

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 644 964**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.09.2013 PCT/US2013/058614**

87 Fecha y número de publicación internacional: **13.03.2014 WO14039899**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.09.2013 E 13762703 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.08.2017 EP 2892900**

54 Título: **Compuestos pirazolopirimidínicos como inhibidores de cinasas**

30 Prioridad:

10.09.2012 US 201261699038 P
20.11.2012 US 201261728693 P
14.03.2013 US 201361782605 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
01.12.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

OWENS, TIM y
VERNER, ERIK

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 644 964 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Compuestos pirazolopirimidínicos como inhibidores de cinasas

La presente invención proporciona ciertos compuestos de bajo peso molecular que son inhibidores de tirosina-cinasas, en particular inhibidores de la tirosina-cinasa de Bruton (BTK, por sus siglas en inglés), y, por lo tanto, son
5 útiles para el tratamiento de enfermedades que se pueden tratar mediante la inhibición de tirosina-cinasas tales como el cáncer y enfermedades inflamatorias. También se proporcionan ciertas composiciones farmacéuticas que contienen tales compuestos y los procesos para preparar este tipo de compuestos.

El genoma humano contiene al menos 500 genes que codifican proteínas cinasas. Muchas de estas cinasas han sido relacionadas con enfermedades humanas y como tales representan dianas terapéuticas potencialmente
10 interesantes. La BTK, un miembro de la familia de tirosina-cinasas que no son receptores Tec, es esencial para la señalización de linfocitos B después del receptor de linfocitos B. Se expresa en linfocitos B y otras células hematopoyéticas tales como monocitos, macrófagos y mastocitos. Se ha reportado que la BTK interviene en diversos aspectos del funcionamiento de los linfocitos B que mantienen el repertorio de linfocitos B (remítase a Gauld S. B. *et al.*, B cell antigen receptor signaling: roles in cell development and disease. *Science*, 296:1641-2. 2002). La validación clínica de la función de los linfocitos B en la AR ha sido proporcionada por la eficacia del agente biológico Rituxán (un anticuerpo anti-CD20) que provoca la disminución del número de linfocitos B como mecanismo de acción (remítase a 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 ha reportado que se requiere BTK para el desarrollo de linfocitos B debido a que los pacientes que padecen la enfermedad agammaglobulinemia ligada al cromosoma X (remítase a Rosen F. S., *et al.*, The primary immunodeficiencies. *N Engl J Med.* 333:431-40. 1995) carecen de anticuerpos en su torrente sanguíneo. Cabe destacar que se ha reportado que los inhibidores de BTK de bajo peso molecular en desarrollo preclínico son eficaces en la artritis inducida por colágeno (remítase a Pan Z., *et al.*, Discovery of selective irreversible inhibitors for Bruton's tyrosine kinase. *J. Med. Chem.* 2:58-61. 2007). La ventaja potencial de un inhibidor de BTK de bajo peso molecular (aparte de la ventaja inherente de una molécula de bajo peso molecular frente a una molécula biológica) es que la modulación de BTK puede inhibir la función de los linfocitos B sin la eliminación permanente de los propios linfocitos B. Por lo tanto, los períodos prolongados de niveles bajos de linfocitos B experimentados con el agente biológico Rituxán se podrían evitar bloqueando BTK con un inhibidor de BTK de bajo peso molecular.

Además, se espera que las actividades modificadoras de la enfermedad de BTK superen las de Rituxán debido a los efectos de la adición de dianas celulares que están involucradas en la propagación de la enfermedad. Por ejemplo, la desgranulación de mastocitos inducida por antígeno, según los reportes, se reduce en los mastocitos derivados de la médula ósea de ratones deficientes en BTK, lo cual demuestra que BTK se encuentra después del receptor FcεR1 (remítase a 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). Existe un módulo de señalización similar en los monocitos y macrófagos para el receptor FcγR1, lo cual indica que es muy probable que la inhibición de BTK module la producción de TNF en respuesta a IgG. Se cree que tanto los mastocitos como los macrófagos contribuyen a la propagación del entorno de citocinas inflamatorias de la membrana sinovial afectada por la enfermedad.

Además de los efectos periféricos y sinoviales de la inhibición de BTK descritos anteriormente, se ha reportado que la inhibición de BTK ejercerá efectos protectores del hueso en la articulación inflamada (remítase a Gravalles E. M., *et al.*, Synovial tissue in rheumatoid arthritis is a source of osteoclast differentiation factor. *Arthritis Rheum.* 43:250-8. 2000). Unos estudios con ratones que son deficientes en BTK o presentan un deterioro de la función de BTK han demostrado según los reportes que se reduce la diferenciación de osteoclastos inducida por el ligando de Rank en ausencia de la función de BTK (remítase a Lee S. H., *et al.*, The tec family tyrosine kinase BTK Regulates RANKL-induced osteoclast maturation. *J. Biol. Chem.* 283:11526-34. 2008). De forma conjunta, se puede interpretar que estos estudios sugieren que un inhibidor de BTK podría inhibir o invertir la destrucción ósea que se produce en los pacientes con AR. Dada la importancia de los linfocitos B en las enfermedades autoinmunitarias, los inhibidores de BTK también podrían ser útiles en otras enfermedades autoinmunitarias tales como el lupus eritematoso *sistémico* (remítase a Shlomchik M. J., *et al.*, The role of B cells in lpr/lpr-induced autoimmunity. *J. Exp Med.* 180:1295-1306. 1994). Cabe destacar que se ha reportado que un inhibidor de BTK irreversible presenta eficacia en el modelo de lupus en ratones MRL/lpr, reduciendo la producción de autoanticuerpos y la lesión renal (remítase a 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 existe potencial para utilizar los inhibidores de BTK en el tratamiento de enfermedades alérgicas (remítase a 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 según los reportes suprime la anafilaxis cutánea pasiva (ACP) inducida por el complejo de antígeno-IgE en ratones (remítase a 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 descubrimientos reportados concuerdan con los observados con mastocitos mutantes para BTK y ratones que no expresan BTK, y se puede interpretar que

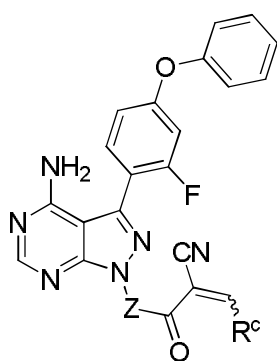
sugieren que los inhibidores de BTK pueden ser útiles para el tratamiento del asma, una enfermedad alérgica dependiente de IgE de las vías respiratorias.

Además, según los reportes se reduce la agregación plaquetaria en respuesta al colágeno o a un péptido relacionado con el colágeno en pacientes con ALX que carecen de la función de BTK (remítase a 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 mediante cambios después de GPIV, tales como la fosforilación de PLCgamma2 y el flujo de calcio, lo cual se puede interpretar que sugiere su utilidad potencial en el tratamiento de enfermedades tromboembólicas.

Unos estudios preclínicos con un inhibidor selectivo de BTK han mostrado según los reportes efectos sobre linfomas de linfocitos B caninos espontáneos, lo cual sugiere su utilidad potencial en linfomas humanos u otros tumores malignos hematológicos incluida la leucemia linfocítica crónica. Además, los ensayos clínicos con PCI-32765 se pueden interpretar como indicativos de la utilidad de un inhibidor de BTK tanto en la leucemia linfocítica crónica como en el linfoma de las células del manto (remítase a Fowler N., *et al.*, The Btk inhibitor, PCI-32765, induces durable responses with minimal toxicity in patients with relapsed/refractory Bcell malignancies: results from a phase I study. *Blood* 2010;116 (21) :425; Byrd J. C., *et al.* Activity and tolerability of the Bruton's tyrosine kinase (Btk) inhibitor PCI-32765 in patients with chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma (CLL/SLL): Interim results of a phase Ib/II study. *J Clin Oncol* 2011;29 :6508).

Se ha reportado que ITK, un miembro de la familia de cinasas TEC, participa en la activación de linfocitos T y mastocitos (remítase a Iyer 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 el asma. Los ratones deficientes en ITK según los reportes son resistentes al desarrollo de asma alérgica (remítase a 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). Se ha reportado que otro miembro de la familia, BMX, participa como apoyo en la angiogénesis tumoral a través de la función que desempeña en el endotelio vascular tumoral (remítase a Tu T, *et al.*, Bone marrow X kinase-mediated signal transduction in irradiated vascular endothelium. *Cancer Res.* 68:2861-9. 2008) y su expresión también aumenta progresivamente durante el avance del cáncer de próstata (remítase a 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 cual se puede interpretar que sugiere que pueda ser una diana terapéutica potencial en este tipo de cáncer. La cinasa linfoide B (denominada a veces "BLK" más adelante en la presente) según los reportes está relacionada mediante asociación genética con diversas enfermedades reumáticas incluidos el lupus eritematoso sistémico y la esclerosis sistémica (remítase a Ito I, *et al.*, Association of the FAM167A-BLK region with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 62:890-5. 2010).

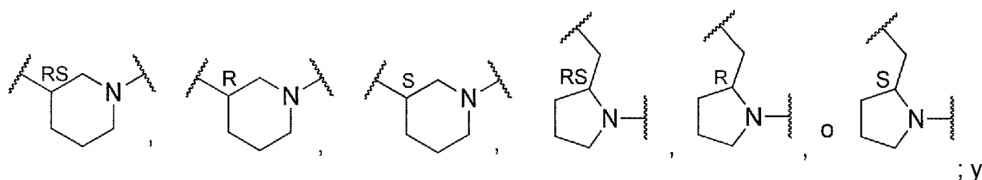
Por consiguiente, se necesitan compuestos que inhiban tirosina-cinasas y en particular inhibidores de BTK para proporcionar de este modo tratamiento para enfermedades tales como enfermedades autoinmunitarias, enfermedades inflamatorias, enfermedades tromboembólicas y el cáncer. La presente invención proporciona, por tanto, un compuesto de Fórmula (I):



(I)

donde:

-Z- es:



R^c es -C(CH₃)₂-(piperazin-1-ilo), -C(CH₃)₂-(4-metilpiperazin-1-ilo), -C(CH₃)₂-(4-etilpiperazin-1-ilo), -C(CH₃)₂-N(CH₃)oxetan-3-ilo, -C(CH₃)₂-N(CH₂CH₃)oxetan-3-ilo, -C(CH₃)₂-N(ciclopropil)-oxetan-3-ilo, -C(CH₃)₂-NHoxetan-3-ilo o -C(CH₃)₂-2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-ilo y/o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

5 En una realización, la presente invención proporciona un compuesto como el que se ha definido anteriormente y/o una de sus sales farmacéuticamente aceptables donde el compuesto se selecciona entre:

2-[(2S)-2-[[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]metil]pirrolidin-1-carbonil]-4-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)pent-2-enonitrilo;

2-[(2R)-2-[[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]metil]pirrolidin-1-carbonil]-4-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)pent-2-enonitrilo;

10 2-[(2S)-2-[[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]metil]pirrolidin-1-carbonil]-4-metil-4-piperazin-1-ilpent-2-enonitrilo;

2-[(2R)-2-[[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]metil]pirrolidin-1-carbonil]-4-metil-4-piperazin-1-ilpent-2-enonitrilo;

15 2-[(2S)-2-[[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]metil]pirrolidin-1-carbonil]-4-metil-4-[metil(oxetan-3-il)amino]pent-2-enonitrilo;

2-[(2R)-2-[[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]metil]pirrolidin-1-carbonil]-4-metil-4-[metil(oxetan-3-il)amino]pent-2-enonitrilo;

2-[(2S)-2-[[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]metil]pirrolidin-1-carbonil]-4-metil-4-(oxetan-3-ilamino)pent-2-enonitrilo;

20 2-[(2R)-2-[[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]metil]pirrolidin-1-carbonil]-4-metil-4-(oxetan-3-ilamino)pent-2-enonitrilo;

2-[(3R)-3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-carbonil]-4-metil-4-[metil(oxetan-3-il)amino]pent-2-enonitrilo;

25 2-[(3S)-3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-carbonil]-4-metil-4-[metil(oxetan-3-il)amino]pent-2-enonitrilo;

2-[(3R)-3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-il]carbonil]-4-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)pent-2-enonitrilo;

2-[(3S)-3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-il]carbonil]-4-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)pent-2-enonitrilo;

30 2-((R)-3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-4-metil-4-(piperazin-1-il)pent-2-enonitrilo;

2-((S)-3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-4-metil-4-(piperazin-1-il)pent-2-enonitrilo;

35 (S)-2-(2-((4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-4-(etil(oxetan-3-il)amino)-4-metilpent-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-(etil(oxetan-3-il)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-metil-4-(etil(oxetan-3-il)amino)pent-2-enonitrilo;

40 (R)-2-(3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-4-metil-4-(etil(oxetan-3-il)amino)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-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)pent-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-metil-4-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-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-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)pent-2-enonitrilo;

- (*R*)-2-(2-((4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-4-metil-4-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)pent-2-enonitrilo;
- 2-[(2*S*)-2-[[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il]metil]pirrolidin-1-carbonil]-4-metil-4-(4-etilpiperazin-1-il)pent-2-enonitrilo;
- 5 2-[(2*R*)-2-[[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il]metