopropano-carbaldehído (50 mg, 0,71 mmol, 5,61 equiv.), y piperidina (70 mg, 0,82 mmol, 6,46 equiv.). La solución resultante se agitó durante 30 min a temperatura ambiente y a continuación se concentró al vacío. El residuo se cargó sobre una columna de gel de sílice y se eluyó con diclorometano/metanol (100:1) para dar 0,015 g (23 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino. LC-MS0: (ES, *m/z*): 524 [M+H]⁺. RMN H (CD₃OD, *ppm*) 8,270 (1H, s), 7,711 (2H, d), 7,316~7,242 (4H, m), 7,149 (2H, d), 6,450 (1H, d), 4,872 (1H, s), 4,192 (1H, s), 3,966 (2H, d), 3,556~3,488 (1H, m), 2,392~2,363 (1H, m), 2,253~2,209 (2H, m), 1,951 (1H,s); 1,306~1,181 (3H, m); 0,918-0,793 (2H, m).

Ejemplo 17

40 **Síntesis de (R)-2-(3-(4-amino-3-(4-(3-fluorofenoxi)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo**



45 Etapa 1

En un matraz de fondo redondo de 250 ml, se puso una solución de 4-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (5 g, 22,72 mmol), 1,00 equiv.), en diclorometano (100 ml), ácido (3-fluorofenil)borónico (3,5 g, 25,01 mmol, 1,10 equiv.), Cu(AcO)₂ (5 g), tamices moleculares de 4 Å (15 g), y trietilamina (4,6 g). La solución resultante se agitó durante una

noche a temperatura ambiente. Los sólidos se retiraron por filtración y el filtrado se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío. El residuo se cargó sobre una columna de gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo/éter de petróleo (1:100-1:50) para dar 1,8 g (25 %) de 2-[4-(3-fluorofenoxi)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano en forma de un aceite incoloro.

5

Etapa 2

En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 100 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se puso (3R)-3-[4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (300 mg, 0,68 mmol, 1,00 equiv.), 2-[4-(3-fluorofenoxi)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (255 mg, 0,81 mmol, 1,20 equiv.), carbonato sódico (143 g, 1,35 mol, 1998,01 equiv.), etilenglicol dimetil éter (50 ml), agua (15 ml), y Pd(PPh₃)₄ (40 mg, 0,03 mmol, 0,05 equiv.). La solución resultante se agitó durante una noche a 80 °C y a continuación se concentró al vacío. El residuo se cargó sobre una columna de gel de sílice y se eluyó con diclorometano / metanol (100/1) para dar 260 mg (76 %) de (3R)-3-[4-amino-3-[4-(3-fluorofenoxi)fenil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo en forma de un sólido de color amarillo.

10

15

Etapa 3

En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se puso una solución de (3R)-3-[4-amino-3-[4-(3-fluorofenoxi)fenil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (260 mg, 0,52 mmol, 1,00 equiv.), en diclorometano (50 ml). Se añadió ácido trifluoroacético (10 ml) gota a gota con agitación. La solución resultante se agitó durante 12 h a temperatura ambiente y a continuación se concentró al vacío. El residuo se diluyó con 20 ml de agua. El valor del pH de la solución se ajustó a > 7 con carbonato sódico. La solución resultante se extrajo con diclorometano y las fases orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron al vacío para dar 180 mg (86 %) de 3-[4-(3-fluorofenoxi)fenil]-1-[(3R)-piperidin-3-il]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina en forma de un sólido de color marrón.

20

25

Etapa 4

En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se puso una solución de 3-[4-(3-fluorofenoxi)fenil]-1-[(3R)-piperidin-3-il]-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (180 mg, 0,45 mmol, 1,00 equiv.), en diclorometano (50 ml), ácido 2-cianoacético (56 mg, 0,66 mmol, 1,50 equiv.), y 1-[(1H-imidazol-1-il)carbonil]-1H-imidazol (108 mg, 0,67 mmol, 1,50 equiv.). La solución resultante se agitó durante 24 h a temperatura ambiente y a continuación se diluyó con 100 ml de diclorometano. La mezcla resultante se lavó NH₄Cl, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío. El residuo se cargó sobre una columna de gel de sílice y se eluyó con diclorometano/metanol (100:1) para dar 120 mg (57 %) de 3-[(3R)-3-[4-amino-3-[4-(3-fluorofenoxi)fenil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-il]-3-oxopropanonitrilo en forma de un sólido de color blanco.

30

35

Etapa 5

En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se puso una solución de 3-[(3R)-3-[4-amino-3-[4-(3-fluorofenoxi)fenil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-il]-3-oxopropanonitrilo (120 mg, 0,25 mmol, 1,00 equiv.), en metanol (20 ml), ciclopropanocarbaldehído (54 mg, 0,77 mmol, 3,00 equiv.), piperidina (11 mg, 0,13 mmol, 0,50 equiv.), y diclorometano (5 ml). La solución resultante se agitó durante 12 h a temperatura ambiente y a continuación se concentró al vacío. El residuo se cargó sobre una columna de gel de sílice y se eluyó con diclorometano/metanol (100:1) para dar 36 mg (27 %) de los compuestos del título en forma de un sólido de color blanco. LC-MS: (ES, *m/z*): 524 [M+H]⁺. RMN H: (300 MHz, CDCl₃, *ppm*) 8,396 (1H, s), 7,721~7,674 (2H, m), 7,393~7,316 (1H, m), 7,237~7,191 (2H, m), 6,923~6,786 (3H, m), 6,607~6,570 (1H, d, J = 11,1), 5,795 (2H, s), 5,018~4,919 (1H, m), 4,8~3,1 (4H, m), 2,465~2,269 (5H, m), 1,274 (2H, m), 0,887 (2H, m).

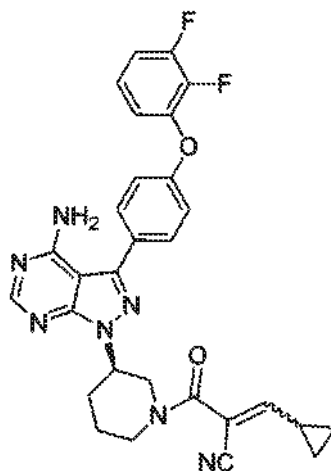
40

45

50

Ejemplo 18**Síntesis de (R)-2-(3-(4-amino-3-(4-(2,3-difluorofenoxi)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo**

5

Etapa 1

- 10 En un matraz de fondo redondo de de 500 ml, se puso una solución de (3S)-3-hidroxipiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (10 g, 49,69 mmol, 1,00 equiv.), en piridina (200 ml). Se añadió cloruro de 4-metilbenceno-1-sulfonilo (28,5 g, 149,49 mmol, 3,0 equiv.), gota a gota con agitación a 0 °C en 30 min. La solución resultante se agitó durante 5 h a 25 °C y a continuación se concentró al vacío. El residuo se diluyó con 200 ml de acetato de etilo. El valor del pH de la solución se ajustó a 3 con cloruro de hidrógeno (1 M) y la mezcla resultante se lavó con bicarbonato sódico y agua. Los extractos orgánicos se lavaron con solución salina saturada, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron al vacío para dar 15 g (85 %) de (3S)-3-[[4-(4-metilbenceno)sulfonil]oxi]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo en forma de un sólido de color amarillo claro.

Etapa 2

- 20 En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 1000 ml, se puso una solución de 3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (6 g, 22,99 mmol, 1,00 equiv.), en N,N-dimetilformamida (500 ml), (3S)-3-[[4-(4-metilbenceno)sulfonil]oxi]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (9,8 g, 27,57 mmol, 1,20 equiv.), y carbonato de cesio (13,3 g, 40,82 mmol, 1,78 equiv.). La solución resultante se agitó durante 12 h a 60 °C en un baño de aceite y a continuación se inactivó mediante la adición de 1500 ml de agua. La solución resultante se extrajo con diclorometano y las fases orgánicas se combinaron. Los extractos orgánicos se lavaron con solución salina saturada, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se cargó sobre una columna de gel de sílice y la elución con acetato de etilo/éter de petróleo (60 %) dio 2,8 g (27 %) de (3R)-3-[4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (e.e. de un 96,5 %) en forma de un sólido de color blanquecino.

Etapa 3

- 35 En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 250 ml purgado y mantenido en una atmósfera inerte de nitrógeno, se puso una solución de (3R)-3-[4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (500 mg, 1,13 mmol, 1,00 equiv.), en 1,4-dioxano/H₂O (100/30 ml), 2-[4-(2,3-difluorofenoxi)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (420 mg, 1,26 mmol, 1,1 equiv.), carbonato sódico (240 mg, 2,26 mmol, 2,0 equiv.), y Pd(PPh₃)₄ (65 mg, 0,06 mmol, 0,05 equiv.). La solución resultante se agitó durante 12 h a 90 °C en un baño de aceite. La mezcla resultante se concentró al vacío y el residuo se diluyó con agua. La solución resultante se extrajo con diclorometano y las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con solución salina saturada y se filtraron. El filtrado se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío. El residuo se cargó sobre una columna de gel de sílice y la elución con diclorometano/metanol (10/1) dio 480 mg (82 %) de (3R)-3-[4-amino-3-[4-(2,3-difluorofenoxi)fenil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo en forma de un sólido de color blanco.

Etapa 4

- 45 En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se puso una solución de (3R)-3-[4-amino-3-[4-(2,3-difluorofenoxi)fenil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (450 mg, 0,86 mmol, 1,00 equiv.), en diclorometano (40 ml) y CF₃COOH (10 ml). La solución resultante se agitó durante 3 h a 25 °C y a continuación se

concentró al vacío. La solución resultante se diluyó con 50 ml de diclorometano y se lavó con bicarbonato sódico acuoso y solución salina saturada. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron al vacío para dar 400 mg (en bruto) de 3-[4-(2,3-difluorofenoxi)fenil]-1-[(3R)-piperidin-3-il]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina en forma de un sólido de color blanco.

5

Etapa 5

En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se puso una solución de 3-[4-(2,3-difluorofenoxi)fenil]-1-[(3R)-piperidin-3-il]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (300 mg, 0,71 mmol, 1,00 equiv.), en diclorometano (30 ml), HATU (400 mg, 1,05 mmol, 1,5 equiv.), trietilamina (220 mg, 2,17 mmol, 3,0 equiv.), y ácido 2-cianoacético (90 mg, 1,06 mmol, 1,5 equiv.). La solución resultante se agitó durante 10 h a 25 °C y a continuación se lavó con agua y solución salina saturada. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron. El residuo se cargó sobre una columna de gel de sílice y la elución con diclorometano/metanol (10/1) dio 240 mg (69 %) de 3-[(3R)-3-[4-amino-3-[4-(2,3-difluorofenoxi)fenil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-il]-3-oxopropanonitrilo en forma de un sólido de color blanco.

10

15

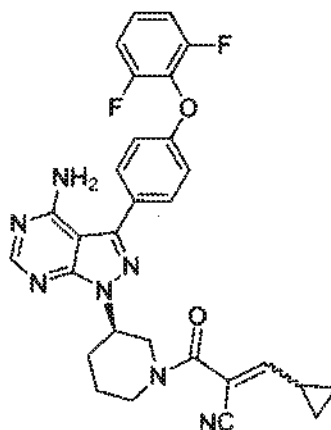
Etapa 6

En un tubo cerrado herméticamente de 10 ml, se puso una solución de 3-[(3R)-3-[4-amino-3-[4-(2,3-difluorofenoxi)fenil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-il]-3-oxopropanonitrilo (150 mg, 0,31 mmol, 1,00 equiv.), en metanol (5 ml), ciclopropanocarbaldehído (64 mg, 0,91 mmol, 3,0 equiv.), y piperidina (78 mg). La solución resultante se agitó durante 12 h a 25 °C y a continuación se concentró al vacío. El residuo se diluyó con 10 ml de diclorometano y la mezcla resultante se lavó con cloruro de amonio acuoso saturado, agua y solución salina saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró. El residuo se cargó sobre una columna de gel de sílice y la elución con diclorometano/metanol (20/1) dio 28,5 mg (17 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. LC-MS: (ES, m/z): 542 [M+H]⁺, RMN H (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 8,54 (s, 1H); 87,68 (d, 2H); δ 7,20 (d, 2H); δ 7,16 (d, 2H); δ 6,95 (m, 1H); δ 6,55 (d, 1H); 85,52 (s, 2H), 86,98 (m, 1H); δ 4,76 (m, 1H); δ 4,34 (m, 1H); δ 3,82 (m, 1H); 53,23 (m, 1H); δ 2,01~δ 2,42 (m,4H); δ 1,88 (m, 1H), δ 0,85~δ 1,21 (m,4H).

25

30 Ejemplo 19

Síntesis de (R)-2-(3-(4-amino-3-(4-(2,6-difluorofenoxi)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo



35

Etapa 1

En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 250 ml purgado y mantenido en una atmósfera inerte de nitrógeno, se puso una solución de (3R)-3-[4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (500 mg, 1,13 mmol, 1,00 equiv.), en 1,4-dioxano/H₂O (100/30 ml), 2-[4-(2,6-difluorofenoxi)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (420 mg, 1,26 mmol, 1,1 equiv.), carbonato sódico (240 mg, 2,26 mmol, 2,0 equiv.), y Pd(PPh₃)₄ (65 mg, 0,06 mmol, 0,05 equiv.). La solución resultante se agitó durante 15 h a 90 °C en un baño de aceite y a continuación se concentró al vacío. El residuo se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano y las fases orgánicas se combinaron. Los extractos orgánicos se lavaron con solución salina saturada, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron. El residuo se cargó sobre una columna de gel de sílice y se eluyó con diclorometano/metanol (10/1) para dar 500 mg (85 %) de (3R)-3-[4-amino-3-[4-(2,6-difluorofenoxi)fenil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo en forma de un sólido de color blanco.

40

45

Etapa 2

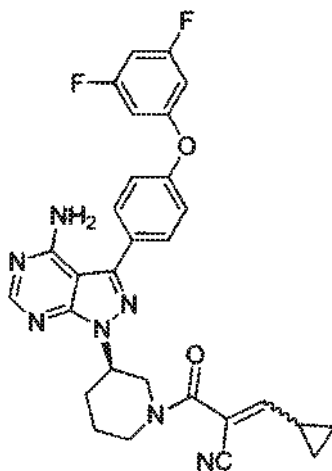
En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se puso una solución de (3R)-3-[4-amino-3-[4-(2,6-difluorofenoxi)fenil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (450 mg, 0,86 mmol, 1,00 equiv.), en diclorometano (40 ml). Se añadió CF₃COOH (10 ml) gota a gota con agitación a 25 °C durante 10 min y la solución resultante se agitó durante 3 h a 25 °C y a continuación se concentró al vacío. La solución resultante se diluyó con diclorometano y se lavó con bicarbonato sódico acuoso y solución salina saturada. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron al vacío para dar 410 mg de 3-[4-(2,6-difluorofenoxi)fenil]-1-[(3R)-piperidin-3-il]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina en forma de un sólido de color blanco.

Etapa 3

En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se puso una solución de 3-[4-(2,6-difluoro-fenoxi)fenil]-1-[(3R)-piperidin-3-il]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (300 mg, 0,71 mmol, 1,00 equiv.), en diclorometano (30 ml), trietilamina (220 mg, 2,17 mmol, 3,0 equiv.), HATU (400 mg, 1,05 mmol, 1,5 equiv.), y ácido 2-cianoacético (90 mg, 1,06 mmol, 1,5 equiv.). La solución resultante se agitó durante 10 h a 25 °C, a continuación se lavó con agua y solución salina saturada. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron. El residuo se cargó sobre una columna de gel de sílice y se eluyó con diclorometano/metanol (10/1) para dar 230 mg (60 %) de 3-[(3R)-3-[4-amino-3-[4-(2,6-difluorofenoxi)fenil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-il]-3-oxopropanonitrilo en forma de un sólido de color blanco.

Etapa 4

En un tubo cerrado herméticamente de 10 ml, se puso una solución de 3-[(3R)-3-[4-amino-3-[4-(2,6-difluorofenoxi)fenil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-il]-3-oxopropanonitrilo (150 mg, 0,31 mmol, 1,00 equiv.), en metanol (5 ml), piperidina (78 mg, 0,92 mmol, 3,0 equiv.), y ciclopropanocarbaldéido (64 mg, 0,91 mmol, 3,0 equiv.). La solución resultante se agitó durante 12 h a 25 °C y a continuación se concentró al vacío. El residuo se diluyó con 10 ml de diclorometano, y la solución se lavó con cloruro de amonio acuoso saturado, agua y solución salina saturada. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron. El residuo se cargó sobre una columna de gel de sílice y se eluyó con diclorometano/metanol (20/1) para dar 36 mg (21 %) de 2-[[[(3R)-3-[4-amino-3-[4-(2,6-difluorofenoxi)fenil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-il]carbonil]-3-ciclopropilprop-2-enonitrilo en forma de un sólido de color blanco. LC-MS: (ES, *m/z*): 542 [M+H]. RMN H: (CDCl₃, ppm): δ 8,27 (s, 1H); δ 7,82 (d, 2H); δ 7,41 (m, 1H); δ 7,21 (d, 2H); δ 7,11 (d, 1H); δ 6,42 (d, 1H); δ 4,94 (m, 1H); δ 4,21 (m, 1H); δ 3,92 (m, 2H); δ 3,55 (m, 1H); δ 2,01~2,29 (m,4H); δ 1,94 (m, 2H); δ 0,83~1,31 (m,4H).

Ejemplo 20**Síntesis de (R)-2-(3-(4-amino-3-(4-(3,5-difluorofenoxi)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo**Etapa 1

En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 100 ml purgado y mantenido en una atmósfera inerte de nitrógeno, se puso (3R)-3-[4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (400 mg, 0,90 mmol, 1,00 equiv.), 2-[4-(3,5-difluorofenoxi)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (360 mg, 1,08 mmol, 1,20 equiv.), carbonato sódico (190 mg, 1,79 mmol, 1,99 equiv.), etilenglicol dimetil éter (50 ml), agua (15 ml), y Pd(PPh₃)₄ (52 mg, 0,04 mmol, 0,05 equiv.). La solución resultante se agitó durante 12 h a 80 °C y a continuación se

concentró al vacío. El residuo se cargó sobre una columna de gel de sílice y se eluyó con diclorometano/metanol (100/1) para dar 340 mg (72 %) de (3R)-3-[4-amino-3-[4-(3,5-difluorofenoxi)fenil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo en forma de un sólido de color amarillo.

5 Etapa 2

En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se puso una solución de (3R)-3-[4-amino-3-[4-(3,5-difluorofenoxi)fenil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (340 mg, 0,65 mmol, 1,00 equiv.), en diclorometano (50 ml), seguido de la adición de ácido trifluoroacético (10 ml) gota a gota con agitación. La solución resultante se agitó durante 12 h a temperatura ambiente y a continuación se concentró al vacío. La solución resultante se diluyó con 20 ml de agua. El valor del pH de la solución se ajustó a > 7 con carbonato sódico y a continuación se extrajo con diclorometano y las fases orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron al vacío para dar 210 mg (76 %) de 3-[4-(3,5-difluorofenoxi)fenil]-1-[(3R)-piperidin-3-il]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina en forma de un sólido de color marrón.

15 Etapa 3

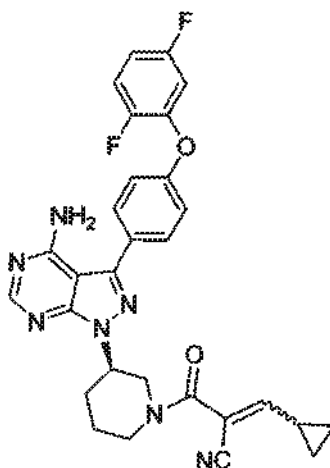
En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se puso una solución de 3-[4-(3,5-difluorofenoxi)fenil]-1-[(3R)-piperidin-3-il]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (210 mg, 0,50 mmol, 1,00 equiv.), en diclorometano, (50 ml), ácido 2-cianoacético (63 mg, 0,74 mmol, 1,50 equiv.), y 1-[(1H-imidazol-1-il)carbonil]-1H-imidazol (120 mg, 0,74 mmol, 1,50 equiv.). La solución resultante se agitó durante 24 h a temperatura ambiente y a continuación se diluyó con diclorometano. La mezcla resultante se lavó con NH₄Cl y se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío. El residuo se cargó sobre una columna de gel de sílice y se eluyó con diclorometano/metanol (100:1) para dar 150 mg (62 %) de 3-[(3R)-3-[4-amino-3-[4-(3,5-difluorofenoxi)fenil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-il]-3-oxopropanonitrilo en forma de un sólido de color blanco.

25 Etapa 4

En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se puso una solución de 3-[(3R)-3-[4-amino-3-[4-(3,5-difluorofenoxi)fenil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-il]-3-oxopropanonitrilo (150 mg, 0,31 mmol, 1,00 equiv.), en metanol (20 ml), ciclopropanocarbaldehído (64 mg, 0,91 mmol, 3,00 equiv.), piperidina (13 mg, 0,15 mmol, 0,50 equiv.), y diclorometano (5 ml). La solución resultante se agitó durante 12 h a temperatura ambiente y a continuación se concentró al vacío. El residuo se cargó sobre una columna de gel de sílice y se eluyó con diclorometano/metanol (100:1) para dar 70 mg (42 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. LC-MS: (ES, m/z): 542 [M+H]⁺. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, ppm) 8,405 (1H, s), 7,762~7,715 (2H, m), 7,282~7,223 (2H, m), 6,656~6,575 (4H, m), 6,696 (2H, s), 5,022~4,924 (1H, m), 4,8~2,9 (4H, m), 2,424~2,301 (2H, m), 2,271~2,259 (3H, d), 1,295~1,228 (2H, t), 0,903~0,892 (2H, d).

40 Ejemplo 21

Síntesis de (R)-2-(3-(4-amino-3-(4-(2,5-difluorofenoxi)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo



45

Etapa 1

En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 500 ml, se puso una solución de hidruro sódico (3,9 g, 162,50 mmol), 1,7 equiv.), en N,N-dimetilformamida (200 ml). Esto fue seguido de la adición de una solución de 1-fluoro-4-nitrobenceno (13,6 g, 96,39 mmol, 1,00 equiv.), en N,N-dimetilformamida (50 ml) gota a gota con agitación a 0 °C durante 20 min. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a 25 °C y a continuación se añadió CuCl (9,6 g, 96,97 mmol, 1,0 equiv.), seguido de la adición de una solución de 2,5-difluorofenol (15,5 g, 119,15 mmol, 1,2 equiv.), en N,N-dimetilformamida (50 ml) gota a gota con agitación a 25 °C durante 10 min. La solución resultante se agitó durante 12 h a 100 °C en un baño de aceite y a continuación se diluyó con agua y se lavó con éter, agua y solución salina saturada. La mezcla de reacción se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró. El residuo se cargó sobre una columna de gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo/éter de petróleo (1/8) para dar 19,5 g (81 %) de 1,4-difluoro-2-(4-nitrofenoxi)benceno en forma de un sólido de color marrón.

Etapa 2

En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 500 ml purgado y mantenido en una atmósfera inerte de nitrógeno, se puso una solución de 1,4-difluoro-2-(4-nitrofenoxi)benceno (19,5 g, 77,63 mmol, 1,00 equiv.), en metanol (200 ml), y Níquel Raney (2 g). Esto fue seguido de la adición de una solución de hidrato de hidrazina (11,66 g) en metanol (50 ml) gota a gota con agitación a 25 °C durante 15 min. La solución resultante se agitó durante 12 h a 25 °C y a continuación se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y solución salina saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío para dar 16 g (93 %) de 4-(2,5-difluorofenoxi)anilina en forma de un aceite de color negro.

Etapa 3

En un matraz de fondo redondo de 4 bocas de 250 ml, se puso 4-(2,5-difluorofenoxi)-anilina (9 g, 40,69 mmol, 1,00 equiv.), cloruro de hidrógeno (37 %) (10,2 g, 100 mmol, 2,5 equiv.), y agua (20 ml). Una solución de NaNO₂ (3,1 g, 44,93 mmol, 1,10 equiv.), en agua (10 ml) se añadió gota a gota con agitación a 0 °C durante 5 min. Después de agitar a 0 °C durante 30 min, la mezcla se añadió en una solución de NaI (18 g, 120,00 mmol, 3,0 equiv.), en agua (20 ml) gota a gota con agitación a 25 °C. La solución resultante se agitó durante 12 h a 25 °C y a continuación se extrajo con acetato de etilo y las fases orgánicas se combinaron. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y solución salina saturada, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron al vacío para dar 10,5 g (78 %) de 1,4-difluoro-2-(4-yodofenoxi)benceno en forma de un aceite de color marrón.

Etapa 4

En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 100 ml purgado y mantenido en una atmósfera inerte de nitrógeno, se puso una solución de 1,4-difluoro-2-(4-yodofenoxi)benceno (2 g, 6,02 mmol, 1,00 equiv.), en N,N-dimetilformamida (50 ml), 4,4,5,5-tetrametil-2-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (1,68 g, 6,62 mmol, 1,10 equiv.), acetato potásico (1,76 g, 17,93 mmol, 3,0 equiv.), y Pd(OAc)₂ (68 mg, 0,30 mmol, 0,05 equiv.). La solución resultante se agitó durante 12 h a 85 °C en un baño de aceite y a continuación se diluyó con agua. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo y las fases orgánicas se combinaron. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y solución salina saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró. El residuo se cargó sobre una columna de gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo/éter de petróleo (1/8) para dar 1,5 g (75 %) de 2-[4-(2,5-difluorofenoxi)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano en forma de un sólido de color amarillo claro.

Etapa 5

En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 250 ml purgado y mantenido en una atmósfera inerte de nitrógeno, se puso una solución de (3R)-3-[4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (500 mg, 1,13 mmol, 1,00 equiv.), en 1,4-dioxano/H₂O (100/30 ml), 2-[4-(2,5-difluorofenoxi)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (420 mg, 1,26 mmol, 1,1 equiv.), carbonato sódico (240 mg, 2,26 mmol, 2,0 equiv.), y Pd(PPh₃)₄ (65 mg, 0,06 mmol, 0,05 equiv.). La solución resultante se agitó durante 12 h a 90 °C en un baño de aceite y a continuación se concentró al vacío. El residuo se diluyó con agua y la solución resultante se extrajo con diclorometano y las fases orgánicas se combinaron. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución salina saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró. El residuo se cargó sobre una columna de gel de sílice y se eluyó con diclorometano/metanol (10/1) para dar 510 mg (87 %) de (3R)-3-[4-amino-3-[4-(2,5-difluorofenoxi)fenil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo en forma de un sólido de color blanco.

Etapa 6

En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se puso una solución de (3R)-3-[4-amino-3-[4-(2,5-difluorofenoxi)fenil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (450 mg, 0,86 mmol, 1,00 equiv.), en diclorometano (40 ml). Esto fue seguido de la adición de CF₃COOH (10 ml) gota a gota con agitación a 25 °C

durante 5 min. La solución resultante se agitó durante 3 h a 25 °C y a continuación se concentró al vacío. El residuo se diluyó con diclorometano y la mezcla resultante se lavó con bicarbonato sódico acuoso y solución salina saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío para dar 400 mg (99 %) de 3-[4-(2,5-difluorofenoxi)fenil]-1-[(3R)-piperidin-3-il]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina en forma de un sólido de color blanco.

5

Etapa 7

En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se puso una solución de 3-[4-(2,5-difluoro-fenoxi)fenil]-1-[(3R)-piperidin-3-il]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (300 mg, 0,71 mmol, 1,00 equiv.), en diclorometano (30 ml), HATU (400 mg, 1,05 mmol, 1,5 equiv.), trietilamina (220 mg, 2,17 mmol, 3,0 equiv.), y ácido 2-cianoacético (90 mg, 1,06 mmol, 1,5 equiv.). La solución resultante se agitó durante 10 h a 25 °C y a continuación se lavó con agua y solución salina saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró. El residuo se cargó sobre una columna de gel de sílice y se eluyó con diclorometano/metanol (10/1) para dar 200 mg (58 %) de 3-[(3R)-3-[4-amino-3-[4-(2,5-difluorofenoxi)fenil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-il]-3-oxopropanonitrilo en forma de un sólido de color blanco.

10

15

Etapa 8

En un tubo cerrado herméticamente de 10 ml, se puso una solución de 3-[(3R)-3-[4-amino-3-[4-(2,5-difluorofenoxi)fenil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-il]-3-oxopropanonitrilo (150 mg, 0,31 mmol, 1,00 equiv.), en metanol (5 ml), piperidina (78 mg, 0,92 mmol, 3,0 equiv.), y ciclopropanocarbaldéhidó (64 mg, 0,91 mmol, 3,0 equiv.). La solución resultante se agitó durante 12 h a 25 °C y a continuación se concentró al vacío. La solución resultante se diluyó con diclorometano y se lavó con cloruro de amonio acuoso saturado, agua y solución salina saturada. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron. El residuo se cargó sobre una columna de gel de sílice y se eluyó con diclorometano/metanol (20/1) para dar 38 mg (23 %) de 2-[[[(3R)-3-[4-amino-3-[4-(2,5-difluorofenoxi)fenil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-il]carbonil]-3-ciclopropilprop-2-enonitrilo en forma de un sólido de color blanco. LC-MS (ES, m/z): 542 [M+H], RMN H (CDCl₃, ppm): δ 8,51 (s, 1H); δ 7,66 (d, 2H); δ 7,12 (m, 3H); δ 6,88 (m, 2H); δ 6,51 (d, 1H); δ 5,57 (s, 2H); δ 4,95 (m, 1H); δ 4,82 (m, 1H); δ 4,23 (m, 1H); δ 3,65 (m, 1H); δ 3,28 (m, 1H); δ 2,3 (m, 2H); δ 2,01 (m, 2H); δ 1,83 (m, 1H); δ 1,20 (m, 2H); δ 0,78 (m, 2H).

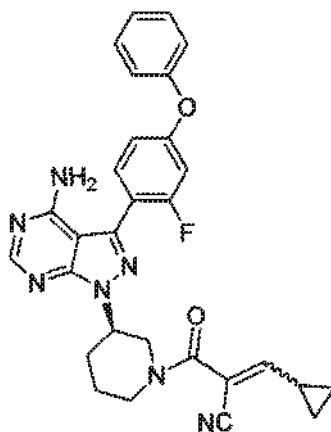
25

30

Ejemplo 22

Síntesis de (R)-2-(3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-(fenoxi)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo

35



Etapa 1

En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 100 ml purgado y mantenido en una atmósfera inerte de nitrógeno, se puso (3R)-3-[4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (400 mg, 0,90 mmol, 1,00 equiv.), ácido (2-fluoro-4-fenoxifenil)borónico (250 mg, 1,08 mmol, 1,20 equiv.), carbonato sódico (190 mg, 1,79 mmol, 1,99 equiv.), metilenglicol dimetil éter (50 ml), agua (15 ml), y Pd(PPh₃)₄ (52 mg, 0,04 mmol, 0,05 equiv.). La solución resultante se agitó durante 12 h a 80 °C y a continuación se concentró al vacío. El residuo se cargó sobre una columna de gel de sílice y se eluyó con diclorometano/metanol (100/1) para dar 320 mg (70 %) de (3R)-3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo en forma de un sólido de color amarillo.

40

45

50

Etapa 2

En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se puso una solución de (3R)-3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (320 mg, 0,63 mmol, 1,00 equiv.), en diclorometano (50 ml). Esto fue seguido de la adición de ácido trifluoroacético (10 ml) gota a gota con agitación. La solución resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente y a continuación se concentró al vacío. El residuo se diluyó con agua y el valor del pH de la solución se ajustó a >7 con carbonato sódico. La solución resultante se extrajo con diclorometano y las fases orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron al vacío para dar 190 mg (74 %) de 3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1-[(3R)-piperidin-3-il]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina en forma de un sólido de color marrón.

Etapa 3

En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se puso una solución de 3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1-[(3R)-piperidin-3-il]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (190 mg, 0,47 mmol, 1,00 equiv.), en diclorometano (50 ml), ácido 2-cianoacético (60 mg, 0,71 mmol, 1,50 equiv.), y 1-[(1H-imidazol-1-il)carbonil]-1H-imidazol (114 mg, 0,70 mmol, 1,50 equiv.). La solución resultante se agitó durante 24 h a temperatura ambiente y a continuación se diluyó con diclorometano. La mezcla resultante se lavó con NH₄Cl y se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío. El residuo se cargó sobre una columna de gel de sílice y se eluyó con diclorometano/metanol (100:1) para dar 100 mg (45 %) de 3-[(3R)-3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-il]-3-oxopropanonitrilo en forma de un sólido de color blanco.

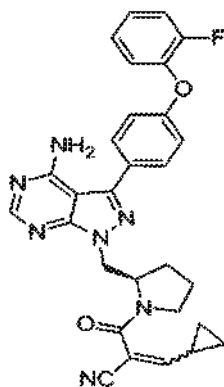
Etapa 4

En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se puso una solución de 3-[(3R)-3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-il]-3-oxopropanonitrilo (100 mg, 0,21 mmol, 1,00 equiv.), en metanol (20 ml), ciclopropanocarbaldehído (45 mg, 0,64 mmol, 3,00 equiv.), piperidina (9 mg, 0,11 mmol, 0,50 equiv.), y diclorometano (5 ml). La solución resultante se agitó durante 12 h a temperatura ambiente y a continuación se concentró al vacío. El residuo se cargó sobre una columna de gel de sílice y se eluyó con diclorometano/metanol (100:1) para dar 24 mg (24 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco, LC-MS (ES, *m/z*): 524 [M+H]⁺. RMN H (CDCl₃, *ppm*): 8,397 (1H, s), 7,628~7,427 (3H, m), 7,283~7,231 (1H, m), 7,203~7,124 (2H, m), 6,979~6,866 (2H, m), 6,722 (1H, s), 5,717 (2H, s), 4,973 (1H, s), 4,8~3,1 (4H, m), 2,581~2,045 (5H, m), 1,329~1,228 (2H, m), 0,893 (2H, m).

Procediendo como se ha descrito anteriormente, pero sustituyendo ciclopropanocarbaldehído con acetaldehído, se sintetizó (R)-2-(3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-4-metilpent-2-enonitrilo.

Ejemplo 23

Síntesis de (R)-2-(2-((4-amino-3-(4-(2-fluorofenoxi)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo

Etapa 1

En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 100 ml, se puso una solución de 2-fluorofenol (2,6 g, 23,19 mmol, 1,00 equiv.), en N,N-dimetilformamida (30 ml) y CuCl (2,2 g, 2,41 equiv.). Esto fue seguido de la adición de hidruro sódico (1,34 g, 55,83 mmol, 0,86 equiv.), en porciones y a continuación se añadió 1-fluoro-4-nitrobenceno (2,8 g, 19,84 mmol), 0,67 equiv.). La solución resultante se agitó durante 5 h a 100 °C en un baño de aceite y la solución

resultante se diluyó con agua/hielo. La mezcla acuosa se extrajo con acetato de etilo y las fases orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato sódico anhidro, y se concentraron al vacío. El residuo se cargó sobre una columna de gel de sílice y la elución con acetato de etilo/éter de petróleo (1:100) dio 1,7 g (31 %) de 1-(2-fluorofenoxi)-4-nitrobenceno en forma de un sólido de color amarillo claro.

5

Etapa 2

En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 250 ml, se puso una solución de 1-fluoro-2-(4-nitrofenoxi)benceno (5 g, 21,44 mmol, 1,00 equiv.), en metanol/H₂O (2/1 = V/V) (100 ml), y NH₄Cl (1 g, 18,70 mmol, 0,87 equiv.). Esto fue seguido de la adición de Fe (7 g, 5,83 equiv.), en porciones a 80 °C en 20 min. La solución resultante se agitó durante 1 h a reflujo en un baño de aceite. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de agua. Los sólidos se retiraron por filtración y el filtrado se concentró al vacío. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo y las fases orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron al vacío para dar 3,2 g (73 %) de 4-(2-fluorofenoxi)anilina en forma de un sólido de color amarillo claro.

15

Etapa 3

En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 250 ml, se puso 4-(2-fluorofenoxi)anilina (2 g, 9,84 mmol, 1,00 equiv.), y un 37 % de cloruro de hidrógeno (20 ml). Se añadió NaNO₂ (800 mg, 11,59 mmol, 1,18 equiv.), en porciones a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min y a continuación se añadió urea (1 g, 16,65 mmol, 1,69 equiv.). La mezcla se agitó a 0 °C durante 20 min y se vertió en la solución de KI (10 g) en agua (20 ml) a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se extrajo con acetato de etilo y las fases orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se cargó sobre una columna de gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo/éter de petróleo (1:100; 1:50) para dar 1 g (32 %) de 1-fluoro-2-(4-yodofenoxi)-benceno en forma de un sólido de color amarillo claro.

25

Etapa 4

En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 100 ml purgado y mantenido en una atmósfera inerte de nitrógeno, se puso una solución de 1-(2-fluorofenoxi)-4-yodobenceno (3,3 g, 10,51 mmol, 1,00 equiv.), en tetrahidrofurano (50 ml). Se añadió n-BuLi (4,4 ml) gota a gota con agitación a -78 °C. La solución resultante se agitó durante 10 mins a -78 °C y a continuación se añadió borato de tris(propan-2-ilo) (2,1 g, 11,17 mmol, 1,06 equiv.), gota a gota con agitación a -78 °C durante 10 min. La solución resultante se agitó mientras que la temperatura calentaba de -78 °C a temperatura ambiente. A continuación, la reacción se interrumpió mediante la adición de NH₄Cl acuoso saturado y se concentró al vacío. La solución resultante se diluyó con un 10 % hidróxido potásico acuoso y a continuación se lavó con éter. El pH de la solución acuosa se ajustó a 2-4 con cloruro de hidrógeno (37 %). La solución resultante se extrajo con acetato de etilo y las fases orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron al vacío para dar 2,2 g (90 %) de ácido [4-(2-fluorofenoxi)fenil]borónico en forma de un sólido de color blanco.

30

35

40

Etapa 5

En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 100 ml purgado y mantenido en una atmósfera inerte de nitrógeno, se puso una solución de (2R)-2-([4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]metil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (300 mg, 0,68 mmol, 1,00 equiv.), en dioxano/H₂O (7/3 = V/V) (30 ml), ácido [4-(2-fluorofenoxi)fenil]borónico (500 mg, 2,16 mmol, 3,19 equiv.), carbonato sódico (500 mg, 4,72 mmol, 6,99 equiv.), y Pd(PPh₃)₄ (200 mg, 0,17 mmol, 0,26 equiv.). La solución resultante se agitó durante una noche a 100 °C en un baño de aceite y a continuación se concentró al vacío. El residuo se cargó sobre una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol (100:1) para dar 0,2 g (59 %) de (2S)-2-([4-amino-3-[4-(2-fluorofenoxi)fenil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]metil)-pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo en forma de un sólido de color amarillo claro.

45

50

Etapa 6

En un matraz de fondo redondo de 100 ml purgado y mantenido en una atmósfera inerte de nitrógeno, se puso una solución de (2R)-2-([4-amino-3-[4-(2-fluorofenoxi)fenil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]metil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (200 mg, 0,40 mmol, 1,00 equiv.), en diclorometano (20 ml), y ácido trifluoroacético (10 g, 87,70 mmol, 221,25 equiv.). La solución resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente y a continuación se concentró al vacío. La solución resultante se diluyó con un 10 % de carbonato sódico acuoso y la solución se extrajo con diclorometano y las fases orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron al vacío para dar 0,1 g (62 %) de 3-[4-(2-fluorofenoxi)fenil]-1-((2R)-pirrolidin-2-ilmetil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina en forma de un sólido de color amarillo claro.

55

60

Etapa 7

En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se puso una solución de 3-[4-(2-fluorofenoxi)fenil]-1-((2R)-pirrolidin-2-ilmetil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (100 mg, 0,25 mmol, 1,00 equiv.), en diclorometano (10 ml), 1-[(1H-

65

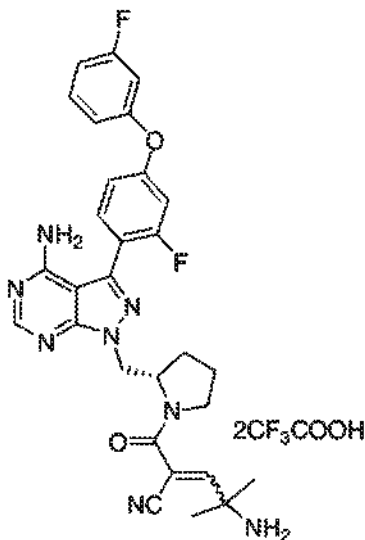
imidazol-1-il)carbonil]-1H-imidazol (80 mg, 0,49 mmol, 1,25 equiv.), y ácido 2-cianoacético (50 mg, 0,59 mmol, 3,80 equiv.). La solución resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y a continuación se concentró al vacío. El residuo se cargó sobre una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol (100:1; 50:1) para dar 0,05 g (43 %) de 3-[(2R)-2-([4-amino-3-[4-(2-fluorofenoxi)fenil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]metil)pirrolidin-1-il]-3-oxopropanonitrilo en forma de un sólido de color amarillo claro.

Etapa 8

En un matraz de fondo redondo de a 50 ml, se puso una solución de 3-[(2R)-2-([4-amino-3-[4-(2-fluorofenoxi)fenil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]metil)pirrolidin-1-il]-3-oxopropanonitrilo (50 mg, 0,11 mmol, 1,00 equiv.), en metanol (10 ml), piperidina (50 mg, 0,59 mmol, 6,73 equiv.), y ciclopropanocarbaldehído (50 mg, 0,71 mmol, 5,54 equiv.). La solución resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y a continuación se concentró al vacío. El residuo se cargó sobre una columna de gel de sílice y se eluyó con diclorometano/ metanol (100:1, 50:1) para dar 0,0179 g (32 %) de los compuestos del título en forma de un sólido de color blanquecino. LC-MS (ES, m/z): 524 [M+H]⁺, RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, ppm) 8,396 (1H, s), 7,689~7,628 (2H, m), 7,284~7,085 (6H, m), 6,825-6,798 (1H, d); 5,663 (2H, s); 4,868 (1H, d); 4,676 (2H, d); 3,708-3,470 (2H, m); 2,060-1,980 (5H, m); 1,226 (2H, t); 0,873 (2H, s).

Ejemplo 24

Síntesis de bis(2,2,2)-trifluoroacetato de (S)-4-amino-2-(2-((4-amino-3-(2-fluoro-4-(3-fluorofenoxi)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-4-metilpent-2-enonitrilo



Etapa 1

A una solución de 3-((S)-2-((4-amino-3-(2-fluoro-4-(3-fluorofenoxi)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)-3-oxopropanonitrilo (245 mg, 0,5 mmol, 1 equiv.), y 2-metil-1-oxopropan-2-ilcarbamato de terc-butilo (935 mg, 5 mmol, 10 equiv.), en dioxano (30 ml) se añadieron 0,5 ml de piperidina, 1 gota AcOH y 2 g de tamices moleculares de 4 Å. La mezcla resultante se agitó durante 6 h a 110 °C. Los sólidos se retiraron por filtración, el filtrado se diluyó con 200 ml de acetato de etilo, se lavó con solución salina saturada, se secó durante Na₂SO₄, se concentró en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/MeOH a 10/1) para dar 60 mg de 5-((S)-2-((4-amino-3-(2-fluoro-4-(3-fluorofenoxi)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)-4-ciano-2-metil-5-oxopent-3-en-2-ilcarbamato de terc-butilo en forma de un sólido de color blanco.

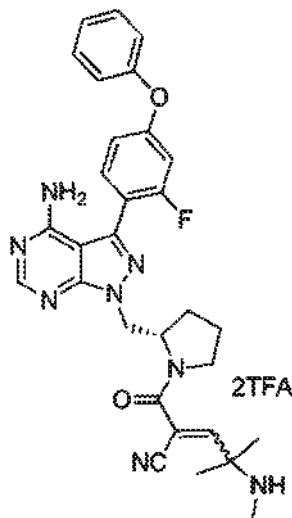
Etapa 2

A una solución de 5-((S)-2-((4-amino-3-(2-fluoro-4-(3-fluorofenoxi)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)-4-ciano-2-metil-5-oxopent-3-en-2-ilcarbamato de terc-butilo (60 mg, 0,091 mmol) en DCM (20 ml) se añadió CF₃COOH (5 ml). La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y a continuación se concentró y se purificó en HPLC preparativa Condiciones: (n.º 1-HPLC preparativa-001 (SHIMADZU)): Columna, SunFire Prep C18, 19*150 mm de 5 µm; fase móvil, agua con un 0,05 % de TFA y CH₃CN (de un 40 % de CH₃CN hasta un 100 % en 20 min); Detector, 254 nm para dar 12 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro. LC-MS: m/z 559 (M+H)⁺. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 13,19 (s, 1H), 10,97 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,51-7,37 (m, 2H), 7,30 (s, 1H), 7,00-6,84 (m, 5H), 4,87-4,72 (m, 3H), 3,65-3,50 (m, 2H), 2,15-1,76 (m, 4H), 1,56-1,52 (d, 6H).

Ejemplo 25

Síntesis de bis (2,2,2) -trifluoroacetato de 2-((S)-2-((4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-4-metil-4-(metilamino)pent-2-enonitrilo

5



Etapa 1

- 10 A una solución de 3-((S)-2-((4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)-3-oxopropanonitrilo (236 mg, 0,5 mmol, 1 equiv.), y metil(2-metil-1-oxopropan-2-il)carbamato de terc-butilo (2,01 g, 10 mmol, 20 equiv.), en dioxano (30 ml) se añadió 0,5 ml piperidina, 1 gota de AcOH y 2 g de tamices moleculares de 4 A. La mezcla resultante se agitó durante 6 h a 110 °C. Los sólidos se retiraron por filtración, el filtrado se diluyó con 50 ml de EA, se lavó con solución salina saturada, se secó durante Na_2SO_4 , se concentró. El residuo se purificó
- 15 en columna sobre gel de sílice (de EA a EA/MeOH a 10/1) para dar 60 mg de 5-((S)-2-((4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)-4-ciano-2-metil-5-oxopent-3-en-2-il(metil)carbamato de terc-butilo en forma de un sólido de color blanco.

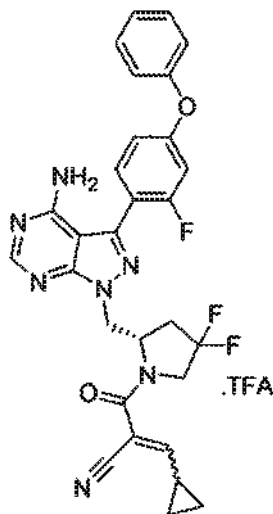
Etapa 2

- 20 A una solución de 5-((S)-2-((4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)-4-ciano-2-metil-5-oxopent-3-en-2-il(metil)carbamato de terc-butilo (60 mg, 0,092 mmol) en DCM (5 ml) se añadió 1,5 ml de CF_3COOH . La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente, se concentró y el residuo se purificó en HPLC preparativa Condiciones: (n.º 1-HPLC preparativa-001 (SHIMADZU)): Columna, SunFire Prep C18,
- 25 19*150 mm de 5 μm ; fase móvil, agua con un 0,05 % de TFA y CH_3CN (de un 40 % de CH_3CN hasta un 100 % en 20 min); Detector, 254 nm para dar 12 mg de la sal del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.
- LC-MS: m/z 555 ($\text{M} + \text{H}^+$). RMN ^1H (400 MHz, $\text{CDCl}_3 + \text{D}_2\text{O}$, ppm): 8,32 (s, 1H), 7,51-7,41 (m, 4H), 7,28-7,25 (m, 1H), 7,13 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 6,96-6,94 (m, 1H), 6,85 (dd, $J = 11,6$ Hz, 2,0 Hz, 1H) 4,88-4,68 (m, 3H), 3,69-3,53 (m, 2H), 3,24 (s, 3H), 2,17-1,80 (m, 4H), 1,48-1,45 (d, 6H).

30

Ejemplo 26**Síntesis de sal del ácido (S)-2-2-((4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-4,4-difluoropirrolidina-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo trifluoroacético**

5

Etapa 1

10 En una solución de (2S)-4,4-difluoropirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-terc-butilo y 2-metilo (900 mg, 3,39 mmol, 1,00 equiv.), en tetrahidrofurano (15 ml) se añadió LiBH₄ (200 mg, 9,1 mmol, 2,7 equiv.), en lotes a 0 °C. La solución resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente, a continuación se diluyó con EA y se lavó con agua y solución salina saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró para dar 0,8 g de (2S)-4, 4-difluoro-2-(hidroximetil) pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo en forma de un aceite de color rojizo.

15

Etapa 2

En atmósfera de nitrógeno, a una solución de 3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (2,61 g, 10,00 mmol, 1,00 equiv.), (2S)-4,4-difluoro-2-(hidroximetil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (2,37 g, 9,99 mmol, 1,00 equiv.), y TPP (4 g, 15,2 mmol, 1,50 equiv.), en THF se añadió DIAD (3,00 g, 15,0 mmol, 1,50 equiv.), a 0° C en 30 min. La solución resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla se concentró al vacío y el residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con diclorometano/acetato de etilo (3/1) para dar 1 g de (2S)-2-[[4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]metil]-4,4-difluoropirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo en forma de un aceite de color rojizo.

25

Etapa 3

En atmósfera de nitrógeno, una suspensión de (2S)-2-[[4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]metil]-4,4-difluoropirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (800 mg, 1,67 mmol, 1,00 equiv.), ácido (2-fluoro-5-fenoxifenil)borónico (480 mg, 2,07 mmol, 1,20 equiv.), Pd(dppf)Cl₂ (140 mg, 0,17 mmol, 0,10 equiv.), carbonato sódico (0,53 g, 5,00 mmol, 3,00 equiv.), en 1,4-dioxano/agua (40/10 ml) se agitó a 80 °C durante una noche. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se cargó sobre una columna de gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo/éter de petróleo (de 1:2 a 3:1) para dar 0,6 g (67 %) de (2S)-2-[[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]metil]-4,4-difluoropirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo en forma de un sólido de color rojizo.

35

Etapa 4

A una solución de (2S)-2-[[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]metil]-4,4-difluoropirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (600 mg, 1,11 mmol, 1,00 equiv.), en diclorometano (10 ml) se añadió ácido trifluoroacético (2 ml) gota a gota. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se concentró al vacío para dar 0,85 g (en bruto) de sal del ácido 1-[[[(2S)-4,4-difluoropirrolidin-2-il]metil]-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina trifluoroacético en forma de un semisólido de color marrón.

40

Etapa 5

45 A una solución de 1-[[[(2S)-4,4-difluoropirrolidin-2-il]metil]-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (850 mg, en bruto), ácido 2-cianoacético (120 mg, 1,31 mmol, 1,29 equiv.), and TEA (650 mg, 6,45 mmol,

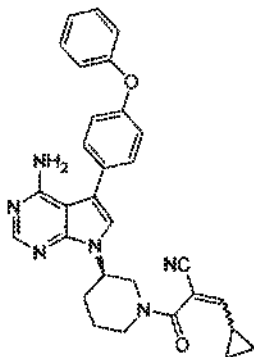
5,00 equiv.), en diclorometano (30 ml), se añadió HATU (500 mg, 1,32 mmol, 1,29 equiv.). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se diluyó con DCM, se lavó con HCl (2 N), NaHCO₃ sat. y solución salina saturada, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía (SiO₂, DCM: MeOH = 30:1) para dar 0,4 g (77 %) de 3-[(2S)-2-[[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]metil]-4,4-difluoropirrolidin-1-il]-3-oxopropanonitrilo en forma de un sólido de color amarillo pálido.

Etapa 6

Una solución de 3-[(2S)-2-[[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]metil]-4,4-difluoropirrolidin-1-il]-3-oxopropanonitrilo (120 mg, 0,24 mmol, 1,00 equiv.), ciclopropanocarbaldéido (80 mg, 1,14 mmol, 5,00 equiv.), piperidina (41 mg, 0,48 mmol), 2,00 equiv.), en etanol (10 ml) se agitó a 70 °C durante 2 h. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó en HPLC preparativa Condiciones: (n.º 1-HPLC preparativa-001 (SHIMADZU)): Columna, SunFire Prep C18, 19*150 mm de 5 µm; fase móvil, agua con un 0,05 % de TFA y CH₃CN (de un 40 % de CH₃CN hasta un 100 % en 20 min); Detector, 254 nm, para dar 24 mg (18 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. LC-MS m/z: 560 (M + 1). RMN H (400 MHz, CDCl₃, ppm): 11,94 (s a, 1H) 8,29 (s, 1H), 7,55-7,45 (m, 3H), 7,31-7,24 (m, 1H), 7,14 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,00 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 6,90-6,87 (m, 1H), 6,07 (s a, 1H), 4,97-5,05 (m, 1H), 4,70-4,67 (m, 1H), 3,94-3,77 (m, 2H), 2,10 (s, 1H), 1,45-1,36 (m, 2H), 1,27-1,14 (m, 2 H).

20 Ejemplo 27

Síntesis de (R)-2-(3-(4-amino-5-(4-fenoxifenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)piperidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacilonitrilo



25

Etapa 1

A la solución de 4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (10 g, 65,12 mmol, 1,0 equiv.), y (S)-3-hidroxipiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (13,0 g, 65,12 mmol, 1,0 equiv.), y PPh₃ (34,20 g, 130,24 mmol, 2,0 equiv.), en THF (400 ml), se añadió DEAD (22,68 g, 130,24 mmol, 2,0 equiv.), a 0 °C. La mezcla resultante se agitó y se calentó a TA durante 12 h. La mezcla de reacción se purificó en columna (10 % de EtOAc en éter de petróleo) para proporcionar (R)-3-(4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (2,1 g, rendimiento de un 10 %) en forma de un aceite incoloro.

35

Etapa 2

Una mezcla de (R)-3-(4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (1,7 g, 5,05 mmol) y NIS (1,25 g, 5,55 mmol) en DMF (20 ml) se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. Se añadió agua a la mezcla, que se extrajo con EA, las fases orgánicas combinadas se secaron y se purificó en columna para dar (R)-3-(4-cloro-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (2,0 g, rendimiento de un 86 %).

40

Etapa 3

Una solución de (R)-3-(4-cloro-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (2,0 g, 4,32 mmol) en IPA saturado con NH₃ (20 ml) se agitó a 100 °C durante 12 h en un autoclave de 100 ml. La fase orgánica se concentró y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con PE : EtOAc = 1 : 1) para proporcionar (R)-3-(4-amino-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (1,5 g, rendimiento de un 78 %).

50

Etapa 4

Una mezcla de (R)-3-(4-amino-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (250 mg, 0,56 mmol), ácido 4-fenoxifenilborónico (133 mg, 0,62 mmol), Pd(PPh₃)₄ (100 mg) y Na₂CO₃ (150 mg, 1,41 mmol) en dioxano/H₂O(40/10 ml) se agitó a 100 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por TLC Preparativa para obtener (R)-3-(4-amino-5-(4-fenoxifenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (150 mg, rendimiento de un 55 %).

Etapa 5

A una mezcla de (R)-3-(4-amino-5-(4-fenoxifenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (150 mg, 0,31 mmol) en 10 ml de DCM se añadió TFA (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h. El disolvente se retiró y se añadió NaHCO₃ sat. (10 ml). La mezcla resultante se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó y se concentró para proporcionar (R)-5-(4-fenoxifenil)-7-(piperidin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (100 mg, rendimiento de un 83 %), que se sometió a la siguiente etapa sin purificación adicional.

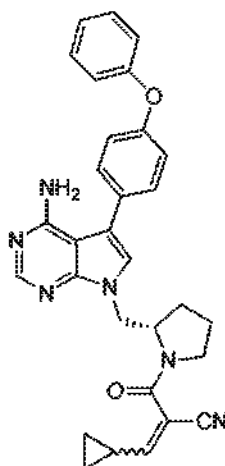
Etapa 6

A una mezcla de (R)-5-(4-fenoxifenil)-7-(piperidin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (100 mg, 0,26 mmol, 1,0 equiv.), ácido 2-ciano-3-ciclopropilacrilico (45 mg, 0,32 mmol, 1,2 equiv.), y DIPEA (102 mg, 0,78 mmol, 3 equiv.), en 10 ml de DCM se añadió HATU (150 mg, 0,40 mmol, 1,5 equiv.), y la mezcla de reacción se agitó durante 4 h a TA en atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se purificó por TLC Preparativa para dar el compuesto del título (60 mg, rendimiento de un 54 %). LCMS: m/z (505,0) (M + H)⁺ RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,826~0,837 (m, 2H), 1,147~1,183 (m, 6H), 1,744~2,210 (m, 5H), 4,661~4,699 (m, 1H), 5,212~5,226 (m, 2H), 6,499~6,524 (m, 1H), 6,921~7,367 (m, 10H) y 8,223 (s, 1H).

Procediendo como se ha descrito anteriormente pero sustituyendo ácido 4-fenoxifenilborónico con 2-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano y 2-(4-(3,5-difluorofenoxi)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano, se prepararon respectivamente (R)-2-(3-(4-amino-5-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)piperidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo LCMS m/z 523,1 (M + H)⁺ y (R)-2-(3-(4-amino-5-(4-(3,5-difluorofenoxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)piperidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo LCMS m/z 541,1 (M + H)⁺.

Ejemplo 28

Síntesis de (S)-2-(2-[4-amino-5-(4-fenoxi-fenil)-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-ilmetil]-pirrolidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo

Etapa 1

A una solución de 4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (8,0 g, 52,32 mmol, 1,0 equiv.), en DMF (40 ml), se añadió NIS (15,7 g, 57,55 mmol, 1,1 equiv.), a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Se añadió agua (40 ml) a la mezcla de reacción, se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío para dar 4-cloro-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (14,6 g, rendimiento de un 100 %).

Etapa 2

5 A una solución de 4-cloro-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (4,0 g, 14,34 mmol, 1,0 equiv.), (S)-2-(hidroximetil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (4,04 g, 20,08 mmol, 1,4 equiv.), y PPh₃ (7,5 g, 28,68 mmol, 2,0 equiv.), en THF seco (30 ml), DIAD (5,80 g, 28,68 mmol, 2,0 equiv.), se añadió gota a gota a 0° C. La mezcla se agitó a TA durante 5 h. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con PE: EtOAc = 1:1) para proporcionar éster de terc-butilo del ácido (S)-2-(4-cloro-5-yodo-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-ilmetil)-pirrolidina-1-carboxílico (5,1 g, rendimiento de un 77 %).

10 Etapa 3

15 Una solución de éster de terc-butilo del ácido (S)-2-(4-cloro-5-yodo-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-ilmetil)-pirrolidina-1-carboxílico (3,5 g, 6,93 mmol) en MeOH (saturado con NH₃) se agitó 100° C y durante una noche en un tubo cerrado herméticamente de 100 ml. La fase orgánica se concentró a presión reducida para proporcionar un sólido de color blanco que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con PE: EtOAc = 1:1 para proporcionar éster de terc-butilo del ácido (S)-2-(4-amino-5-yodo-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-ilmetil)-pirrolidina-1-carboxílico (2,7 g, rendimiento de un 87,98 %).

20 Etapa 4

25 Una solución de éster de terc-butilo del ácido (S)-2-(4-amino-5-yodo-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-ilmetil)-pirrolidina-1-carboxílico (500,00 mg, 1,13 mmol, 1,0 equiv.), ácido 4-fenoxifenil-borónico (240,00 mg, 1,13 mmol, 1,0 equiv.), Pd(PPh₃)₄ (100,00 mg), y Na₂CO₃ (300,00 mg, 2,83 mmol, 2,5 equiv.), en Dioxano/H₂O (40/10 ml) se agitó a 90 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por TLC Preparativa para proporcionar éster de terc-butilo del ácido (S)-2-[4-amino-5-(4-fenoxi-fenil)-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-ilmetil]-pirrolidina-1-carboxílico (500 mg, rendimiento de un 91 %).

30 Etapa 5

30 A una solución de éster de terc-butilo del ácido (S)-2-[4-amino-5-(4-fenoxi-fenil)-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-ilmetil]-pirrolidina-1-carboxílico (500 mg, 1,03 mmol) en 10 ml de DCM, se añadió TFA (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h. La mezcla se concentró para dar (S)-5-(4-fenoxifenil)-7-pirrolidin-2-ilmetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamina (400 mg), que se sometió a la siguiente etapa sin purificación adicional.

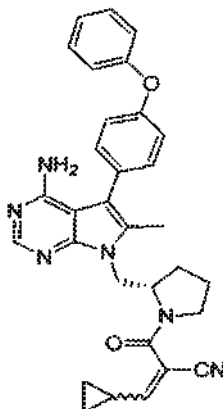
35 Etapa 6

40 A una mezcla de (S)-5-(4-fenoxi-fenil)-7-pirrolidin-2-ilmetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamina (100 mg, 0,26 mmol, 1,0 equiv.), ácido 2-ciano-3-ciclopropil-acrílico (45 mg, 0,32 mmol, 1,2 equiv.), y DIEA (102 mg, 0,78 mmol, 3,0 equiv.), en 10 ml de DCM se añadió HATU (150 mg, 0,40 mmol, 1,5 equiv.). La mezcla de reacción se agitó durante 4 h a TA en atmósfera de N₂. La mezcla se purificó por TLC Preparativa para dar el compuesto del título (71 mg). LCMS: m/z 486,2 (M + H)⁺.

45 Procediendo como se ha descrito anteriormente pero sustituyendo ácido 4-fenoxifenilborónico con ácido 3,5-difluoro-fenoxifenilborónico y ácido 2-fluoro-4-fenoxifenil-borónico, se prepararon respectivamente (S)-2-(2-{4-amino-5-[4-(3,5-difluoro-fenoxi)-fenil]-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-ilmetil]-pirrolidin-1-carbonil}-3-ciclopropil-acrilonitrilo LCMS m/z m/z 541,1 (M + H)⁺ y (S)-2-{2-[4-amino-5-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-ilmetil]-pirrolidin-1-carbonil}-3-ciclopropil-acrilonitrilo LCMS ml 523,2 (M + H)⁺.

Ejemplo 29**Síntesis de (S)-2-((4-amino-6-metil-5-(4-fenoxifenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)metil)pirrolidina-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo**

5

Etapa 1

- 10 A una solución de 4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (10 g, 65,12 mmol, 1,0 equiv.), en THF (300 ml), NaH (5,30 g, 130,24 mmol, 2 equiv.), se añadió a 0 °C. Después de 3 h, se añadió cloruro de bencenosulfonilo (22,53 g, 130,24 mmol, 2 equiv.). La temperatura se calentó a TA y continuó durante 1 h. La mezcla de reacción se vertió en NH₄Cl sat. y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas se secaron, se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna (eluyendo con un 10 % de EtOAc en PE) para proporcionar 4-cloro-7-(fenilsulfonil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina en forma de un sólido de color marrón (4,5 g, rendimiento de un 24 %)
- 15

Etapa 2

- 20 A la solución de 4-cloro-7-(fenilsulfonil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (3 g, 12,6 mmol, 1,0 equiv.), y TMEDA (3,0 ml, 18,9 mmol, 1,5 equiv.), en THF (120 ml), se añadió n-BuLi (7,5 ml, 18,9 mmol, 1,5 equiv.), a -78 °C. Después de 3 min, se añadió CH₃I (3,7 ml, 59,2 mmol, 4,7 equiv.). Después de 3 h, la mezcla de reacción se calentó a TA durante 1 h. La reacción se interrumpió mediante la adición de NH₄Cl sat. (10 ml) a -78 °C. Se añadieron EtOAc (200 ml) y agua (100 ml). La fase orgánica se separó, se secó y se concentró para proporcionar 4-cloro-6-metil-7-(fenilsulfonil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina en forma de un sólido de color marrón (6,7 g, rendimiento de un 90 %).
- 25

Etapa 3

- 30 A la solución de 4-cloro-6-metil-7-(fenilsulfonil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (10 g, 32,5 mmol, 1,0 equiv.), en THF (400 ml), se añadió t-BuOK (18,23 g, 163,0 mmol, 5 equiv.), y se agitó a TA durante 12 h. Se añadió NaHCO₃ sat. (50 ml) y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas se separaron, se secaron y se concentraron para proporcionar 4-cloro-6-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina en forma de un sólido de color marrón (2,7 g, rendimiento de un 50 %).

Etapa 4

- 35 A la solución de 4-cloro-6-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (1,0 g, 5,97 mmol, 1,0 equiv.), y (S)-2-(hidroximetil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (1,32 g, 6,57 mmol, 1,1 equiv.), y PPh₃ (3,03 g, 11,94 mmol, 2,0 equiv.), en THF (50 ml), DIEA (2,08 g, 11,94 mmol, 2,0 equiv.), se añadió a 0 °C. La mezcla resultante se agitó y se calentó a TA durante 12 h. El disolvente se retiró y se purificó por cromatografía en columna (eluyendo con un 10 % de EtOAc en PE) para proporcionar (S)-2-((4-cloro-6-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)metil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo en forma de un sólido de color blanco (2,08 g, rendimiento de un 100 %).
- 40

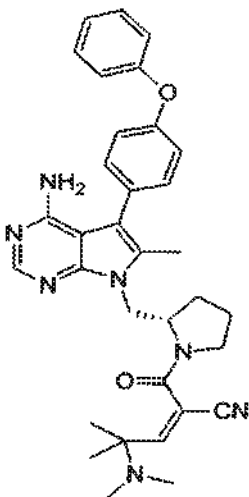
Etapa 5

- 45 A la solución de (S)-2-((4-cloro-6-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)metil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (1,0 g, 2,86 mmol, 1,0 equiv.), en DMF (20 ml), se añadió NIS (0,675 g, 3,00 mmol, 1,05 equiv.), a 0 °C. La mezcla resultante se agitó y se calentó a TA durante 12 h. El disolvente se retiró y se purificó por cromatografía en columna para proporcionar (S)-2-((4-cloro-5-yodo-6-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)metil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo en forma de un sólido de color blanco (1,0 g, rendimiento de un 77 %) que se convirtió en el compuesto del título como se ha descrito en el Ejemplo 30 mencionado anteriormente. LCMS m/z 519,1 (M + H)⁺.
- 50

- Procediendo como se ha descrito anteriormente pero sustituyendo ácido 4-fenoxifenilborónico con 2-(4-(3,5-difluorofenoxi)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano y 2-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano, se prepararon respectivamente (S)-2-(2-((4-amino-5-(4-(3,5-difluorofenoxi)fenil)-6-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo LCMS m/z m/z 555,2 (M + H)⁺ y (S)-2-((4-amino-5-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-6-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo LC-MS m/z 536,6 (M + H)⁺.

Ejemplo 30

- 10 **Síntesis de (S)-2-(2-((4-amino-6-metil-5-(4-fenoxifenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-4-(dimetilamino)-4-metilpent-2-enonitrilo**



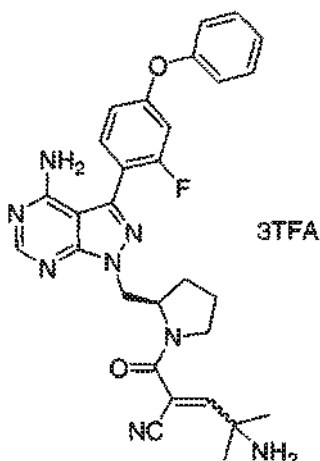
- 15 A una solución de (S)-3-(2-((4-amino-6-metil-5-(4-fenoxifenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)metil)pirrolidin-1-il)-3-oxopropanonitrilo (0,1 g, 0,21 mmol, 1,0 equiv.), en EtOH (2 ml) se añadió 2-(dimetilamino)-2-metilpropanal (0,06 g, 0,53 mmol, 2,5 equiv.), y acetato de piperidina (5 mg). La solución resultante se agitó a 70° C durante 12 h, se concentró y se purificó por pre-HPLC para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (5 mg, rendimiento de un 4 %). LCMS m/z 564,1 (M + H)⁺.

20

Ejemplo 31

Síntesis de sal de tris (2,2,2-trifluoroacetato) de (R)-4-amino-2-(2-((4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-4-metilpent-2-enonitrilo

25



Etapa 1

Una solución de 3-((R)-2-((4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d] pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)-3-oxopropanonitrilo (141 mg, 0,30 mmol, 1,0 equiv.), 2-metil-1-oxopropan-2-ilcarbamato de terc-butilo (1,12 g, 6,00 mmol, 20,0 equiv.), piperidina (255 mg, 3,0 mmol, 10,0 equiv.), en 1,4-dioxano (15 ml) se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía ultrarrápida eluyendo con acetato de etilo para dar 90 mg de (R)-5-(2-((4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)-4-ciano-2-metil-5-oxopent-3-en-2-il)carbamato de terc-butilo en forma de un sólido de color amarillo pálido.

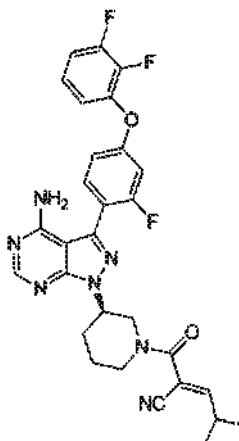
Etapa 2

A una solución de (R,E)-5-(2-((4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)-4-ciano-2-metil-5-oxopent-3-en-2-il)carbamato de terc-butilo (90 mg, 0,14 mmol, 1 equiv.), en 16 ml de DCM se añadieron 4 ml de ácido trifluoroacético gota a gota. La solución resultante se agitó durante 3h a temperatura ambiente. La solución se concentró a presión reducida. El residuo se purificó en HPLC preparativa Condiciones: (n.º 1-HPLC preparativa-001 (SHIMADZU)): Columna, SunFire Prep C18, 19*150 mm de 5 µm; fase móvil, agua con un 0,05 % de TFA y CH₃CN (de un 40 % de CH₃CN hasta un 100 % en 20 min); Detector, 254 nm para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro pálido.

MS (ESI, ión pos.) m/z: 541 (M + 1). RMN H (400 MHz, CDCl₃, ppm): 12,23 (s a, 1H), 11,77 (s a, 1H), 10,36 (s a, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,95 (s a, 1H), 7,54-7,44 (m, 3H), 7,35-7,28 (m, 2H), 7,19-7,13 (m, 2H), 6,96 (d, J = 8,8, 1H), 6,88 (d, J = 11,2, 1H), 6,09 (s a, 1H), 4,88-4,74 (m, 3H), 4,76-4,55 (m, 2H), 3,68-3,58 (m, 2H), 2,17-1,74 (m, 4H), 1,56 (d, 6H).

Ejemplo 32

Síntesis de (R)-2-(3-(4-amino-3-(4-(2,3-difluorofenoxi)-2-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-4-metilpent-2-enonitrilo

Etapa 1

A una solución de 1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamina (3,0 g, 22,20 mmol, 1,0 equiv.), en DMF (30 ml), se añadió NIS (6,7 g, 24,42 mmol, 1,1 equiv.), a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante una noche a 60 °C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió un 10 % de NaHCO₃ ac. (150 ml) a la mezcla de reacción. El sólido se filtró y se recristalizó en disolvente de DMF para dar 3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (4,0 g, rendimiento de un 69 %).

Etapa 2

A una solución de 3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamina (4,0 g, 15,32 mmol, 1,0 equiv.), éster de terc-butilo del ácido (S)-3-hidroxipiperidina-1-carboxílico (4,313 g, 21,44 mmol, 1,4 equiv.), y PPh₃ (8,031 g, 30,64 mmol, 2,0 equiv.), en THF seco (200 ml), se añadió DIAD (4,658 g, 22,98 mmol, 1,5 equiv.), a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 72 h. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con PE : EtOAc = 1:1) para proporcionar (R)-3-(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (2,8 g, rendimiento de un 41,2 %).

Etapa 3

Una solución de de (R)-3-(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidina-1-carboxilato terc-butilo (2,8 g, 6,16 mmol, 1,0 equiv.), 2-(4-(2,3-difluorofenoxi)-2-fluorofenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (1,7 g, 6,16 mmol, 1,0 equiv.), Pd(PPh₃)₄ (0,28 g, 0,08 mmol, 0,07 equiv.), y Na₂CO₃ (1,7 g, 15,4 mmol, 2,5 equiv.), en dioxano/H₂O (40/10 ml) se agitó a 90 °C durante una noche. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por TLC Preparativa para proporcionar (R)-3-(4-amino-3-(4-(2,3-difluorofenoxi)-2-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (1,7 g, rendimiento de un 51,1 %).

Etapa 4

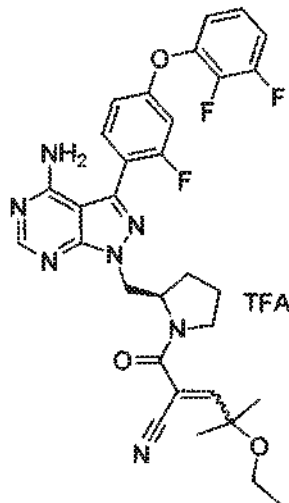
A una solución de (R)-3-(4-amino-3-(4-(2,3-difluorofenoxi)-2-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (1,7 g, 3,15 mmol) en 20 ml de DCM, TFA (20 ml) se añadió. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 4 h. La mezcla se lavó con sat. NaHCO₃ (10 ml) y se concentró para dar (R)-3-(4-(2,3-difluorofenoxi)-2-fluorofenil)-1-(piperidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (1,1 g, rendimiento de un 80 %).

Etapa 5

A una mezcla de (R)-3-(4-(2,3-difluorofenoxi)-2-fluorofenil)-1-(piperidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (100 mg, 0,23 mmol, 1,0 equiv.), ácido 2-ciano-4-metil-pent-2-enoico (38 mg, 0,27 mmol, 1,2 equiv.), y DIEA (88 mg, 0,68 mmol, 3,0 equiv.), en 10 ml de DCM se añadió HATU (130 mg, 0,34 mmol, 1,5 equiv.). La mezcla de reacción se agitó durante 4 h a TA en atmósfera de N₂. La mezcla se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (25 mg, rendimiento de un 40 %). LCMS: m/z⁺ (562,2) (M + H)⁺ RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,784~1,186 (m, 7H), 1,765~2,254 (m, 5H), 2,861~4,937 (m, 4H), 6,218 (m, 0,4H), 6,857~7,600 (m, 6H), 8,255 (s, 1H) y 9,888 (m, 1H).

Ejemplo 33

Síntesis de 2,2,2-trifluoroacetato de 2-((R)-2-((4-amino-3-(4-(2,3-difluorofenoxi)-2-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-4-etoxi-4-metilpent-2-enonitrilo



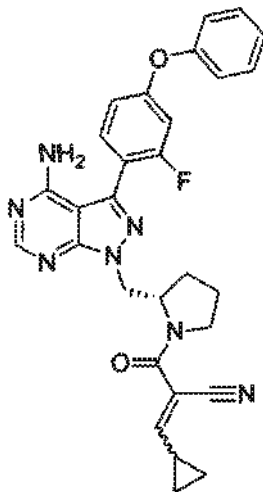
Una solución de 3-((R)-2-((4-amino-3-(4-(2,3-difluorofenoxi)-2-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)-3-oxopropanonitrilo (202,8 mg, 0,40 mmol, 1,0 equiv.), 2-etoxi-2-metilpropanal (232 mg, 2,00 mmol, 5,0 equiv.), piperidina (68 mg, 0,80 mmol, 2,0 equiv.), en EtOH (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La fase volátil se retiró a presión reducida. El residuo se purificó en HPLC preparativa Condiciones: (n.º 1-HPLC preparativa-001 (SHIMADZU)): Columna, SunFire Prep C18, 19*150 mm de 5 µm; fase móvil, agua en un 0,05 % de TFA y CH₃CN (de un 40 % de CH₃CN hasta un 100 % en 20 min); Detector, 254 nm. Esto dio como resultado 30 mg (10,43 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI, ión pos.) m/z: 606 (M-TFA+1)

RMN H (400 MHz, CDCl₃, ppm): 11,51 (s a, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,60 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,19-7,13 (m, 3H), 7,03-6,93 (m, 2H), 6,90 (d, J = 10,8, 2,0 Hz, 1H), 6,09 (s a, 1H), 4,96-4,93 (m, 1H), 4,72-4,65 (m, 2H), 3,59-3,51 (m, 2H), 3,49-3,43 (c, J = 6,8 Hz, 2H), 2,19-1,82 (m, 4H), 1,45 (s, 6H), 1,27-1,24 (t, J = 6,8 Hz, 3H).

Ejemplo 34

Síntesis de (5)-2-(2-((4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo.

5

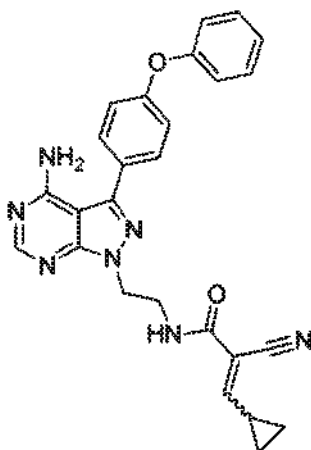


A una solución de 3-[(2S)-2-[[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]metil]pirrolidin-1-il]-3-oxo-
 10 propanonitrilo (2173,mg, 4,61 mmol) en etanol (36 ml) se añadió ciclopropanocarbaldehído (0,53 ml, 6,91 mmol) y
 piperidina (0,23 ml), 2,3 mmol). La reacción se calentó a 90 °C durante 75 minutos, a continuación se enfrió y se
 concentró. El residuo se disolvió en acetato de etilo (200 ml) y se lavó con agua y a continuación solución salina
 saturada. La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El residuo se purificó en columna Isolera
 15 (columna de 100 g, un 1 %-7 % de MeOH/DCM) para proporcionar 1,32 g (rendimiento de un 55 %) del compuesto
 del título. LCMS m/z 524 (M + H)⁺.

15

Ejemplo 35

Síntesis de N-(2-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-2-ciano-3-ciclopropilacrilamida



20

Etapa 1

A una solución de 3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (300 mg, 1,0 mmol), trifenil-fosfina (1,04 g,
 25 3,96 mmol) y (2-hidroxietil)carbamato de terc-butilo (238 mg, 1,5 mmoles) en THF (25 ml) se añadió DIAD (0,4 ml,
 2 mmoles). La reacción se agitó durante 5 hrs a temperatura ambiente y a continuación se añadió agua (30 ml) y se
 extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con NaHCO₃ ac. y solución salina
 saturada, a continuación se secan (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El (2-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-
 30 pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)carbamato de terc-butilo resultante se usó sin purificación adicional.

30

Etapa 2

El (2-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)carbamato de terc-butilo se disolvió en TFA (5 ml). Después de 30 minutos de agitar a temperatura ambiente, la reacción se diluyó con agua y se lavó con acetato de etilo. La fase acuosa se basificó a pH = 11-12 con NaOH y a continuación se lavó con acetato de etilo. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró para recoger 320 mg de 1-(2-aminoetil)-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina.

Etapa 3

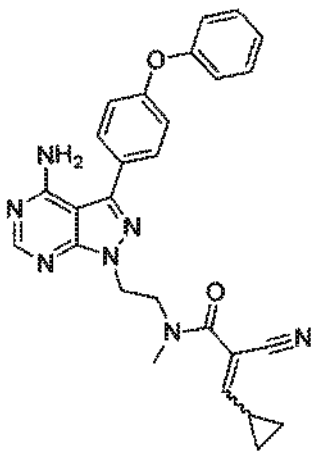
A una solución de 1-(2-aminoetil)-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (287 mg, 0,829 mmol), ácido 2-cianoacético (85 mg, 1,0 mmol) y TEA (0,14 ml, 1,0 mmol) en DMF (10 ml) se añadió HATU (347 mg, 0,912 mmol). Después de agitar 3 h a temperatura ambiente, se añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con NaHCO₃ ac. y solución salina saturada, a continuación se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El residuo resultante se sometió a cromatografía en columna (un 3 % de MeOH/DCM) para proporcionar 90 mg (rendimiento de un 22 % a partir de la etapa 1) de N-(2-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-2-cianoacetamida.

Etapa 4

Una solución de N-(2-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-2-cianoacetamida (90 mg, 0,22 mol), ciclopropilcarboxaldehído (18 mg, 0,26 mmol) y piperidina (22 mg, 0,26 mmol) en MeOH (5 ml) se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. A continuación se añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con NaHCO₃ ac. y solución salina saturada, a continuación se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (un 3 % de MeOH/DCM) para proporcionar 39 mg (rendimiento de un 38 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. LCMS m/z 466 (M + H)⁺.

Ejemplo 36

Síntesis de N-(2-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-2-ciano-3-ciclopropil-N-metilacrilamida

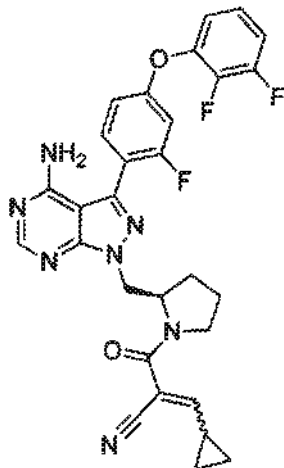


El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 35 excepto porque en la etapa 1 se usó (2-hidroxietil)(metil)carbamato de terc-butilo, LCMS m/z 480 (M + H)⁺.

Ejemplo 37

Síntesis de (R)-2-((4-amino-3-(4-(2,3-difluorofenoxi)-2-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo

5

Etapa 1

- 10 Una solución de 3-(4-(2,3-difluorofenoxi)-2-fluorofenil)-1-((R)-pirrolidin-2-ilmetil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (50 mg, 0,12 mmol, 1,00 equiv.), ácido 2-cianoacético (14 mg, 0,18 mmol, 1,50 equiv.), HATU (52 mg, 0,18 mmol, 1,5 equiv.), y TEA (42 mg, 0,40 mmol, 5,00 equiv.), en N,N-dimetilformamida (10 ml) se agitó durante una noche a 25 °C. Esta se inactivó con agua (50 ml), que se extrajo con EA. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con solución salina saturada, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El residuo se sometió a
- 15 cromatografía ultrarrápida (SiO₂, PE : EtOAc = 2:1 a 1:1) para dar 48 mg (83 %) de 3-((R)-2-((4-amino-3-(4-(2,3-difluorofenoxi)-2-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)-3-oxopropanonitrilo en forma de un sólido de color amarillo.

Etapa 2

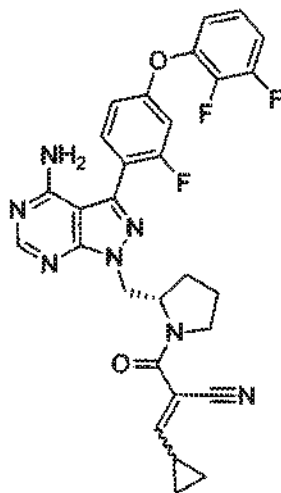
- 20 Una solución de 3-((R)-2-((4-amino-3-(4-(2,3-difluorofenoxi)-2-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)-3-oxopropanonitrilo (240 mg, 0,47 mmol, 1,00 equiv.), ciclopropanocarbaldehído (98,7 mg, 1,41 mmol, 3,00 equiv.), y piperidina (42 mg, 0,47 mmol, 1,00 equiv.), en etanol (15 ml) se agitó durante 3 h a 65 °C. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó en HPLC preparativa. Condiciones: (n.º 1-HPLC preparativa-001 (SHIMADZU)): Columna, SunFire Prep C18, 19*150 mm de 5 µm; fase móvil, agua con un 0,05 % de TFA y CH₃CN (de un 40 % de CH₃CN hasta un 100 % en 20 min); Detector, 254 nm. Esto dio como resultado
- 25 100 mg (36 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI, ión pos.) m/z: 560 (M + 1) RMN H (400 MHz, CD₃OD, ppm): 8,36 (s, 1H), 7,68-7,65 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,30-7,20 (m, 2H), 7,14-7,11 (t, 1H), 7,03-7,00 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 6,58 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 4,92-4,87 (m, 1H) 3,65-3,60 (m, 1H), 3,50-3,46 (m, 1H), 2,14
- 30 (m, 1H), 1,99-1,81 (m, 4H), 1,24-1,23 (m, 2H), 0,93-0,77 (m, 2H).

- Procediendo como se ha descrito anteriormente, pero sustituyendo 3-((R)-2-((4-amino-3-(4-(2,3-difluorofenoxi)-2-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)-3-oxopropanonitrilo con (R)-3-(3-(4-amino-3-(2,3-difluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-il)-3-oxopropanonitrilo y ciclopropanocarbaldehído
- 35 con 2-metil-2-morfolino-propanal, se preparó (R)-2-(3-(4-amino-3-(2,3-difluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-4-metil-4-morfolinopent-2-enonitrilo.

Ejemplo 38

Síntesis de (S)-2-((4-amino-3-(4-(2,3-difluorofenoxi)-2-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo

5

Etapa 1

10 A una suspensión de (S)-2-((4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d] pirimidin-1-il) metil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (2,7 g, 6,00 mmol, 1,00 equiv.), ácido 4-(2,3-difluorofenoxi)-2-fluorofenilborónico (1,6 g, 6,00 mmol, 1,00 equiv.), carbonato potásico (3,3 g, 24,00 mmol, 4,00 equiv.), en 1,4-dioxano (40 ml) y agua (10 ml) se añadió Pd(PPh₃)₄ (488 mg, 0,60 mmol, 0,10 equiv.), en atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó durante una noche a 90 °C. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:5 a 2:1). Esto dio como resultado 1,97 g (61 %) de (2S)-2-((4-amino-3-(4-(2,3-difluorofenoxi)-2-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d] pirimidin-1-il)metil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo en forma de un sólido de color rojizo. MS (ESI, ión pos.) m/z: 541 (M + 1).

15

Etapa 2

20 A una solución de (2S)-2-((4-amino-3-(4-(2,3-difluorofenoxi)-2-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d] pirimidin-1-il)metil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (1,97 g, 3,65 mmol, 1,00 equiv.), en DCM (30 ml) se añadió ácido trifluoroacético (7,5 ml). La solución resultante se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. Esta solución se concentró a presión reducida. Esto dio como resultado 2,4 g (en bruto) de sal del ácido 3-(4-(2,3-difluorofenoxi)-2-fluorofenil)-1-((S)-pirrolidin-2-ilmetil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina trifluoroacético en forma de un aceite de color rojizo. MS (ESI, ión pos.) m/z: 441 (M + 1).

25

Etapa 3

30 Una solución de 3-(4-(2,3-difluorofenoxi)-2-fluorofenil)-1-((S)-pirrolidin-2-ilmetil)-1H-pirazolo[3,4-d] pirimidin-4-amina (2,4 g en bruto, 3,65 mmol, 1,00 equiv.), ácido 2-cianoacético (0,47 g, 5,48 mmol, 1,50 equiv.), HATU (2,08 g, 5,48 mmol, 1,50 equiv.), TEA (2,54 ml, 18,25 mmol, 5,00 equiv.), en DCM (40 ml) se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con agua, y se extrajo con DCM. Las fases de DCM se combinaron y se lavaron con solución salina saturada, se secaron en Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía ultrarrápida (SiO₂, PE : EtOAc = 2:1 a 1:1) para dar 1,28 g (69 %) de 3-((S)-2-((4-amino-3-(4-(2,3-difluorofenoxi)-2-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)-3-oxopropanonitrilo en forma de un sólido de color amarillo.

35

Etapa 4

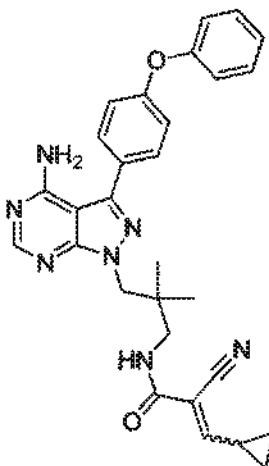
40 Una solución de 3-((S)-2-((4-amino-3-(4-(2,3-difluorofenoxi)-2-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)-3-oxopropanonitrilo (304,2 mg, 0,60 mmol, 1,00 equiv.), ciclopropanocarbaldehído (210 mg, 3 mmol, 5 equiv.), piperidina (102 mg, 1,20 mmol, 2 equiv.), en EtOH (20 ml) se agitó durante una noche a ta. La mezcla resultante se concentró al vacío. A continuación, se concentró y se purificó con HPLC preparativa. Condiciones: (n.º 1-HPLC preparativa-001 (SHIMADZU)): Columna, SunFire Prep C18, 19*150 mm de 5 µm; fase móvil, agua con un 0,05 % de TFA y CH₃CN (de un 40 % de CH₃CN hasta un 100 % en 20 min); Detector, 254 nm. Esto dio como resultado 90 mg (22,3 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI, ión pos.) m/z: 560 (M-TFA+1) RMN H (400 MHz, CDCl₃, ppm): 11,94 (s a, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,62-7,58 (m, 1H), 7,19-

45

7,13 (m, 2H), 7,04-6,98 (m, 2H), 6,91 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 6,01 (s a, 1H), 4,96-4,86 (m, 1H), 4,76-4,62 (m, 2H), 3,71-3,62 (m, 1H), 3,61-3,45 (m, 1H), 2,12-1,82 (m, 5H), 1,30-1,28 (m, 2H), 0,94-0,89 (m, 2H).

5 Ejemplo 39

Síntesis de N-(3-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-2,2-dimetilpropil)-2-ciano-3-ciclopropilacrilamida



10

Etapa 1

Una solución de 2, 2-dimetilpropano-1,3-diol (20,8 g, 199,72 mmol, 1,00 equiv.), y HBr (1 ml) se agitó durante 1 h a 110 °C en un baño de aceite, a continuación se cargó una solución de HBr(17,82 g, 220 mmol, 1,10 equiv.), en AcOH (100 ml) gota a gota, la mezcla resultante se agitó durante otras 11 h a 110 °C. La mezcla resultante se concentró al vacío. A este residuo se añadieron etilenglicol dimetil éter (270 ml), agua (90 ml) y LiOH (9,6 g, 2,00 equiv.). La solución resultante se agitó durante 3 h a 25 °C, que se extrajo con éter. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con cloruro de hidrógeno (1 N), se lavaron con solución salina saturada, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron al vacío para dar 15 g (45 %) de 3-bromo-2,2-dimetilpropan-1-ol en forma de un aceite incoloro.

Etapa 2

A una solución de 2, 3-dihidro-1H-isoindolo-1,3-diona (3,1 g, 21,07 mmol, 1,00 equiv.), 3-bromo-2,2-dimetilpropan-1-ol (3,4 g, 23,2 mmol, 1,10 equiv.), trifetilfosfano (10,9 g, 41,56 mmol), 2,00 equiv.), en THF (100 ml) se cargó azodicarboxilato de diisopropilo (8,3 g, 41,09 mmol, 2,00 equiv.), gota a gota a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó durante 12 h a 25 °C. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo / éter de petróleo (1 / 50). Esto dio como resultado 3,2 g (51 %) de 2-(3-bromo-2,2-dimetilpropil)-2, 3-dihidro-1H-isoindolo-1,3-diona en forma de un aceite incoloro.

Etapa 3

Una suspensión de 3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (400 mg, 1,3 mmol, 1,00 equiv.), 2-(3-bromo-2,2-dimetilpropil)-2,3-dihidro-1H-isoindolo-1,3-diona (570 mg, 1,95 mmol, 1,50 equiv.), y carbonato de cesio (847 mg, 2,60 mmol, 2,00 equiv.), en NMP (50 ml) se agitó a 100 °C durante 12 h en atmósfera de nitrógeno. Se inactivó con agua (150 ml). La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (5 x 30 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice eluyendo con diclorometano / metanol (10 / 1). Esto dio como resultado 280 mg (41 %) de 2-(2-[[4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]metil]-2-metilpropil)-2,3-dihidro-1H-isoindolo-1,3-diona en forma de un aceite de color amarillo.

Etapa 4

Una solución de 2-[3-[4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]-2,2-dimetilpropil]-2,3-dihidro-1H-isoindolo-1,3-diona (200 mg, 0,39 mmol, 1,00 equiv.), e hidrazina (130 mg, 3,25 mmol, 8,00 equiv.), en etanol (30 ml) se agitó durante 3 h a 70 °C en un baño de aceite. La mezcla resultante se concentró al vacío. Se añadió agua (50 ml) al residuo. La solución resultante se extrajo con diclorometano (3 x 50 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de

gel de sílice con diclorometano/metanol (30/1). Esto dio como resultado 0,06 g (40 %) de 1-(3-amino-2,2-dimetilpropil)-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina en forma de un aceite de color amarillo.

Etapa 5

5 Una solución de 1-(3-amino-2,2-dimetilpropil)-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (110 mg, 0,28 mmol, 1,00 equiv.), ácido 2-cianoacético (36 mg, 0,42 mmol, 1,50 equiv.), HATU (0,108 g, 1,00 equiv.), y trietilamina (57 mg, 0,56 mmol, 2,00 equiv.), en N,N-dimetilformamida (10 ml) se agitó durante 5 h a 25 °C. Se inactivó con agua (100 ml). La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con solución salina saturada, se secaron y se concentraron al vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (50/1). Esto dio como resultado 100 mg (78 %) de N-[3-[4-amino-3-(4-fenoxi-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]-2,2-dimetilpropil]-2-cianoacetamida en forma de un aceite de color amarillo.

15 Etapa 6

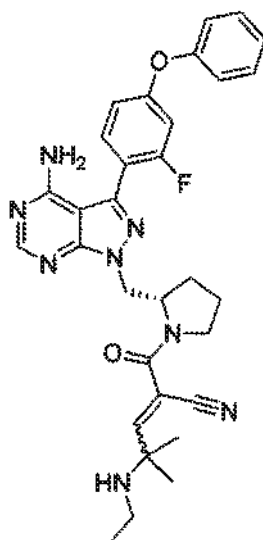
Una solución de N-(3-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-2,2-dimetilpropil)-2-cianoacetamida (0,12 g, 0,26 mmol), 1,0 equiv.), ciclopropanocarbaldehído (56 mg, 0,78 mmol, 3,0 equiv.), y una gota de piperidina en etanol (15 ml) se calentó a reflujo durante una noche. La fase volátil se retiró a presión reducida. El residuo se aplicó sobre gel de sílice eluyendo con éter de petróleo: acetato de etilo (1:1). Esto proporcionó 50 mg (38 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI, ión pos.) m/z: 508 (M + 1) RMN H (300 MHz, DMSO-*d*₆, ppm): 8,59 (t, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,69-7,66 (d, J = 9,6 Hz, 2H), 7,46-7,41 (t, J = 6,6, 7,5 Hz, 2H), 7,21-7,11 (m, 5H), 7,05-7,02 (d, 10,4 Hz, 1H), 4,18 (s, 2H), 3,04-3,02 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 1,98-1,93 (m, 1H), 1,21-1,26 (m, 2H), 1,0-0,92 (m, 2H), 0,91 (s, 6H).

25

Ejemplo 40

Síntesis de 2-((S)-2-((4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-4-(etilamino)-4-metilpent-2-enonitrilo

30



Etapa 1

35 A una solución de ácido 2-amino-2-metilpropanoico (10,3 g, 0,1 mol, 1,0 equiv.), en NaOH 1 N (100 ml) y THF (30 ml) se añadió (Boc)₂O (26 g, 0,12 mol, 1,2 equiv.), en porciones a temperatura ambiente. Esta mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla se concentró y a continuación se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 2). La fase acuosa se ajustó a pH = 3-4, a continuación se extrajo con acetato de etilo (200 ml x 2). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con solución salina saturada, se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron para dar 9 g (44 %) del producto deseado, ácido 2-(terc-butoxicarbonilamino)-2-metilpropanoico, en forma de un sólido de color blanco.

40

Etapa 2

45 A una solución de ácido 2-(terc-butoxicarbonilamino)-2-metilpropanoico (8,12 g, 0,04 mol, 1 equiv.), en DMF (100 ml) se añadió NaH (4,8 g, 0,12 mol, 3,0 equiv.), en porciones a 0 °C. La mezcla se agitó durante 5 min a esta

temperatura y a continuación se añadió yoduro de etilo (18,7 g, 0,12 mol, 3,0 equiv.), gota a gota a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche y a continuación se inactivó con H₂O, se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con solución salina saturada, se secaron y se concentraron. El residuo se purificó en columna sobre gel de sílice (PE/EA = 5/1) para dar 6 g (57 %) del producto deseado, 2-(terc-butoxicarbonil(etil)amino)-2-metilpropanoato de etilo, en forma de un aceite incoloro.

Etapa 3

A una suspensión de LiAlH₄ (760 mg, 20 mmol, 1,0 equiv.), en THF (50 ml) se añadió 2-(terc-butoxicarbonil(etil)amino)-2-metilpropanoato de etilo (5,18 g, 20 mmol, 1 equiv.), a 0 °C en atmósfera de N₂. La mezcla se agitó durante 4 h a 0 °C. Se inactivó con hielo/agua a 0 °C, a continuación se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 3). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con solución salina saturada, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo se purificó en una columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 4/1) para dar 2 g (45 %) de etil(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)carbamato de terc-butilo en forma de un aceite incoloro.

Etapa 4

A una solución de etil(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)carbamato de terc-butilo (2,18 g, 10 mmol, 1,0 equiv.), en DCM (150 ml) se añadió peryodinano de Dess-Martin (4,24 g, 10 mmol, 1,0 equiv.), en porciones a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. Se añadieron soluciones acuosas saturadas de hidrogenocarbonato sódico y tiosulfato sódico. La mezcla resultante se agitó durante 0,5 h. La fase orgánica se separó, se lavó con hidrogenocarbonato sódico saturado y solución salina saturada, se secó sobre sulfato sódico y se concentró para dar 1,5 g (71 %) de metil(2-etil-1-oxopropan-2-il)carbamato de terc-butilo en forma de un aceite incoloro.

Etapa 5

A una solución de 3-((S)-2-((4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)-3-oxopropanonitrilo (236 mg, 0,5 mmol, 1 equiv.), y etil(2-metil-1-oxopropan-2-il)carbamato de terc-butilo (2,15 g, 10 mmol, 20 equiv.), en dioxano (30 ml) se añadieron 0,5 ml de piperidina, 1 gota de AcOH y 2 g de tamices moleculares de 4 Å. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 110 °C. Los sólidos se retiraron por filtración, el filtrado se diluyó con 200 ml de acetato de etilo, se lavó con solución salina saturada, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró y se purificó en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/MeOH a 10/1) para dar 60 mg (19 %) de 5-((S)-2-((4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)-4-ciano-2-metil-5-oxopent-3-en-2-il(etil)carbamato de terc-butilo en forma de un sólido de color blanco.

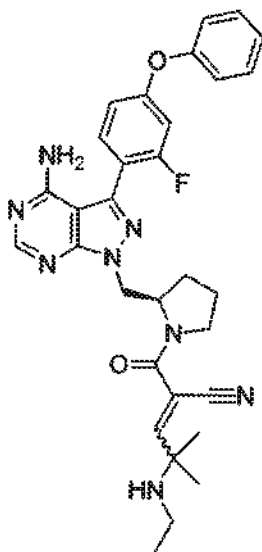
Etapa 6

A una solución de 5-((S)-2-((4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)-4-ciano-2-metil-5-oxopent-3-en-2-il(etil)carbamato de terc-butilo (60 mg, 0,089 mmol) en DCM (8 ml) se añadieron 2 ml de CF₃COOH. La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente, a continuación se concentró y se purificó por HPLC preparativa. Condiciones: (n.º 1-HPLC preparativa-001 (SHIMADZU)): Columna, SunFire Prep C 18, 19*150 mm de 5 µm; fase móvil, agua con un 0,05 % de TFA y CH₃CN (de un 40 % de CH₃CN hasta un 100 % en 20 min); Detector, 254 nm. Esto dio como resultado 12 mg (16 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco y sal de bis TFA. LC-MS: *m/z* 569 (M+H⁺). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃+D₂O, ppm): 8,31 (s, 1H), 7,51-7,44 (m, 3H), 7,37 (s, 1H), 7,28-7,25 (m, 1H), 7,13 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 6,95 (dd, J = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 6,85 (c, J = 11,6 Hz, 2,0 Hz, 1H), 4,89-4,65 (m, 3H), 3,76-3,57 (m, 4H), 2,14-1,83 (m, 4H), 1,50-1,49 (d, 6H), 1,31 (t, q = 6,8 Hz, 3H).

Ejemplo 41

Síntesis de 2-(R)-2-((4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-4-(etilamino)-4-metilpent-2-enonitrilo

5

Etapa 1

- 10 A una solución de 3-((R)-2-((4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)-3-oxopropanonitrilo (236 mg, 0,5 mmol, 1 equiv.), y etil(2-metil-1-oxopropan-2-il)carbamato de terc-butilo (2,15 g, 10 mmol, 20 equiv.), en dioxano (30 ml) se añadieron 0,5 ml de piperidina, 1 gota de AcOH y 2 g de tamices moleculares de 4 Å. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 110 °C. Los sólidos se retiraron por filtración, el filtrado se diluyó con 200 ml de acetato de etilo, se lavó con solución salina saturada, se secó sobre Na₂SO₄, se concentra y se purificó en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/MeOH a 10/1) para dar 60 mg (19 %) de 5-((R)-2-((4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)-4-ciano-2-metil-5-oxopent-3-en-2-il(etil)carbamato de terc-butilo en forma de un sólido de color blanco.
- 15

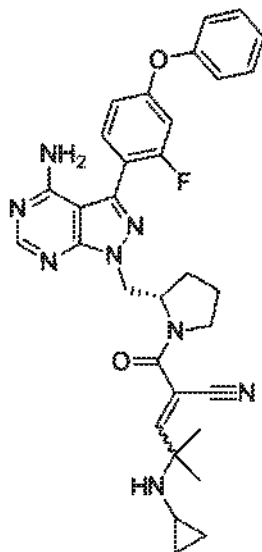
Etapa 2

- 20 A una solución de 5-((R)-2-((4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)-4-ciano-2-metil-5-oxopent-3-en-2-il(etil)carbamato de terc-butilo (60 mg, 0,089 mmol) en DCM (10 ml) se añadieron 2,5 ml de CF₃COOH. La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La fase volátil se retiró a presión reducida y el residuo se purificó en HPLC preparativa. Condiciones: (n.º 1-HPLC preparativa-001 (SHIMADZU)): Columna, SunFire Prep C18, 19*150 mm de 5 µm; fase móvil, agua con un 0,05 % de TFA y CH₃CN (de un 40 % de CH₃CN hasta un 100 % en 20 min); Detector, 254 nm. Esto dio como resultado 12 mg (16 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco y sal de bis TFA. LC-MS: *m/z* 569 (M+ H⁺). RMN H (400 MHz, CD₃OD, ppm): 8,37 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,57 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,48 (t, J = 8,0 Hz, 2 H), 7,28 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,17 (d, 8,0 Hz, 2H), 6,97 (dd, J = 8,4 Hz, 2,0 Hz, 1H), 6,91 (dd, J = 11,6 Hz, 2,0 Hz, 1H), 4,95-4,82 (m, 2H), 4,70-4,65 (m, 1H), 3,71-3,65 (m, 3H), 3,59-3,55 (m, 1H), 2,15-2,11 (m, 1H), 2,02-1,93 (m, 2H), 1,81-1,79 (m, 1H), 1,53 (s, 3H), 1,47 (s, 3H), 1,29 (t, J = 7,2 Hz, 3H).
- 30

Ejemplo 42

Síntesis de 2-((S)-2-((4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)-3-oxopropanonitrilo-4-(ciclopropilamino)-4-metilpent-2-enonitrilo

5

Etapa 1

10 A un tubo cerrado herméticamente de 250 ml se añadió 2-bromo-2-metilpropanoato de etilo (19,4 g, 0,1 mol, 1,0 equiv.), ciclopropanamina (11,4 g, 0,2 mol, 2,0 equiv.), K₂CO₃ (27,6 g, 0,2 mol, 2,0 equiv.), KI (1,66 g, 0,01 mol, 0,1 equiv.), y 200 ml de MeCN. La mezcla se agitó a 100 °C durante 12 h y a continuación se enfrió a temperatura ambiente y los sólidos se filtraron. El filtrado se concentró y se purificó en columna sobre gel de sílice eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo = 4/1 para dar 8,0 g (46 %) de 2-(ciclopropilamino)-2-metilpropanoato de etilo.

15

Etapa 2

20 A una solución de LiAlH₄ (760 mg, 20 mmol, 1,0 equiv.), en THF (50 ml) se añadió 2-(ciclopropilamino)-2-metilpropanoato de etilo (3,42 g, 20 mmol, 1,0 equiv.), en THF (10 ml) a 0 °C en atmósfera de N₂. La suspensión resultante se agitó a 0 °C durante 2 h. La reacción se interrumpió con Na₂SO₄·10 H₂O (3,0 g) a 0 °C. El sólido se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. Esto dio como resultado 2-(ciclopropilamino)-2-metilpropan-1-ol 1,3 g (50 %) en forma de un sólido de color blanco.

Etapa 3

25 A una solución de cloruro de oxalilo (11,43 g, 90 mmol, 1,5 equiv.), en DCM (300 ml) se añadió DMSO (11,7 g, 150 mmol, 2,5 equiv.), a -78 °C en atmósfera de N₂. La mezcla resultante se agitó durante 0,5 h y a continuación se añadió una solución de 2-(ciclopropilamino)-2-metilpropan-1-ol (7,74 g, 60 mmol, 1,0 equiv.), en DCM (20 ml) gota a gota a -78 °C y a continuación se agitó durante otra 1 h. A continuación se añadió TEA (36,4 g, 0,36 mol, 6,0 equiv.), y la agitación continuó durante 20 min a temperatura ambiente. La reacción a continuación se diluyó con DCM (200 ml) y se lavó con NaHCO₃ ac. y solución salina saturada, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró para dar el producto en bruto, que se purificó con destilación a presión reducida. Esto dio como resultado 1,0 g (13 %) de 2-(ciclopropilamino)-2-metilpropanal que se obtuvo en forma de un aceite incoloro.

Etapa 4

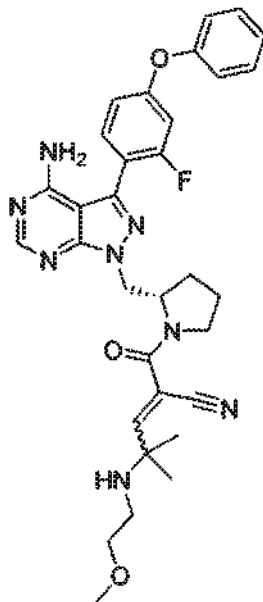
35 Una solución de 3-((S)-2-((4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)-3-oxopropanonitrilo (118 mg, 0,25 mmol, 1,0 equiv.), 2-(ciclopropilamino)-2-metilpropanal (0,16 g, 1,25 mmol, 5,0 equiv.), y una gota de piperidina en MeCN (10 ml) se agitó durante una noche a 40 °C. El disolvente se retiró y el residuo se purificó en HPLC preparativa. Condiciones: (n.º 1-HPLC preparativa-001 (SHIMADZU)): Columna, SunFire Prep C18, 19*150 mm de 5 µm; fase móvil, agua con un 0,05 % de TFA y CH₃CN (de un 40 % de CH₃CN hasta un 100 % en 20 min); Detector, 254 nm. Esto dio como resultado 40 mg (27 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco y sal de bis TFA. LC-MS: *m/z* 581 (M+ H⁺). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃+D₂O, ppm): 8,33 (s, 1H), 7,54-7,43 (m, 3H), 7,33 (s, 1H), 7,28-7,25 (m, 1H), 7,07 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,94 (dd, J = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 6,85 (dd, J = 11,6, 2,0 Hz, 1H), 4,89-4,64 (m, 3H), 3,65-3,52 (m, 2H), 2,78 (m, 1H), 2,14-1,79 (m, 4H),

45

1,57-1,55 (d, 6H), 1,20 (m, 2H), 0,98 (m, 2H).

Ejemplo 43

5 Síntesis de 2-((S)-2-((4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-4-(2-metoxietilamino)-4-metilpent-2-enonitrilo

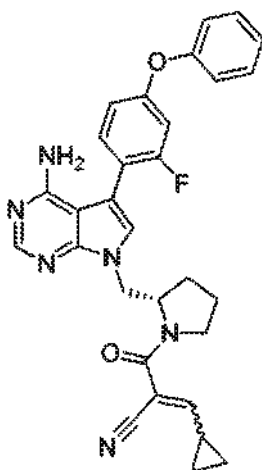


10 A una suspensión de 4-amino-2-((S)-2-((4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-4-metilpent-2-enonitrilo (210 mg, 0,39 mmol, 1,0 equiv.), KI (130 mg, 0,78 mmol, 2,0 equiv.), y carbonato potásico (166 mg, 1,17 mmol, 3,0 equiv.), en CH₃CN (15 ml) se añadió 1-bromo-2-metoxietano (160 mg, 1,17 mmol, 3,0 equiv.). La suspensión resultante se agitó a 50 °C durante una noche. El disolvente se retiró a presión reducida y a continuación se añadió agua (20 ml) al residuo. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (30 ml*3). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con solución salina saturada, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron. El residuo se purificó en HPLC preparativa. Condiciones: (n.º 1-HPLC preparativa-001 (SHIMADZU)): Columna, SunFire Prep C18, 19*150 mm de 5 µm; fase móvil, AGUA CON un 0,5 % de NH₄OH y CH₃CN (de un 40 % de CH₃CN hasta un 100 % en 20 min); Detector, 254 nm. Esto dio como resultado 8,7 mg (3,7 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino. MS (ESI, ión pos.) m/z: 599 (M + 1) RMN H (400 MHz, CDCl₃, ppm): 8,38 (s, 1H), 7,54 (t, J = 8,4, 7, 2 Hz, 1 H), 7,45 (t, J = 7,6, 8,0 Hz, 2H), 7,28-7,25 (m, 1H), 7,13 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,95 (dd, J = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 6,87 (dd, J = 11,2, 2,4 Hz, 1H), 6,77 (s, 1H), 5,42 (s a, 2H), 4,93-4,90 (m, 1H), 4,83-4,82 (m, 1H), 4,70-4,65 (m, 1H), 3,67-3,65 (m, 5H), 3,36 (s, 3H), 3,36-3,31 (m, 1H), 2,20-2,89 (m, 3H), 1,88-1,71 (m, 1H), 1,61-1,51 (m, 4H), 1,35 (s, 3H), 1,33 (s, 3H).

25

Ejemplo 44**Síntesis de 2-{2-[4-amino-5-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-ilmetil]-pirrolidin-1-carbonil}-3-ciclopropil-acrilonitrilo**

5

Etapa 1

- 10 La mezcla de 2-(4-amino-5-yodo-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-ilmetil)-pirrolidina-1-carboxílico éster de terc-butilo del ácido (500,00 mg , 1,13 mmol, 1,0 equiv.), 3-fluoro-4-fenoxifenil-borónico ácido (240,00 mg, 1,13 mmol, 1,0 equiv.), Pd(PPh₃)₄ (100,00 mg) y Na₂CO₃ (300,00 mg ,2,83 mmol, 2,5 equiv.), en dioxano/H₂O (40/10 ml) se agitó a 90 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por TLC Preparativa para proporcionar 400 mg (70 %) de 2-[4-amino-5-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-ilmetil]-pirrolidina-1-carboxílico éster de terc-butilo del ácido.
- 15

Etapa 2

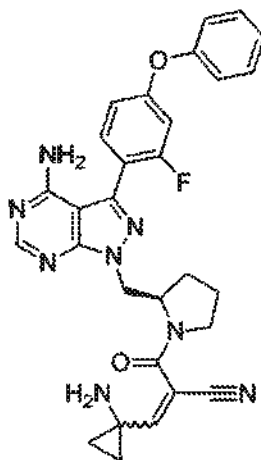
- 20 A una solución de éster de terc-butilo del ácido 2-[4-amino-5-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-ilmetil]-pirrolidina-1-carboxílico (400 mg, 0,79 mmol) en 10 ml de DCM, se añadió TFA (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h. A continuación, la mezcla se concentró para dar 5-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)-7-pirrolidin-2-ilmetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamina (320 mg), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 3

- 25 A una mezcla de 5-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)-7-pirrolidin-2-ilmetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamina (100 mg, 0,25 mmol, 1,0 equiv.), ácido 2-ciano-3-ciclopropilacrílico (42 mg, 0,3 mmol, 1,2 equiv.), y DIEA (97 mg, 0,75 mmol, 3,0 equiv.), en 10 ml de DCM se añadió HATU (145 mg, 0,38 mmol, 1,5 equiv.). La mezcla se agitó durante 4 h a TA en atmósfera de N₂. La LCMS mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por TLC Preparativa para proporcionar 71 mg (54 %) del compuesto del título. LCMS: mlz 523,2 (M + H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 0,866~0,920 (m, 2H), 1,177~1,194 (m, 2H), 1,569 (m, 1H), 1,721 (m, 2H), 1,883 (m, 2H), 3,200 (m, 2H), 3,511 (m, 1H), 4,360~4,475 (m, 2H), 6,125 (m, 2H), 6,642~6,664 (m, 1H), 6,898~6,920 (m, 1H), 6,977~7,010 (m, 1H), 7,150~7,232 (m, 4H), 7,371~7,471 (m, 3H) y 8,131 (m, 1H).
- 30

Ejemplo 45

5 **Síntesis de (R)-2-(2-((4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-3-(1-aminociclopropil)acrilonitrilo**

Etapa 1

10 A una solución de (1-(hidroximetil)ciclopropil)carbamato de terc-butilo (Bioorg. Med. Chem. Lett., 2008, 18 (6), 2188) (135 mg, 0,72 mmoles) en DCM (8 ml) se añadió peryodinato de Dess-Martin (277 mg, 0,65 mmol). Después de agitar 1 h, la reacción se filtró a través de celite y se concentró en un aceite de color amarillo que se purificó
15 adicionalmente mediante columna Isolera (7 %-70 % de acetato de etilo/hexanos) para proporcionar 84 mg (87 %) de (1-formilciclopropil)-carbamato de terc-butilo en forma de un sólido de color blanco.

Etapa 2

20 A una solución de 3-[(2R)-2-[[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]metil]pirrolidin-1-il]-3-oxo-propanonitrilo (100,mg, 0,2100 mmol) disuelto en metanol (4 ml) y DCM (4 ml) se añadió piperidina (0,1 ml, 0,8500 mmol) y N-(1-formilciclopropil)carbamato de terc-butilo (58,9 mg, 0,3200 mmol). La reacción se calentó a reflujo durante 6 hrs y a continuación se enfrió y se concentró. El residuo se disolvió en acetato de etilo (50 ml) y se lavó con agua (50 ml) y a continuación con solución salina saturada. La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se
25 concentró. El residuo se purificó en columna Isolera (1 %-8 % de MeOH/DCM) para proporcionar 39 mg (rendimiento de un 13 %) de N-[1-[3-[(2R)-2-[[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]metil]pirrolidin-1-il]-2-ciano-3-oxo-prop-1-enil]ciclopropil]carbamato de terc-butilo.

Etapa 3

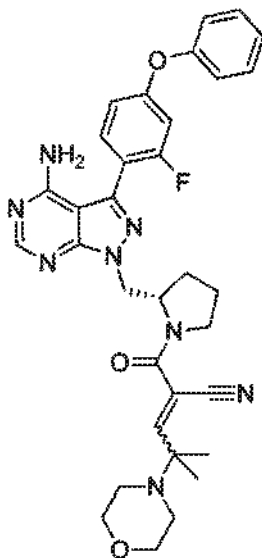
30 A una solución de N-[1-[3-[(2R)-2-[[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]metil]pirrolidin-1-il]-2-ciano-3-oxo-prop-1-enil]ciclopropil]carbamato de terc-butilo (27 mg, 0,04 mmol) en DCM (3 ml) se añadió TFA (1 ml). La solución se agitó durante 5 h y a continuación se concentró. El residuo se purificó por TLC preparativa (5 % de MeOH/DCM) para proporcionar 2,68 mg (12 %) del compuesto del título. MS (ión pos.) m/z: 539 (M + 1).

35

Ejemplo 46

Síntesis de 2-[(2S)-2-[[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]metil]pirrolidin-1-carbonil]-4-metil-4-morfolino-pent-2-enonitrilo.

5



A un tubo cerrado herméticamente se añadió 3-[(2S)-2-[[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]metil]pirrolidin-1-il]-3-oxo-propanonitrilo (900 mg, 1,91 mmol), etanol (12 l), piperidina (0,23 ml, 2,29 mmol) y 2-metil-2-morfolino-propanal (0,49 ml, 2,86 mmol). El tubo se cerró herméticamente y se calentó a 105 °C durante 24 horas. A continuación, la mezcla se enfrió, se concentró y a continuación se disolvió en acetato de etilo (100 ml) y se lavó con un 5 % de ácido cítrico (100 ml) y a continuación con solución salina saturada. La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El material en bruto se purificó en columna Isolera (tamaño de la columna de 100 g. Sistema de disolvente, un 4 %-8 % de MeOH/EtOAc) para obtener 245 mg (rendimiento de un 21 %) del compuesto del título. MS (ión pos.) m/z: 611 (M + 1).

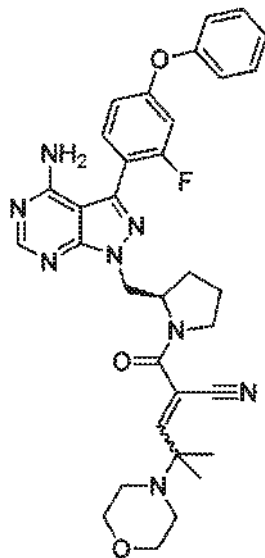
Procediendo como se ha descrito anteriormente por sustitución de 3-[(2S)-2-[[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]metil]pirrolidin-1-il]-3-oxo-propanonitrilo con (R)-3-(3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-il)-3-oxopropanonitrilo, se preparó (R)-2-(3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-4-metil-4-morfolinopent-2-enonitrilo.

20

Ejemplo 47

Síntesis de 2-[(2S)-2-[[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]metil]pirrolidin-1-carbonil]-4-metil-4-morfolino-pent-2-enonitrilo.

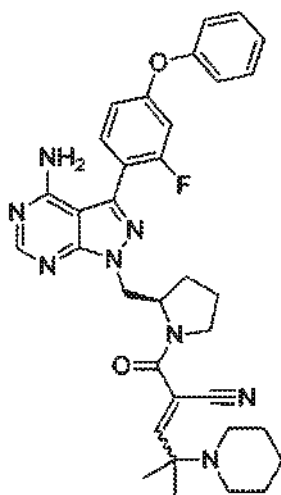
5



A un tubo cerrado herméticamente se añadió 3-[(2R)-2-[[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]metil]pirrolidin-1-il]-3-oxo-propanonitrilo (762,6 mg, 1,62 mmol), 2-metil-2-morfolino-propanal (508,54 mg, 3,23 mmol), piperidina (0,08 ml, 0,81 mmol) y etanol (6 ml). El tubo se cerró herméticamente y se calentó a 100 °C. Después de 22 horas, la reacción se enfrió y se evaporó. El residuo se purificó en columna Isolera (tamaño de la columna de 100 g, un 3 %-7 % de MeOH/EtOAc) para obtener 550 mg (rendimiento de un 56 %) del compuesto del título. MS (ión pos.) m/z: 611 (M + 1).

15 Ejemplo 48

Síntesis de 2-[(2R)-2-[[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]metil]pirrolidin-1-carbonil]-4-metil-4-(1-piperidil)pent-2-enonitrilo



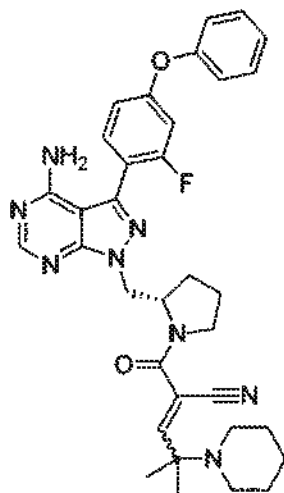
20

Una solución de 3-[(2R)-2-[[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]metil]pirrolidin-1-il]-3-oxo-propanonitrilo (150,mg, 0,32 mmol), piperidina (0,03 ml, 0,32 mmol) y 2-metil-2-(1-piperidil)propanal (74,08 mg, 0,48 mmol) en etanol (8 ml) se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 90 °C durante 16 horas. La solución se enfrió y se concentró. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con un 5 % de ácido cítrico y solución salina saturada y a continuación se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El material en bruto se purificó en columna Isolera (columna de 10 gramos de un 0 % a un 6 % de MeOH/acetato de etilo) para obtener 15 mg (8 %) del compuesto del título. MS (ión pos.) m/z: 609 (M + 1).

25

Ejemplo 49

Síntesis de 2-[(2S)-2-[[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]metil]pirrolidin-1-carbonil]-4-metil-4-(piperidil)pent-2-enonitrilo

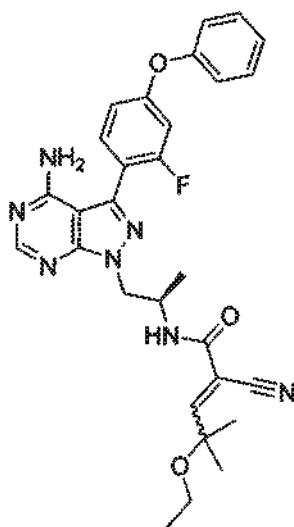


5

A un vial para microondas se añadió 3-[(2S)-2-[[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]metil]pirrolidin-1-il]-3-oxo-propanonitrilo (139,3 mg, 0,30 mmol), piperidina (0,04 ml, 0,35 mmol), 2-metil-2-(1-piperidil)propanal (68,8 mg, 0,4400 mmol) y tolueno (3 ml). El vial se calentó en condiciones de microondas a 160 °C durante 3 horas. La reacción se enfrió y se concentró, a continuación se disolvió en acetato de etilo (30 ml) y se lavó con HCl 2 M. La fase acuosa se basificó a pH ~ 7,5 con NaHCO₃ sat. y se lavó con acetato de etilo. La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró y el material en bruto se purificó en columna Isolera (1 %-10 % de MeOH/acetato de etilo) para obtener 32 mg (18 %) del compuesto del título. MS (ión pos.) m/z: 609 (M + 1).

15 Ejemplo 50

Síntesis de N-[(1R)-2-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]-1-metil-etil]-2-ciano-4-etoxi-4-metil-pent-2-enamida



20

Etapas 1

A una solución de N-[(1R)-2-hidroxi-1-metil-etil]carbamato de terc-butilo (1,9 g, 10,8 mmol), 3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (2,0 g, 7,7 mmol) y PPh₃ (6,1 g, 23,2 mmol) en THF (80 ml) enfriada con un baño de hielo se añadió DIAD (3,0 ml, 15,5 mmol; en 28 ml de THF) gota a gota durante un periodo de 1 hora. A continuación, la reacción se agitó durante 24 h a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó en acetato de etilo (50 ml) y se lavó con agua y solución salina saturada. La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El material resultante se suspendió en un 20 % de acetato de etilo en dioxano (1000 ml) y se sonicó durante 1 hora. El sólido se recogió por

filtración para obtener 2,1 g (66 %) de N-[(1R)-2-(4-amino-3-yodo-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-1-metil-etil]carbamato de terc-butilo en forma de un sólido de color blanco.

Etapa 2

5 A un tubo para microondas se añadió N-[(1R)-2-(4-amino-3-yodo-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-1-metil-etil]carbamato de terc-butilo (1,7 g, 4,1 mmol), ácido (2-fluoro-4-fenoxifenil)borónico (1,4 g, 6,1 mmol), K₂CO₃ (1,27 g, 9,2 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (213 mg, 0,18 mmol) y 1,4-dioxano (12 ml) y agua (3 ml). La mezcla se tapó y se calentó en condiciones de microondas durante 140 °C durante 10 minutos. La reacción se enfrió y se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y se lavó con agua (50 ml) y solución salina saturada. La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó para obtener 2,56 g de N-[(1R)-2-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]-1-metil-etil]carbamato de terc-butilo en bruto. Esto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 3

15 A una solución de N-[(1R)-2-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]-1-metil-etil]carbamato de terc-butilo (2,56 g, 5,35 mmol) en DCM (20 ml) se añadió HCl 4 N en dioxano (15 ml). Después de agitar 18 h a temperatura ambiente, la reacción se diluyó con DCM (100 ml) y se extrajo con agua (200 ml). La fase acuosa se lavó de nuevo con DCM (50 ml). La fase acuosa se puso en un vaso de precipitados de 2 l junto con acetato de etilo (50 ml) y se agitó a la vez que se añadía NaOH (perlas) para ajustar el pH a ~11. Se añadió más acetato de etilo (100 ml) y a continuación las fases se separaron y la fase acuosa se lavó con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución salina saturada y a continuación se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron para obtener 1,8 g (90 %) de 1-[(2R)-2-aminopropil]-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina en forma de un sólido.

Etapa 4

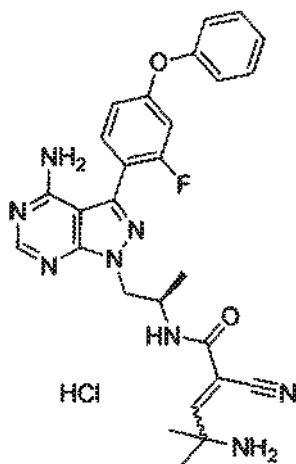
25 A una solución de 1-[(2R)-2-aminopropil]-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (1826 mg, 4,83 mmol), ácido 2-cianoacético (821 mg, 9,7 mmol) y TEA (2,0 ml, 14,5 mmol) en DMF (25 ml) se añadió HATU (2,75 g, 7,24 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. A continuación, la mezcla se evaporó hasta un aceite y se disolvió en acetato de etilo (100 ml) y se lavó con un 5 % de ácido cítrico (50 ml) y solución salina saturada. La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó. El material en bruto se purificó en columna Isolera (columna de 10 g, un 2 % - 6 % de MeOH/DCM) para obtener 2,1 g (98 %) de N-[(1R)-2-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]-1-metil-etil]-2-ciano-acetamida.

Etapa 5

35 A un tubo cerrado herméticamente se añadió N-[(1R)-2-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]-1-metil-etil]-2-ciano-acetamida (105 mg, 0,24 mmol), piperidina (0,01 ml, 0,12 mmol), 2-etoxi-2-metil-propanal (0,07 ml, 0,47 mmol) y etanol (4 ml). El tubo se tapó, y se calentó a 85 °C durante 60 h. La reacción se enfrió y se evaporó. El aceite en bruto resultante se disolvió en DCM (30 ml) y se lavó con agua (30 ml) y solución salina saturada, a continuación se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El material resultante se purificó en columna Isolera (columna de 10 g, un 3 %-7 % de MeOH/DCM) para obtener 10 mg (8 %) del compuesto del título. MS (ión pos.) m/z: 544 (M + 1).

Ejemplo 51**Síntesis de HCl 4-amino-N-[(1R)-2-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]-1-metil-etil]-2-ciano-4-metil-pent-2-enamida**

5

Etapa 1

- 10 A un tubo cerrado herméticamente se añadió N-[(1R)-2-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]-1-metil-etil]-2-ciano-acetamida (160 mg, 0,36 mmol), N-(1,1-dimetil-2-oxo-etil)carbamato de terc-butilo (0,13 ml, 0,54 mmol) piperidina (0,02 ml, 0,18 mmol) y etanol (4 ml). El tubo se tapó y se calentó a 110 °C durante 2 horas. La reacción se enfrió y se concentró se disolvió en acetato de etilo (30 ml) y se lavó con agua (30 ml) y solución salina saturada. La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El material en bruto se purificó en columna Isolera (columna de 25 g, un 2 %-7 % de MeOH/DCM) para obtener 77 mg, (35 %) de N-[4-[(1R)-2-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]-1-metil-etil]amino]-3-ciano-1,1-dimetil-4-oxo-but-2-enil]carbamato de terc-butilo en forma de un sólido. MS (ión pos.) m/z: 615 (M + 1).

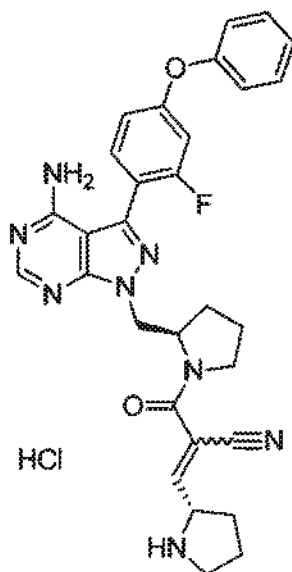
Etapa 2

- 20 A una solución de N-[4-[(1R)-2-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]-1-metil-etil]amino]-3-ciano-1,1-dimetil-4-oxo-but-2-enil]carbamato de terc-butilo (71 mg, 0,12 mmol) en metanol (1 ml) se añadió HCl 4 N en Dioxano (2 ml). La solución se agitó durante 4 días y a continuación se añadió gota a gota a éter etílico en agitación (70 ml). La suspensión se agitó durante 30 minutos y a continuación se filtró y se aclaró con éter etílico (10 ml) para obtener 57 mg (95 %) del compuesto del título en forma de una sal de HCl.

Ejemplo 52

Síntesis de HCl de 2-[(2R)-2-[[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]metil]pirrolidin-1-carbonil]-3-[(2S)-pirrolidin-2-il]prop-2-enonitrilo

5

**Etapa 1**

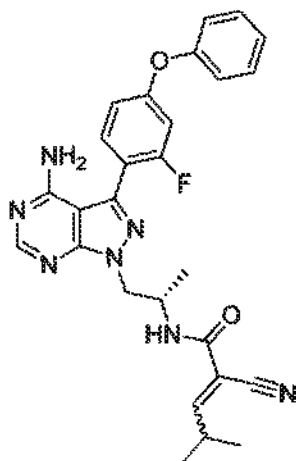
- 10 A un tubo cerrado herméticamente se añadió 3-[(2R)-2-[[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]metil]pirrolidin-1-il]-3-oxo-propanonitrilo (507 mg, 1,07 mmol), (2S)-2-formilpirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (0,2,ml, 1,1 mmol), piperidina (0,05 ml, 0,54 mmol) y etanol (3 ml). El tubo se tapó y se calentó a 100 °C durante 16 h. La reacción no se completó de modo que se añadió una cantidad adicional de (2S)-2-formilpirrolidina-1-
- 15 carboxilato de terc-butilo (732 mg, 3 equiv.), y el calentamiento continuó durante 4 hrs a 110 °C. La reacción se enfrió y se concentró y a continuación se disolvió en DCM (50 ml) y se lavó con agua (50 ml) y solución salina saturada. La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El material resultante se purificó en columna Isolera (columna de 250 g; un 2 % - 3 % de MeOH/DCM) para proporcionar 403 mg (57 %) de (2S)-2-[3-[(2R)-2-[[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]metil]pirrolidin-1-il]-2-ciano-3-oxo-prop-1-enil]pirrolidina-1-
- 20 carboxilato de terc-butilo en forma de un sólido.

Etapa 2

- A una solución de (2S)-2-[3-[(2R)-2-[[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]metil]pirrolidin-1-il]-2-ciano-3-oxo-prop-1-enil]pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (84 mg, 0,13 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) se añadió HCl 4 N en dioxano (0,16 ml). La solución se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente y a continuación se concentró. El residuo se disolvió en metanol (~1 ml) y se añadió gota a gota a éter etílico (20 ml) a la vez que se agitaba. El sólido resultante se recogió por filtración para proporcionar 42 mg (59 %) del compuesto del título en forma de una sal de HCl. MS (ión pos.) m/z: 553 (M + 1).
- 25

Ejemplo 53

30

Síntesis de N-((S)-1-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)propan-2-il)-2-ciano-4-metilpent-2-enamida

5

Etapa 1

En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 500 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, a una mezcla de 3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (7,83 g, 30,00 mmol, 1,00 equiv.), TPP (11,8 g, 44,99 mmol, 1,50 equiv.), tetrahidrofurano (200 ml), terc-butil N-[(2S)-1-hidroxiopropan-2-il]carbamato (6,3 g, 35,95 mmol, 1,00 equiv.), se añadió DIAD (9,1 g, 45,00 mmol, 1,50 equiv.), gota a gota a 0 °C. La mayor parte del disolvente se retiró a presión reducida y el sólido se recogió por filtración, que se lavó con éter de petróleo. Esto dio como resultado 5,6 g (45 %) de N-[(2S)-1-[4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]propan-2-il]carbamato de terc-butilo en forma de un sólido en polvo de color amarillo.

15

Etapa 2

Una mezcla de N-[(2S)-1-[4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]propan-2-il]carbamato de terc-butilo (3,5 g, 8,37 mmol, 1,00 equiv.), Pd(dppf)Cl₂ (310 mg, 0,42 mmol, 0,05 equiv.), carbonato potásico (3,5 g, 25,32 mmol, 3,00 equiv.), ácido (2-fluoro-4-fenoxifenil)borónico (2,05 g, 8,84 mmol, 1,10 equiv.), en dioxano/H₂O (4/1) (50 ml) se agitó durante 4 h a 100 °C. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1/1). Esto dio como resultado 3,7 g (92 %) de N-[(2S)-1-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]propan-2-il]carbamato de terc-butilo en forma de un sólido de color amarillo.

25

Etapa 3

Una mezcla de N-[(2S)-1-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]propan-2-il]carbamato de terc-butilo (3,7 g, 7,73 mmol, 1,00 equiv.), y ácido trifluoroacético (10 ml) en diclorometano (40 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla resultante se concentró al vacío. Esto dio como resultado 4,5 g (en bruto) de ácido 1-[(2S)-2-aminopropil]-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina; trifluoroacético en forma de un sólido de color marrón.

30

Etapa 4

A una mezcla de N-[(2R)-1-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]propan-2-il]-2,2,2-trifluoroacetamida (4,5 g, 9,49 mmol, 1,00 equiv.), trietilamina (4,6 g, 45,4 mmol, 6,00 equiv.), ácido 2-cianoacético (980 mg, 11,52 mmol, 1,50 equiv.), en DMF (40 ml) se añadió HATU (4,4 g, 11,57 mmol, 1,50 equiv.). La solución resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente y a continuación se diluyó con 50 ml de agua. El sólido se retiró por filtración y se lavó con éter de petróleo. Esto dio como resultado 2,5 g (59 %, dos etapas) de N-[(2S)-1-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]propan-2-il]-2-cianoacetamida en forma de un sólido de color amarillo.

35

40

Etapa 5

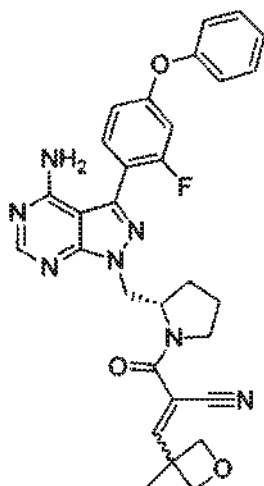
Una suspensión de N-[(2S)-1-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]propan-2-il]-2-cianoacetamida (250 mg, 0,56 mmol, 1,00 equiv.), 2-metilpropanal (81 mg, 1,12 mmol, 2,00 equiv.), y piperidina (47 mg, 0,55 mmol, 1,00 equiv.), en metanol (15 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de

45

petróleo (1/1). El producto purificado se volvió a purificar en HPLC preparativa eluyendo con TFA (0,05 %)/H₂O y CH₃CN. La fase orgánica se retiró a presión reducida. La fase acuosa se ajustó a 10 con carbonato potásico, que se extrajo con DCM. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con solución salina saturada, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentró. Esto dio como resultado 46,4 mg (17 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. LC-MS m/z: 500 (M + 1). RMN H (400 MHz, CDCl₃, ppm): 8,49 (s, 1H), 8,12 (d, J = 7, 2 Hz, 1H), 7,60 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 7,44 (m, 3H), 7,25-7,21 (m, 1H), 7,13 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,94 (dd, J = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 6,88 (dd, J = 11,2, 2,4 Hz, 1H), 5,51 (s a, 2H), 4,74-4,55 (m, 3H), 3,00-2,95 (m, 1H), 1,21 (d, J = 6,8, 3H), 1,15 (d, J = 6,8 Hz, 6H).

10 Ejemplo 54

2-[(2S)-2-[[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]metil]-pirrolidin-1-carbonil]-3-(3-metiloxetan-3-il)prop-2-enonitrilo



15

A una suspensión de 3-[(2S)-2-[[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]metil]pirrolidin-1-il]-3-oxo-propanonitrilo (74,mg, 0,16 mmol) en etanol (3 ml) se añadió 3-metiloxetano-3-carbaldehído (78,54 mg, 0,78 mmol) y a continuación piperidina (0,02 ml, 0,16 mmol) y la mezcla se calentó a 80 °C con agitación. Después de 3 h, la mezcla se enfrió y se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato sódico, y a continuación se filtró. Los disolventes se retiraron para proporcionar un aceite que se purificó por cromatografía en columna (gradiente de cloruro de metileno puro a 95-5 de cloruro de metileno:MeOH). Las fracciones puras se concentraron, a continuación se recogieron en acetonitrilo/agua, se congelaron y se liofilizaron para proporcionar 2-[(2S)-2-[[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]metil]pirrolidin-1-carbonil]-3-(3-metiloxetan-3-il)prop-2-enonitrilo en forma de un sólido incoloro que pesaba 14 mg.

20

25

Ejemplos Biológicos

Ensayo de TR-FRET de Tirosina Quinasa

30

La inhibición de la actividad enzimática de la tirosina quinasa por compuestos se mide usando transferencia de energía de resonancia de fluorescencia resuelta en el tiempo (TR-FRET) (folleto de Invitrogen: Optimization of a LanthaScreen Kinase assay for BTK). En el presente documento, una señal se observa solamente cuando un anticuerpo de fosfotirosina acoplado a Europio se une al péptido fosforilado. En primer lugar, los compuestos se preparan en un 100 % de DMSO y se diluyen en serie 10 veces a través de una dilución de 3 veces. A continuación, se transfieren 2,5 µl de inhibidor a la placa de ensayo de 384 pocillos (N.º de Catálogo de Corning 3676) a 4 veces la concentración final del ensayo. A continuación, se prepara con antelación una solución de 2 veces la concentración final de la enzima de quinasa apropiada y sustrato peptídico acoplado a Alexafluor 647 (N.º de Catálogo de Invitrogen 5693) en un tampón de quinasa de Hepes 50 mM a pH 7,5, MgCl₂ 10 mM, y EGTA 1 mM. Para esta solución, la concentración final de la quinasa y péptido apropiados es por lo general 1 nM y 100 nM, respectivamente. Se añaden 5 µl de esta mezcla de 2 veces de quinasa y péptido como la segunda etapa del procedimiento a la placa de ensayo de 384 pocillos. Para iniciar la reacción enzimática, se añaden 2,5 µl de una solución de ATP en exceso de 4 veces en tampón de quinasa a la placa de ensayo de 384 pocillos. La concentración final de ATP por lo general se ajusta a la Km para ATP. Se permite que la reacción evolucione durante 60 minutos. Durante la reacción de quinasa, una solución de parada que consiste en EDTA y un anticuerpo de fosfotirosina que contiene Europio (N.º de Catálogo de Invitrogen 5692) se prepara en tampón de dilución de TR-FRET (N.º de Catálogo de Invitrogen 3574). La solución de parada contiene una concentración de EDTA de 20 mM y una

35

40

45

concentración de anticuerpo de 4 nM. Después de la reacción de 60 minutos, se añaden 10 µl de la solución de parada a todos los pocillos. Cada pocillo se mezcla y se incuba durante 30 minutos a temperatura ambiente. Las placas se leen en un lector de placas Envision TR-FRET de Perkin Elmer con ajustes de LanthaScreen. La longitud de excitación es 337 nm y las longitudes de onda de emisión son 620 nm y 665 nm. Los datos se adquieren como la proporción de emisión a 665 nm/emisión a 620 nm y se representan con una función de la concentración del compuesto para determinar la potencia del compuesto. En el presente documento, una señal se observa solamente cuando un anticuerpo de fosfotirosina acoplado a Europio se une al péptido fosforilado.

Ejemplo 2

Ensayo Enzimático Radiométrico de BTK

La actividad de BTK se mide mediante la formación de producto basándose en la incorporación de $^{33}\text{PO}_4$ a partir de [^{33}P]ATP en un péptido de sustrato etiquetado con biotina (véase Dinh M., *et al.*, Activation mechanism and steady state kinetics of Bruton's tyrosine kinase. J. Biol Chem. 282: 8768-76. 2007). El péptido se aísla a partir de [^{33}P]ATP sin reaccionar usando revestidas con estreptavidina. Cada pocillo de una placa con fondo en V de 96 pocillos (Greiner, Monroe, NC) contiene tampón de ensayo (imidazol 8 mM, pH 7,2, 2-fosfato de glicerol 8 mM, EGTA 200 µM, MgCl_2 20 mM, MnCl_2 1 mM, 0,1 mg/ml de albúmina de suero bovino y ditioneitol 2 mM) que se combinó a 40 µl con una mezcla de sustratos disueltos en tampón de ensayo de tal manera que las concentraciones finales fueran 1 uCi de [^{33}P]ATP, ATP 100 µM, y sustrato peptídico (biotina-Aca-AAAEIYGEI-NH₂). El inicio de la reacción se produce mediante la adición de BTK a una concentración final de 10 nM. La reacción se incuba a 30 °C durante 15 min. La reacción se detiene transfiriendo 25 µl de muestra a una placa de filtro de difluoruro de polivinilideno hidrófilo de 96 pocillos y 1,2 µm (Millipore, Billerica, MA) que contiene un 10 % de perlas de estreptavidina-Sepharose (GE Healthcare) disueltas en solución salina tamponada con fosfato más EDTA 50 mM. Las placas de filtro se lavan con NaCl 2 M, a continuación con NaCl 2 M con un 1 % de ácido fosfórico y a continuación con H₂O. Las placas se dejaron secar y se añadió Microscint-20 (PerkinElmer Life Sciences, Boston, MA). El fosfoproducto de [^{33}P] se detecta con un contador de centelleo de recuento superior. La actividad enzimática se calcula para cada punto de datos. El número corregido de recuentos en cada pocillo se determina restando los recuentos de fondo de los recuentos medidos. Este valor se divide a continuación entre el número total de recuentos que estaban presentes originalmente en la solución (determinado mediante salpicadura y recuento de un volumen equivalente de muestra sin lavar en una placa de filtro) y multiplicado por la concentración de ATP en solución para dar la concentración de producto fosforilado formado. La selectividad para BTK se determinará usando servicios de identificación sistemática cruzada de quinasa disponibles en el mercado (DiscoverX, San Diego, CA).

Ejemplo 3

Ensayo de TR-FRET, BTK

La inhibición de la actividad enzimática de BTK por compuestos se mide is medido usando transferencia de energía de resonancia de fluorescencia resuelta en el tiempo (TR-FRET) (folleto de Invitrogen: Optimization of a LanthaScreen Kinase assay for BTK). En el presente documento, una señal se observa solamente cuando un anticuerpo de fosfotirosina acoplado a Europio se une al péptido fosforilado. En primer lugar, los compuestos se preparan en un 100 % de DMSO y se diluyen en serie 10 veces a través de una dilución de 3 veces. A continuación, se transfieren 2,5 µl de inhibidor a la placa de ensayo de 384 pocillos (N.º de Catálogo de Corning 3676) a 4 veces la concentración final del ensayo. A continuación, se prepara con antelación una solución de 2 veces la concentración final de la enzima de BTK (N.º de Catálogo de Invitrogen PV3363) y sustrato peptídico acoplado a Alexafluor 647 (N.º de Catálogo de Invitrogen 5693) en un tampón de quinasa de Hepes 50 mM a pH 7,5, MgCl_2 10 mM, y EGTA 1 mM. Para esta solución, la concentración final de BTK y péptido apropiados es por lo general 1 nM y 100 nM, respectivamente. Se añaden 5 µl de esta mezcla de 2 veces de quinasa y péptido como la segunda etapa del procedimiento a la placa de ensayo de 384 pocillos. Para iniciar la reacción enzimática, se añaden 2,5 µl de una solución de ATP en exceso de 4 veces en tampón de quinasa a la placa de ensayo de 384 pocillos. La concentración final de ATP por lo general se ajusta a la Km para ATP de 100 µM. Se permite que la reacción evolucione durante 60 minutos. Durante la reacción de quinasa, una solución de parada que consiste en EDTA y un anticuerpo de fosfotirosina que contiene Europio (N.º de Catálogo de Invitrogen 5692) se prepara en tampón de dilución de TR-FRET (N.º de Catálogo de Invitrogen 3574). La solución de parada contiene una concentración de EDTA de 20 mM y una concentración de anticuerpo de 4 nM. Después de la reacción de 60 minutos, se añaden 10 µl de la solución de parada a todos los pocillos. Cada pocillo se mezcla y se incuba durante 30 minutos a temperatura ambiente. Las placas se leen en un lector de placas Envision TR-FRET de Perkin Elmer con ajustes de LanthaScreen. La longitud de excitación es de 337 nm y las longitudes de onda de emisión son 620 nm y 665 nm. Los datos se adquieren como la proporción de emisión a 665 nm/emisión a 620 nm y se representan con una función de la concentración del compuesto para determinar la potencia del compuesto. En el presente documento, una señal se observa solamente cuando un anticuerpo de fosfotirosina acoplado a Europio se une al péptido fosforilado.

Ejemplo 4

Actividad de BTK celular medida mediante ensayo de indicador en células Ramos

5 El ensayo de indicador de selección de identificación sistemática basado en beta lactamasa se usa para medir la actividad basada en células BTK (documento de Condiciones de Protocolo y Ensayo de Identificación Sistemática Selectscreen de Invitrogen. Revisado el 08-Feb-2010). Se añaden 32 µl de células NFAT-bla RA1 (Invitrogen) diluidas en Medio de Ensayo a una densidad celular apropiada a la placa de ensayo de Poli-D-Lisina que contiene 4 µl de una dilución en serie 10X de un compuesto de control de BTK o compuestos de ensayo. La incubación previa a 10 37 °C/5 % de CO₂ en una incubadora humidificada con valoración de compuestos e inhibidor de control se realiza durante 30 minutos. Se añaden 4 µl de IgM anti-humana de cabra de activador de control 10X a la concentración de CE₈₀ determinada previamente a pocillos que contienen el inhibidor de control o compuestos. La placa se incuba durante 5 horas a 37 °C/5 % de CO₂ en una incubadora humidificada. Se añaden 8 µl de Solución de Carga de Substrato 1 µM a cada pocillo y la placa se incuba durante 2 horas a temperatura ambiente. La placa se lee en un 15 lector de placas de fluorescencia y los datos se analizan. Una proporción de respuesta se calcula a partir de las emisiones de sustrato escindido y sin escindir. La proporción de respuesta de los pocillos con diluciones del compuesto se compara con los pocillos que contienen solo DMSO para calcular el porcentaje de inhibición en cada concentración del compuesto. Se construye una curva de respuesta a la dosis y se calcula una CI₅₀.

20 Ejemplo 5

Ensayo de actividad enzimática de Btk

25 Un ensayo de quinasa basado en Caliper (Caliper Life Sciences, Hopkinton, MA) se usó para medir la inhibición de la actividad de Btk quinasa de un compuesto de Fórmula (IA), (I') o (I). Las diluciones en serie de los compuestos de ensayo se incubaron con Btk recombinante humana (2 nM), ATP (40 µM) y un sustrato peptídico fosfoaceptor FAM-GEEPLYWSFPAKKK-NH₂ (1 µM) a temperatura ambiente durante 3 h. A continuación, la reacción terminó con EDTA, la concentración final de 20 mM y el producto de reacción fosforilado se cuantificó en un Caliper Desktop Profiler (Caliper LabChip 3000). El porcentaje de inhibición se calculó para cada dilución del compuesto y se calculó 30 la concentración que produjo un 50 % de inhibición. Este valor se presenta como la CI₅₀. A continuación se proporciona la CI₅₀ para un n.º representativo de compuestos de la divulgación.

Comp N.º	CI ₅₀ (µM)	Comp N.º	CI ₅₀ (µM)
Tabla de Comp 1			
1	0,0031	7	,0013
2	,0037	8	,13
3	,175	9	,98
4	,061	10	,0054
5	,001	11	,014
6	,365	15A	0,0017
17A	,0021	24A	,0062
18A	,0023	25A	,0096
22A	,0018	27A	,004
28	,017	30A	,0017
31A	,002	36A	,0043
32A	,0017	37A	,0042
34	,0048	39A	,0071
35A	,0044	22B	,0026
25B	0,14	44A	0,005

ES 2 604 191 T3

Comp N.º	Cl ₅₀ (um)	Comp N.º	Cl ₅₀ (um)
Tabla de Comp 1			
27B	0,0006	44B	0,003
39B	0,0038	54A	0,002
41A	0,0032	56A	0,0033
43A	0,0018	57B	0,01
63B	0,033	69A	0,005
65B	0,056	70A	0,011
67	0,027	72A	0,0016
42A	,0028	72B	0,028
73B	0,011	79B	0,003
77B	0,007	59B	0,026
71A	0,007	80B	0,004
74B	0,008	81A	0,0044
75B	0,10	81B	0,0059
76B	0,007	82A	0,0022
78B	0,0075	82B	0,113
87B	0,012	83A	0,0014
84A	0,0036	83B	0,016
84B	0,0004	85A	0,0004
85B	0,0172	89A	3,1
87B	0,012	89B	6,6
88B	0,029	90A	0,052
95A	0,0265	95B	0,0032
102A	0,002	102B	0,006
104A	0,001	104B	0,020
105A	0,0013	105B	0,0255
106A	0,006	124A	0,002
106B	0,0015	126A	0,003
133A	0,007	139A	0,0007
156A	0,0073	171B	0,007
173B	0,034	175A	0,003
175B	0,001	182B	0,002
183B	0,003	184B	0,005

Comp N.º	CI ₅₀ (um)	Comp N.º	CI ₅₀ (um)
Tabla de Comp 1			
185B	0,011	186	0,0037
188	0,0007	195	0,006
180A	0,037	180B	0,004
162A	0,0009	197B	0,0325
29 A	0,0027	125 A	0,002
Tabla de Comp 2			
1	,062	3	,013
2	> 1	5	,18
6	> 1	8	> 1
9	,62	10	> 1

Ejemplo 6

Bloqueo de la expresión de CD69 en muestras de sangre completa

5

La activación de receptor de linfocitos B conduce a un aumento de la actividad de BTK, movilización del calcio y activación de linfocitos B (véase Honigberg L.A., *et al.*, Proc Natl Acad Sci U S A. 107: 13075-80. 2010). Se ha mostrado que los inhibidores de BTK bloquean la activación de linfocitos B tal como se mide por la expresión de CD69 (véase Karp, R., *et al.*, Inhibition of BTK with AVL-292 Translates to Protective Activity in Animal Models of Rheumatoid Arthritis. Inflammation Research Association Meeting, Sept, 2010). Los inventores usaron la expresión de CD69 después de la activación de los linfocitos B como una medida de la actividad de BTK en sangre completa. Se incuban previamente alícuotas de sangre completa con diluciones en serie del compuesto de ensayo durante 30 minutos seguido de activación con anti-IgM (Fab'2 de cabra, 50 ug/ml). Las muestras se incuban durante una noche a 37 °C y a continuación se tiñen con anti-CD20 etiquetado con PE y anti-CD69 etiquetado con APC (BD Pharmingen) durante 30 minutos de acuerdo con las instrucciones del fabricante. A continuación, la sangre completa se lisa y las células seleccionadas en la expresión de CD20 se cuantifican para la expresión de CD69 por FACS. El porcentaje de inhibición se calcula basándose en un control de DMSO para ninguna inhibición y se representa gráficamente como una función de la concentración del compuesto de ensayo a partir de la que se calcula un valor de CI₅₀.

10

15

20

Ejemplo 7

Inhibición de artritis inducida por colágeno de ratón

25

30

35

40

45

50

55

60

65

70

75

80

85

90

95

100

La inhibición de artritis inducida por colágeno murino (mCIA) es un modelo convencional de enfermedad animal para artritis reumatoide. Algunos estudios previos han demostrado que la inhibición de BTK es eficaz en el bloqueo de mCIA (véase Honigberg L.A., *et al.*, Proc Natl Acad Sci U S A. 107: 13075-80. 2010). A partir del día 0, a los ratones DBA/1 se les inyecta una emulsión de colágeno de Tipo II en Adyuvante Completo de Freund. A los ratones les proporciona un refuerzo 21 días después para sincronizar el desarrollo de la enfermedad. Después del desarrollo de la enfermedad leve, los animales se registran en el estudio y se asignan de forma aleatoria. La dosificación es oral, Q.D., por lo general durante 11 días con el compuesto de ensayo o dexametasona (0,2 mg/kg) como control. Un grupo recibe solo el vehículo. La puntuación clínica (0 - 4) se basa en el grado de inflamación y la gravedad de la artritis. Las puntuaciones para las cuatro patas se añaden para una puntuación máxima de 16. Los anticuerpos anticolágeno y la Ig total se miden para cada animal por Elisa al final del estudio (Bolder BioPath, Boulder, CO).

Ejemplo 8

Recuperación de la actividad quinasa después de diálisis

40

En la técnica se conocen métodos experimentales convencionales para establecer reversibilidad. La diálisis de proteínas es uno de estos métodos. Una solución que contiene una proteína quinasa que está inhibida por un compuesto de Fórmula I se puede someter a diálisis extensa para establecer si el inhibidor de quinasa es reversible. La recuperación parcial o completa de la actividad de proteína quinasa a lo largo del tiempo durante la diálisis es

indicativa de reversibilidad.

Método

5 Un compuesto de Fórmula I descrito en el presente documento (1 μ M) se añade a una solución de proteína quinasa (50 nM, activada previamente si fuera necesario) en un tampón que contiene Hepes 20 mM [pH 8, 0], $MgCl_2$ 10 mM, tris(2-carboxietil)fosfina 2,5 mM (TCEP), 0,25 mg/ml de BSA, y 100 μ M de ATP. Después de 60 min a ta, las reacciones se transfieren a un casete de diálisis (0,1-0,5 ml de Slide-A-Lyzer, MWCO 10 kDa, Pierce) y se hace diálisis con respecto a 2 l de tampón (Hepes 20 mM [pH 8,0], $MgCl_2$ 10 mM, DTT 1 mM) a 4 °C. El tampón de diálisis se intercambia después de 2 h, y a continuación se intercambia cada 24 h hasta el final del experimento. Las alícuotas se retiran de los casetes de diálisis cada 24 h, se congelan de forma instantánea en nitrógeno líquido y posteriormente se analizan para determinar la actividad de proteína quinasa por triplicado. La actividad de quinasa para cada muestra se normaliza con respecto al control de DMSO para ese momento y se expresa como la media \pm DT.

15 Resultados: La actividad quinasa se recupera de la inhibición por inhibidores de quinasa reversibles después de la diálisis. Tras una diálisis extensa a 4 °C o temperatura ambiente, la actividad de quinasa se recupera parcial o totalmente de una manera dependiente del tiempo de la inhibición por un exceso (20 equiv, 1,0 μ M) de inhibidor de quinasa reversible.

20 Ejemplo 9

Análisis espectral de masas

25 Una proteína quinasa que se inhibe con el compuesto de Fórmula I se puede someter a un análisis espectral de masas para evaluar la formación de aductos covalentes irreversibles permanentes. Por lo general, en la técnica se conocen métodos analíticos adecuados para examinar los fragmentos de proteína o péptido completos intactos generados después de la escisión trípica de la proteína quinasa. Tales métodos identifican aductos de proteínas covalentes permanentes e irreversibles mediante la observación de un pico de masa que corresponde a la masa de una muestra de control más la masa de un aducto irreversible. A continuación se describen dos de estos métodos.

Análisis espectral de masas de quinasa completa intacta

Método

35 Una proteína quinasa (5 μ M) se incuba con un compuesto de Fórmula I (25 μ M, 5 equiv.) durante 1 h a temperatura ambiente en tampón (Hepes 20 mM [pH 8,0], NaCl 100 mM, $MgCl_2$ 10 mM). A También se prepara una muestra de control que no tiene un compuesto de Fórmula I. La reacción se detiene añadiendo un volumen igual de ácido fórmico al 0,4 %, y las muestras se analizan por cromatografía líquida (columna de Proteína Microtrap C18 [Michrom Bioresources], un 5 % de MeCN, un 0,2 % de ácido fórmico, 0,25 ml/min; eluyendo con un 95 % de MeCN, un 0,2 % de ácido fórmico) y espectrometría de masas ESI en línea (LCT Premier, Waters). Las masas moleculares de la proteína quinasa y cualquier aducto se pueden determinar con el software de desconvolución MassLynx.

45 Resultados: El análisis de espectrometría de masa intacta de alta resolución de una quinasa que se inhibe con un compuesto de Fórmula I revelará un espectro similar al de la quinasa en ausencia de inhibidor (por ejemplo, nuestro de control). No habrá formación de un nuevo pico en el espectro de masas correspondiente a la masa molecular de la quinasa más la masa molecular del compuesto de Fórmula I. Sobre la base de este experimento no se observará ningún aducto de proteína permanente e irreversible evidente para un experto en la materia.

50 Análisis espectral de masas de digestión trípica de quinasa

Método

55 Se incuba una proteína (10-100 pmoles) con un compuesto de Fórmula I (100-1000 pmoles, 10 equiv.) durante 3 horas antes de la digestión trípica. Como agente de alquilación se puede usar yodoacetamida después de la incubación del compuesto. También se prepara una muestra de control que no es el compuesto de Fórmula I. Para las digestiones trípicas se prepara una alícuota de 1 μ l (3,3 pmoles) con 10 μ l de TFA al 0,1 % antes de micro revestimiento de C18 Zip directamente sobre la diana de MALDI usando ácido alfa ciano-4-hidroxycinnámico como la matriz de desorción (5 mg/mol en un 0,1 % de TFA:Acetonitrilo a 50:50) o ácido sinapínico como la matriz de desorción (10 mg/mol en un 0,1 % de TFA:Acetonitrilo a 50:50).

65 Resultados: El análisis de espectrometría de masas de alta resolución de los fragmentos trípticos de una quinasa que se inhibe con un compuesto de Fórmula I revelará un espectro similar al de la quinasa en ausencia de inhibidor (por ejemplo, muestra de control). No habrá evidencia de ningún péptido modificado que no esté presente en la muestra de control. Sobre la base de este experimento, ningún aducto de proteína permanente e irreversible será evidente para un experto en la materia. Los ensayos celulares también se usan opcionalmente para evaluar las

propiedades inhibitorias de un compuesto de Fórmula I proporcionado en el presente documento o realizaciones del mismo. Los ensayos celulares incluyen células de cualquier fuente apropiada, incluyendo células vegetales y animales (tal como células de mamífero). Los ensayos celulares también se realizan opcionalmente en células humanas. Los ensayos celulares de inhibición de BTK se conocen bien en la técnica, e incluyen métodos en los que un inhibidor se administra en la célula (por ejemplo, mediante electroporación, difusión pasiva, microinyección y similares) y se mide una actividad de punto final, tal como la cantidad de fosforilación de un sustrato celular, la cantidad de expresión de una proteína celular, o algún otro cambio en el fenotipo celular que se sabe que está afectado por la actividad catalítica de BTK. Por ejemplo, la fosforilación de un sustrato celular en particular se evalúa opcionalmente usando un anticuerpo de detección específico o el sustrato celular fosforilado seguido de técnicas de transferencia de Western y visualización usando cualquier medio apropiado (por ejemplo, detección fluorescente de un anticuerpo etiquetado con fluorescencia).

La medición de la reducción en la actividad catalítica de BTK en presencia de un inhibidor desvelado en el presente documento con respecto a la actividad en ausencia del inhibidor se realiza opcionalmente usando una diversidad de métodos conocidos en la técnica, tales como los ensayos descritos en la sección de Ejemplos que sigue a continuación. En la técnica se conocen otros métodos para someter a ensayo la actividad de BTK.

Ejemplo 10

Determinación del tiempo de permanencia de fármaco-quinasa... ensayo de disociación de fármaco

El siguiente es un protocolo para distinguir si un compuesto presenta una tasa de disociación lenta o inexistente de BTK, tal como pero se produciría habitualmente si se formara un enlace covalente entre el compuesto y la diana. La lectura para la disociación lenta es la capacidad del compuesto de interés para bloquear la unión de una molécula trazadora fluorescente de alta afinidad con respecto al sitio activo de la quinasa, tal como se detecta usando transferencia de energía de resonancia de fluorescencia resuelta en el tiempo (TR-FRET). El experimento se realizó en un tampón que consistía en Hepes 50 mM a pH 7,5, MgCl₂ 10 mM, un 0,01 % de Triton X-100, y EGTA 1 mM.

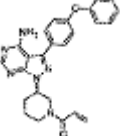
La primera etapa del procedimiento fue la incubación de BTK 500 nM (N.º de Catálogo de Invitrogen PV3587) con 1,5 μ M de un compuesto de Fórmula (IA) durante 30 minutos en un volumen de 10 μ l. A continuación, la mezcla se diluyó 5 veces mediante la adición de 40 μ l de tampón. A continuación se añadió un volumen de 10 μ l de la solución de quinasa/compuesto diluida a un pocillo de una placa de 384 pocillos de pequeño volumen (tal como N.º de Catálogo de Greiner 784076). Con el fin de investigar la reversibilidad de la interacción de unión de quinasa-compuesto, se preparó una solución competitiva que contenía tanto un trazador fluorescente de alta afinidad como un anticuerpo acoplado a Europio. Para BTK, la solución de competición contenía 1,5 μ M de Trazador 178 (N.º de Catálogo de Invitrogen PV5593), que es un ligando de alta afinidad patentado para BTK acoplado al fluoróforo AlexaFluor 647. La solución de competición también contenía 80 nM de un anticuerpo anti-poli-histidina acoplado a Europio (N.º de Catálogo de Invitrogen PV5596) que está diseñado para unir la etiqueta de purificación de poli-histidina en BTK.

Después de la adición de 10 μ l de la solución de competición a la placa de Greiner, la mezcla se incubó durante una hora o más para permitir tiempo para la disociación de los inhibidores no covalentes y la unión del trazador de alta afinidad. Se esperaba que los inhibidores covalentes y de disociación lenta bloquearan la unión del trazador mientras que la disociación rápida de los inhibidores no covalentes no. La unión del trazador a BTK se detectó usando TR-FRET entre el resto de Europio del anticuerpo Anti-histidina y el grupo AlexaFluor 647 del Trazador 178. La unión se evaluó usando un instrumento Perkin Elmer Envision (modelo 2101) equipado con filtros y espejos compatibles con experimentos de TR-FRET de tipo LANCE. Los datos se representaron en el porcentaje de señal obtenido en ausencia de compuesto competidor. La señal de fondo se obtuvo por omisión de BTK a partir de la reacción.

Reversibilidad de Unión

El siguiente enfoque se desarrolló para diferenciar compuestos que forman enlaces irreversibles con sus dianas, tales como compuestos de acrilamida, a partir de compuesto que se une de forma reversible. Las reacciones se prepararon con la diana de proteína en una concentración más elevada que la de los compuestos de interés. Ambos compuestos irreversibles y reversibles se unieron a la diana y se agotaron de la solución. Las reacciones se trataron a continuación con perturbaciones que incluían tanto desnaturalización con clorhidrato de guanidina 5 M como digestión con tripsina, interrumpiendo el plegamiento apropiado de la diana. Se encontró que la perturbación hacía reversibles a los compuestos a la solución debido a la disociación de la diana mientras que los compuestos irreversibles permanecían unidos a la diana. La concentración de compuesto en solución se evaluó tanto antes como después de la perturbación usando cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) acoplada a espectrometría de masas en tándem. Usando esta técnica, se demostró que un compuesto 1 que contenía acrilamida (se muestra en la tabla que sigue a continuación) se agota la de la solución en el estado tanto nativo como perturbado, mientras que los compuestos reversibles 1 y 27 se agotaban en el estado plegado pero volvían a la solución después de la perturbación de la diana (véase la tabla que sigue a continuación).

Ejemplos de Formulación

Comp	¿Compuesto en solución en el estado nativo?	¿Compuesto en solución en el estado desnaturalizado o digerido ?
	no	no
Inhibidor irreversible		
1	no	si
27	no	si

Las siguientes formulaciones son formulaciones farmacéuticas representativas que contienen un compuesto de Fórmula (Id).

5

Formulación del Comprimido

Los siguientes ingredientes se mezclan de forma minuciosa y se presionan en comprimidos ranurados individuales.

10

Formulación de la Cápsula

Ingrediente	Cantidad por comprimido mg
Compuesto de la presente divulgación	400
almidón de maíz	50
croscarmelosa sódica	25
lactosa	120
estearato de magnesio	5

Los siguientes ingredientes se mezclan de forma minuciosa y se cargan en una cápsula de gelatina de cubierta dura.

Formulación Inyectable

Ingrediente	Cantidad por cápsula mg
Compuesto of la presente divulgación	200
lactosa secada por pulverización	148
estearato de magnesio	2

15

El compuesto de la divulgación (por ejemplo, el compuesto 1) en un 2 % de HPMC, un 1 % de Tween 80 en agua DI, pH 2,2 con MSA, c.s. para al menos 20 mg/ml.

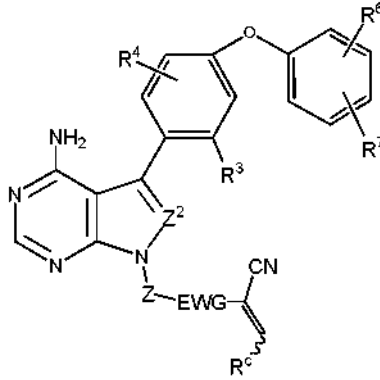
20

La divulgación mencionada anteriormente se ha descrito con cierto detalle a modo de ilustración y ejemplo, a fines de claridad y comprensión. Para un experto en la materia será evidente que se pueden realizar cambios y modificaciones dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas. Por lo tanto, se debe entender que la descripción mencionada anteriormente pretende ser ilustrativa y no limitante. Por lo tanto, al alcance de la divulgación se debería determinar no con referencia a la descripción mencionada anteriormente, sino que en su lugar se debería determinar con referencia a las siguientes reivindicaciones adjuntas.

25

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (Id) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



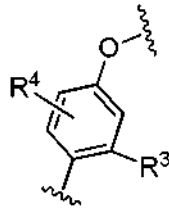
(Id)

5

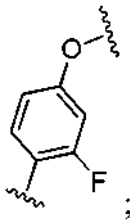
en la que:

Z^2 es -N- o CR^2 en el que R^2 es hidrógeno o alquilo;

10

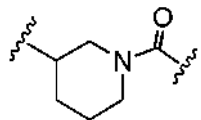


es un anillo de fórmula



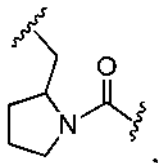
15

R^6 y R^7 son independientemente hidrógeno, metilo, metoxi, flúor, cloro, trifluorometilo, trifluorometoxi, o ciano; -Z-EWG- es -(alquilen)- $NR'CO-$, -(alquilen)- $NR'SO_2-$,

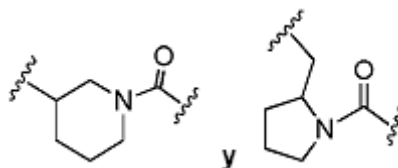


20

o



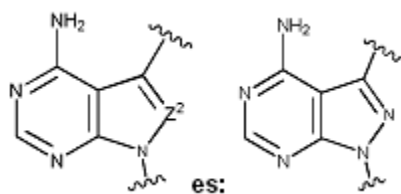
cada anillo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo, hidroxilo, o halo y los grupos carbonilo y sulfonilo en $-(alquilen)-NR'CO-$, $-(alquilen)-NR'SO_2-$,



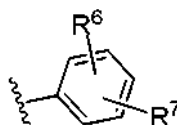
5 está unido a $-C(CN)=CHR^c$; y cada R' es independientemente hidrógeno o alquilo; y R^c es alquilo, haloalcoxi, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilen NR^dR^e o cicloalquilen(alquilen) NR^dR^e (en los que R^d y R^e son independientemente hidrógeno, alquilo, o cicloalquilo), o heterociclilo monocíclico saturado de 3 a 6 miembros que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados entre N, O, o S y opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre hidroxilo, alquilo o flúor.

2. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo la reivindicación 1 en el que:

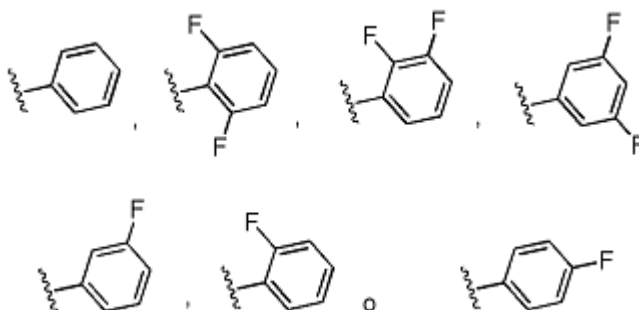
15 R^c es alquilo, haloalcoxi, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilen NR^dR^e (en el que R^d y R^e son independientemente hidrógeno, alquilo, o cicloalquilo), o heterociclilo monocíclico saturado de 3 a 6 miembros que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados entre N, O, o S y opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre hidroxilo, alquilo o flúor; y



20 3. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de las reivindicaciones 1-2 en el que:

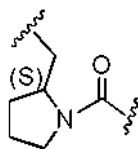


25 es un anillo de fórmula:



30 4. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de las reivindicaciones 1-3 en el que:

-Z-EWG- es



opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo, alquilo, o halo; y

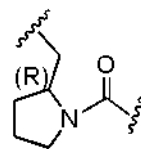
- 5 R^c es alquilo, cicloalquilo, cicloalquilen NR^dR^e (en los que R^d y R^e son independientemente hidrógeno o alquilo), alquilo sustituido con hidroxilo, alcoxi, -NRR' (en el que R es alquilo, cicloalquilo, hidroxialquilo, o alcoxialquilo y R' es alquilo) o heterocicloamino que está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre alquilo o hidroxilo, o heterociclilo monocíclico saturado de 3 a 6 miembros que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados entre N, O, o S y opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre hidroxilo, alquilo o flúor;

preferentemente

R^c es isopropilo, terc-butilo, $-C(CH_3)_2OCH_2CH_3$, $-C(CH_3)_2N(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_2$ morfolin-4-ilo, ciclopropilo, 2-pirrolidinilo, 3- o 4-piperidinilo, 1-metilpiperidin-4-ilo, 1-metilpiperidin-3-ilo, o 4-tetrahidropirranilo.

- 15 5. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de las reivindicaciones 1-3 en el que:

-Z-EWG- es



- 20 opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo, hidroxilo, o halo; y

- 25 R^c es alquilo sustituido con -NRR' (en el que R es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, hidroxialquilo, o alcoxialquilo y R' es hidrógeno) o heterocicloamino que está unido a alquilo a través de átomo de anillo de nitrógeno y está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre alquilo o hidroxilo; preferentemente

R^c es $-C(CH_3)_2NH_2$, $-C(CH_3)_2NHCH_3$, $-C(CH_3)_2NHCH_2CH_3$, $-C(CH_3)_2NHCH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_2NH$ ciclopropilo, $-C(CH_3)_2NH(CH_2)_2OCH_3$, o $-C(CH_3)_2$ morfolin-4-ilo; más preferentemente

- 30 R^c es $-C(CH_3)_2NH_2$ o $-C(CH_3)_2$ morfolin-4-ilo.

6. El compuesto o sal de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3 en el que:

-Z-EWG- es

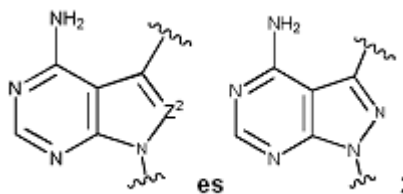
- 35 que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo, hidroxilo, o halo;

- 40 R^c es alquilo, cicloalquilo, cicloalquilen NR^dR^e (en el que R^d y R^e son independientemente hidrógeno o alquilo), alquilo sustituido con hidroxilo, alcoxi, -NRR' (en el que cada R es alquilo, cicloalquilo, hidroxialquilo, o alcoxialquilo y R' es hidrógeno o alquilo) o heterocicloamino que está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre alquilo o hidroxilo, o heterociclilo monocíclico saturado de 3 a 6 miembros que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados entre N, O, o S y opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre hidroxilo, alquilo o flúor; preferentemente

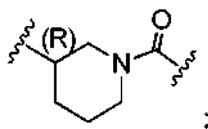
R^c es isopropilo, terc-butilo, $-C(CH_3)_2NH_2$, $-C(CH_3)_2NHCH_3$, $-C(CH_3)_2NHCH_2CH_3$, $-C(CH_3)_2NHCH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_2NH$ ciclopropilo, $-C(CH_3)_2NH(CH_2)_2OCH_3$, $-C(CH_3)_2OCH_2CH_3$, $-C(CH_3)_2N(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_2$ morfolin-4-ilo, ciclopropilo, 2-pirrolidinilo, 3- o 4-piperidinilo, 1-metilpiperidin-4-ilo, 1-metilpiperidin-3-ilo, o 4-tetrahidropirranilo.

- 50

7. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la reivindicación 6 en el que:



5 R⁶ y R⁷ son hidrógeno;
-Z-EWG- es



10 y

R^c es un alquilo lineal C₁-C₆ o un alquilo ramificado C₃-C₆, en el que el alquilo lineal C₁-C₆ o alquilo ramificado C₃-C₆ está sustituido con heterocicloamino.

15 8. El compuesto de la reivindicación 1 seleccionado entre el grupo:

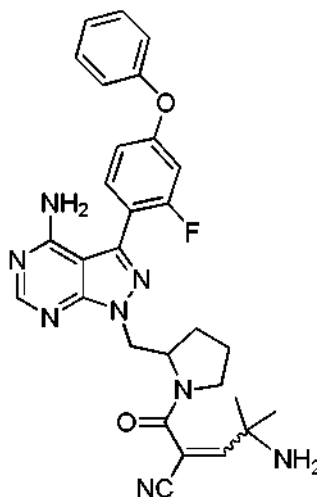
- (R)-2-(2-((4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo;
 (S)-2-(2-((4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo;
 (R)-2-(2-((4-amino-3-(2-fluoro-4-(3-fluorofenoxi)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo;
 (S)-2-(2-((4-amino-3-(2-fluoro-4-(3-fluorofenoxi)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo;
 (R)-2-(2-((4-amino-3-(2-fluoro-4-(3,5-difluorofenoxi)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo;
 (S)-2-(2-((4-amino-3-(2-fluoro-4-(3,5-difluorofenoxi)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo;
 (R)-2-(2-((4-amino-3-(2-fluoro-4-(2,3-difluorofenoxi)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo;
 (S)-2-(2-((4-amino-3-(2-fluoro-4-(2,3-difluorofenoxi)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo;
 (R)-2-(2-((4-amino-3-(2-fluoro-4-(2,6-difluorofenoxi)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo;
 (S)-2-(2-((4-amino-3-(2-fluoro-4-(2,6-difluorofenoxi)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo;
 N-(2-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-2-ciano-3-ciclopropilacrilamida;
 N-(2-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-2-metilpropil)-2-ciano-3-ciclopropilacrilamida;
 N-(1-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-2-metilpropan-2-il)-2-ciano-3-ciclopropilacrilamida;
 N-(2-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-1-ciano-2-ciclopropiltenosulfonamida;
 N-(2-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-1-ciano-2-ciclopropil-N-metiletensulfonamida;
 (R)-2-(3-(4-amino-5-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)piperidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo;
 (S)-2-(3-(4-amino-5-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)piperidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo;
 (R)-2-(2-((4-amino-5-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo;
 (S)-2-(2-((4-amino-5-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo;
 2-((3R)-3-(4-amino-5-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-6-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)piperidin-1-carbonil)-3-

(metilamino)ciclopropil)-acrilonitrilo;
 (S)-2-(3-(4-amino-3-(4-(2,3-difluorofenoxi)-2-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-3-(1-(metilamino)ciclopropil)-acrilonitrilo;
 5 (R)-2-(3-(4-amino-3-(4-(2,3-difluorofenoxi)-2-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-3-(1-(etilamino)ciclopropil)-acrilonitrilo;
 (S)-2-(3-(4-amino-3-(4-(2,3-difluorofenoxi)-2-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-3-(1-(etilamino)ciclopropil)-acrilonitrilo;
 (R)-2-(3-(4-amino-3-(4-(2,3-difluorofenoxi)-2-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-3-(1-(isopropilamino)-ciclopropil)acrilonitrilo;
 10 (S)-2-(3-(4-amino-3-(4-(2,3-difluorofenoxi)-2-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-3-(1-(isopropilamino)-ciclopropil)acrilonitrilo;
 2-((R)-3-(4-amino-3-(4-(2,3-difluorofenoxi)-2-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-3-(pirrolidin-2-il)acrilonitrilo;
 2-((S)-3-(4-amino-3-(4-(2,3-difluorofenoxi)-2-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-3-(pirrolidin-2-il)acrilonitrilo;
 15 (R)-2-(3-(4-amino-3-(4-(2,3-difluorofenoxi)-2-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-4-metil-4-morfolinopent-2-enonitrilo;
 (S)-2-(3-(4-amino-3-(4-(2,3-difluorofenoxi)-2-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-4-metil-4-morfolinopent-2-enonitrilo;
 20 (R)-2-(3-(4-amino-3-(4-(2,3-difluorofenoxi)-2-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-3-(1-((dietilamino)metil)-ciclopentil)acrilonitrilo;
 (S)-2-(3-(4-amino-3-(4-(2,3-difluorofenoxi)-2-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-3-(1-((dietilamino)metil)-ciclopentil)acrilonitrilo;
 25 (R)-2-(3-(4-amino-3-(4-(2,3-difluorofenoxi)-2-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-3-(1-((dimetilamino)-metil)ciclopentil)-acrilonitrilo;
 (S)-2-(3-(4-amino-3-(4-(2,3-difluorofenoxi)-2-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-3-(1-((dimetilamino)-metil)ciclopentil)-acrilonitrilo;
 (R)-2-(3-(4-amino-3-(4-(2,3-difluorofenoxi)-2-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-3-(1-metilpiperidin-4-il)acrilonitrilo;
 30 (S)-2-(3-(4-amino-3-(4-(2,3-difluorofenoxi)-2-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-3-(1-metilpiperidin-4-il)acrilonitrilo;
 (R)-2-(3-(4-amino-3-(4-(2,3-difluorofenoxi)-2-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-3-(tetraidro-2H-piran-4-il)acrilonitrilo;
 (S)-2-(3-(4-amino-3-(4-(2,3-difluorofenoxi)-2-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-3-(tetraidro-2H-piran-4-il)acrilonitrilo;
 35 (R)-2-(3-(4-amino-3-(4-(2,3-difluorofenoxi)-2-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-3-(piperidin-4-il)acrilonitrilo;
 (S)-2-(3-(4-amino-3-(4-(2,3-difluorofenoxi)-2-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-3-(piperidin-4-il)acrilonitrilo;
 40 2-((R)-3-(4-amino-3-(4-(2,3-difluorofenoxi)-2-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-3-(piperidin-3-il)acrilonitrilo;
 2-((S)-3-(4-amino-3-(4-(2,3-difluorofenoxi)-2-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-3-(piperidin-3-il)acrilonitrilo;
 (R)-2-(2-((4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidina-1-carbonil)-4-metil-4-(piperidin-1-il)pent-2-enonitrilo;
 45 (S)-2-(2-((4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidina-1-carbonil)-4-metil-4-(piperidin-1-il)pent-2-enonitrilo;
 (R)-2-(2-((4-amino-5-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-7-il)metil)pirrolidina-1-carbonil)-4-(dimetilamino)-4-metilpent-2-enonitrilo;
 50 (S)-2-(2-((4-amino-5-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-7-il)metil)pirrolidina-1-carbonil)-4-(dimetilamino)-4-metilpent-2-enonitrilo;
 (R)-4-amino-2-(2-((4-amino-5-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-7-il)metil)pirrolidina-1-carbonil)-4-metilpent-2-enonitrilo;
 (S)-4-amino-2-(2-((4-amino-5-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-7-il)metil)pirrolidina-1-carbonil)-4-metilpent-2-enonitrilo;
 55 (R)-N-(1-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)propan-2-il)-2-ciano-4,4-dimetilpent-2-enamida;
 (S)-N-(1-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)propan-2-il)-2-ciano-4,4-dimetilpent-2-enamida
 60 (R)-N-(1-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)propan-2-il)-2-ciano-4-metilpent-2-enamida;
 (S)-N-(1-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)propan-2-il)-2-ciano-4-metilpent-2-enamida;
 (R)-N-(1-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)propan-2-il)-2-ciano-4-etoxi-4-metilpent-2-enamida;
 65 (S)-N-(1-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)propan-2-il)-2-ciano-4-etoxi-4-

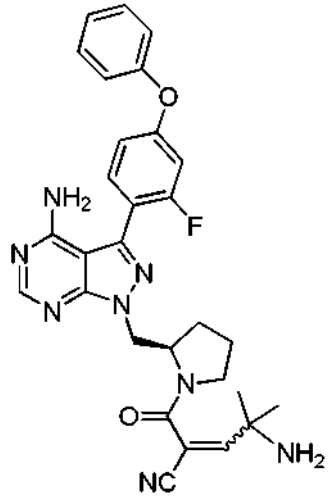
- metilpent-2-enamida;
 (R)-N-(1-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)propan-2-il)-2-ciano-4-(dimetilamino)-4-
 metilpent-2-enamida;
 (S)-N-(1-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)propan-2-il)-2-ciano-4-(dimetilamino)-4-
 5 metilpent-2-enamida;
 2-((R)-2-((4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidina-1-carbonil)-3-((S)-
 pirrolidin-2-il)acrilonitrilo;
 2-((R)-2-((4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidina-1-carbonil)-3-((R)-
 pirrolidin-2-il)acrilonitrilo;
 10 (R)-4-amino-N-(1-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)propan-2-il)-2-ciano-4-
 metilpent-2-enamida;
 (S)-4-amino-N-(1-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)propan-2-il)-2-ciano-4-
 metilpent-2-enamida;
 (R)-2-(2-((4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidina-1-carbonil)-4-metil-4-
 15 (piperidin-1-il)pent-2-enonitrilo;
 (S)-2-(2-((4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidina-1-carbonil)-4-metil-4-
 (piperidin-1-il)pent-2-enonitrilo;
 (S)-N-(1-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)propan-2-il)-2-ciano-4,4-dimetilpent-2-
 enamida;
 20 (S)-N-(1-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)propan-2-il)-2-ciano-4-metilpent-2-
 enamida;
 (S)-N-(1-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)propan-2-il)-2-ciano-4-(dimetilamino)-4-
 metilpent-2-enamida;
 (S)-N-(1-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)propan-2-il)-2-ciano-4-etoxi-4-
 25 metilpent-2-enamida;
 (S)-4-amino-N-(1-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)propan-2-il)-2-ciano-4-
 metilpent-2-enamida;
 (S)-N-(1-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)propan-2-il)-2-ciano-3-
 ciclopropilacrilamida;
 30 2-[(2R)-2-[[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]metil]-pirrolidin-1-carbonil]-3-(3-
 metiloxetan-3-il)prop-2-enonitrilo; o
 2-[(2S)-2-[[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]metil]-pirrolidin-1-carbonil]-3-(3-
 metiloxetan-3-il)prop-2-enonitrilo; o una mezcla de isómeros R y S de los mismos;
 o un isómero (E) o (Z) individual de cualquiera de los mencionados anteriormente;

o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los mencionados anteriormente.

9. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la reivindicación 8 en la que el compuesto es
 un isómero (R), isómero (S), una mezcla de isómeros (R) y (S) de 4-amino-2-(2-((4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-
 40 1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-4-metilpent-2-enonitrilo que tiene la estructura:

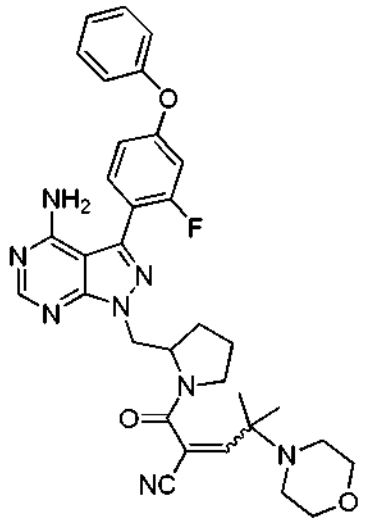


- o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o un isómero (E) o (Z) individual de cualquiera de los
 45 mencionados anteriormente;
 preferentemente; el compuesto es (R)-4-amino-2-(2-((4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-
 il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-4-metilpent-2-enonitrilo que tiene la estructura:



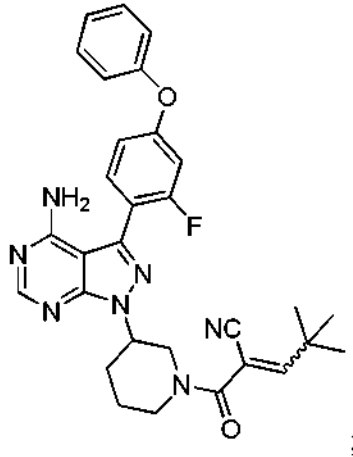
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
o un isómero (E) o (Z) individual de cualquiera de los mencionados anteriormente.

- 5 10. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la reivindicación 8 en la que el compuesto es un isómero (R), isómero (S), una mezcla de isómeros (R) y (S) de 2-(2-((4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-pirrolidin-1-carbonil)-4-metil-4-morfolinopent-2-enonitrilo que tiene la estructura:



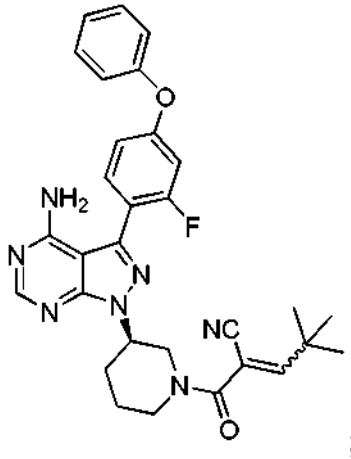
- 10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
o un isómero (E) o (Z) individual de cualquiera de los mencionados anteriormente.

- 15 11. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la reivindicación 8 en la que el compuesto es un isómero (R), isómero (S), una mezcla de isómeros (R) y (S) de 2-(3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-4,4-dimetilpent-2-enonitrilo que tiene la estructura:



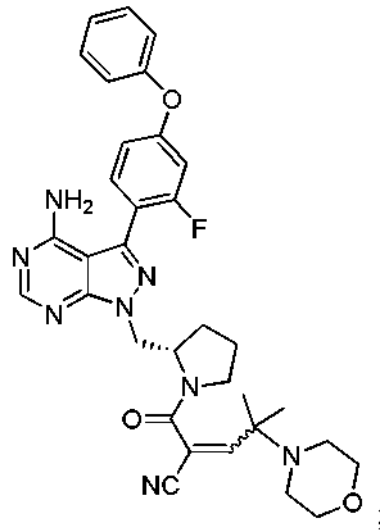
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
o un isómero (E) o (Z) individual de cualquiera de los mencionados anteriormente.

- 5 12. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la reivindicación 8 en la que el compuesto es (R)-2-(3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-4,4-dimetilpent-2-enonitrilo que tiene la estructura:



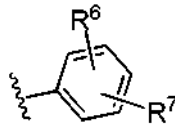
- 10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
o un isómero (E) o (Z) individual de cualquiera de los mencionados anteriormente.

- 15 13. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la reivindicación 8 en la que el compuesto es (S)-2-(2-((4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-4-metil-4-morfolinopent-2-enonitrilo que tiene la estructura:

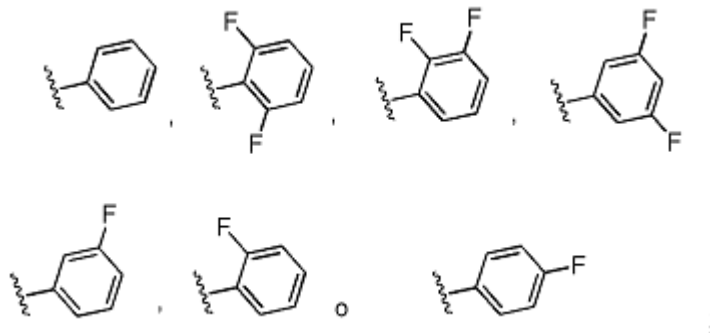


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
o un isómero (E) o (Z) individual de cualquiera de los mencionados anteriormente.

5 14. El compuesto de la reivindicación 1 en el que:

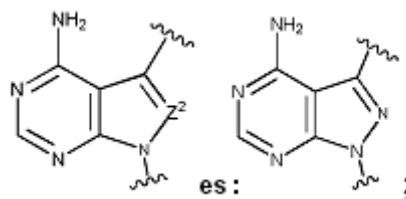


10 es un anillo de fórmula:



15 R^c es alquilo, cicloalquilo, o alquilo sustituido;
-Z-EWG- es -(etileno)-NR'CO, -C(CH₃)₂-CH₂-NR'CO- o -CH₂-C(CH₃)₂-NR'CO- en el que R' es hidrógeno o CH₃.

15. El compuesto de la reivindicación 14 en el que:



20 y
-Z-EWG- es -(etileno)-NHCO, -C(CH₃)₂-CH₂-NHCO- o -CH₂-C(CH₃)₂-NHCO-.

16. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de las reivindicaciones 1-15, y un excipiente farmacéuticamente aceptable; preferentemente un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de las reivindicaciones 9-13.

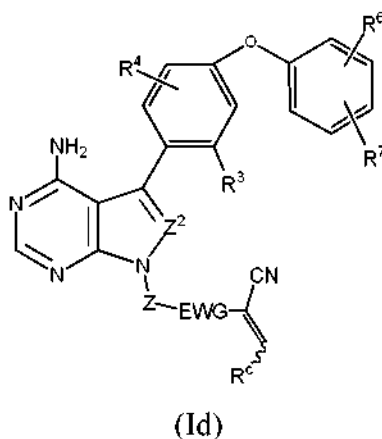
5 17. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de las reivindicaciones 1-15 para su uso como un medicamento.

10 18. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de las reivindicaciones 1-15 para su uso en el tratamiento de una enfermedad inflamatoria, enfermedad autoinmunitaria o cáncer; preferentemente en el tratamiento de enfermedad inflamatoria del intestino, artritis, lupus, artritis reumatoide, artritis psoriásica, artritis juvenil, síndrome de Sjogren, esclerosis múltiple, espondilitis anquilosante, púrpura trombocitopénica idiopática, esclerodermia, miastenia gravis, anemia hemolítica autoinmunitaria por anticuerpo caliente, granulomatosis de Wegener, psoriasis, asma, colitis, conjuntivitis, dermatitis, uveítis, dermatitis, dermatitis por contacto, eccema, urticaria, rosácea, cicatrización de lesiones psoriásicas, linfoma de linfocitos B grandes y difusos, linfoma folicular, 15 linfoma linfocítico crónico, leucemia linfocítica crónica, leucemia prolinfocítica de linfocitos B, linfoma linfoplasmascítico/macroglobulinemia de Waldenstrom, linfoma de la zona marginal esplénica, mieloma de células plasmáticas, plasmacitoma, linfoma de linfocitos B de la zona marginal extranodal, linfoma de linfocitos B de la zona marginal nodal, linfoma de células del manto, linfoma de linfocitos B grandes mediastínicos (tímico), linfoma de linfocitos B grandes intravasculares, linfoma de efusión primario, linfoma de Burkitt/leucemia, o granulomatosis 20 linfomatoide; preferentemente en el tratamiento de artritis o dermatitis.

19. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 18 en la que el compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra en combinación con uno o más agentes anticáncer o antiinflamatorios.

25

20. Un proceso para preparar un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de Fórmula (Id):



30 en la que:

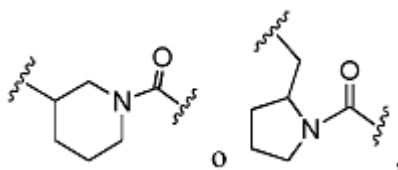
Z² es -N-;

R³ es flúor;

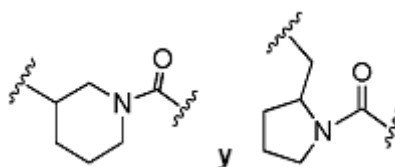
R⁴ es hidrógeno;

35 R⁶ y R⁷ son independientemente hidrógeno o flúor;

-Z-EWG- es



40 cada anillo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo, hidroxi, o halo, y el grupo carbonilo y sulfonilo en,

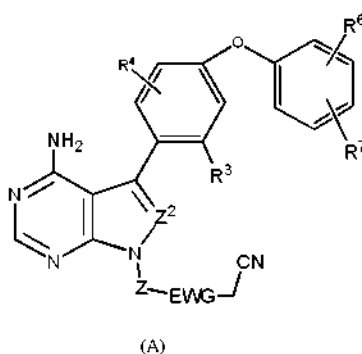


está unido a $-C(CN)=CHR^c$; y

R^c es alquilo, haloalcoxi, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilen NR^dR^e o cicloalquilen(alquilen) NR^dR^e

(en los que R^d y R^e son independientemente hidrógeno, alquilo, o cicloalquilo), o heterociclilo monocíclico saturado de 3 a 6 miembros que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados entre N, O, o S y opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre hidroxilo, alquilo o flúor; que comprende:

(a) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (A):



en la que:

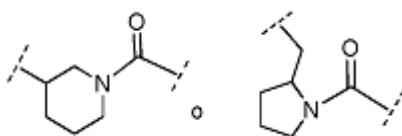
Z^2 es -N-;

R^3 es flúor;

R^4 es hidrógeno;

R^6 y R^7 son independientemente hidrógeno o flúor;

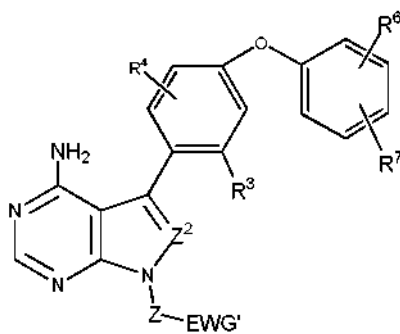
-Z-EWG- es:



en el que cada anillo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre alquilo, flúor, o hidroxilo;

con un aldehído de fórmula R^cCHO en la que R^c es alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilen NR^dR^e o cicloalquilen(alquilen) NR^dR^e (en los que R^d y R^e son independientemente hidrógeno, alquilo, o cicloalquilo), o heterociclilo monocíclico saturado de 3 a 6 miembros que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados entre N, O, o S y opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre hidroxilo, alquilo o flúor; o

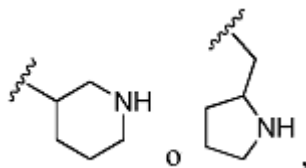
(b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (B):



(B)

en la que Z^2 , R^3 , R^4 , R^5 , y R^6 son como se han definido anteriormente; y
 -Z-EWG'- es

5



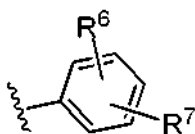
cada anillo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente
 entre alquilo, hidroxilo, o halo;

con un compuesto de fórmula $R^cC=C(CN)COX$ en la que X es un grupo saliente y R^c es como se ha definido
 anteriormente;

(c) opcionalmente preparar una sal de adición de ácido de un compuesto obtenido a partir de las Etapas (a) o
 (b) mencionadas anteriormente;

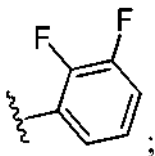
(d) opcionalmente preparar una base libre de un compuesto obtenido a partir de las Etapas (a) o (b)
 mencionadas anteriormente;
 preferentemente, en el que

15



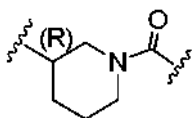
20

es un anillo de fórmula: fenilo o



25

-Z-EWG- es

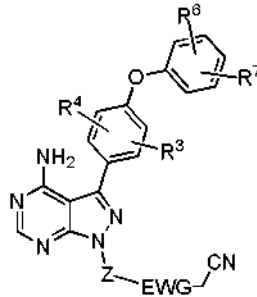


30

y
 R^c es alquilo, cicloalquilo, cicloalquilen NR^dR^e (en el que R^d y R^e son independientemente hidrógeno o alquilo),
 alquilo sustituido con hidroxilo, alcoxi, -NRR' (en el que cada R es alquilo, cicloalquilo, hidroxialquilo, o
 alcoxialquilo y R' es hidrógeno o alquilo) o heterocicloamino que está opcionalmente sustituido con uno o dos

grupos seleccionados independientemente entre alquilo o hidroxilo, o heterociclilo monocíclico saturado de 3 a 6 miembros que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados entre N, O, o S y opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre hidroxilo, alquilo o flúor.

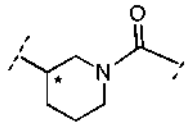
- 5 21. Un compuesto intermedio de Fórmula (II):



(II)

en la que:

- 10 R^4 es hidrógeno y R^3 es fluoro y está en la posición 2 del anillo de fenilo, el átomo de carbono del anillo de fenilo unido a anillo de pirazolopirimidina estando en la posición 1; R^6 y R^7 son independientemente hidrógeno o flúor; y -Z-EWG- es



- 15 en el que la estereoquímica en *C es (R).
preferentemente,
en la que R^6 y R^7 son hidrógeno.

- 20 22. Un compuesto intermedio que tiene la estructura:

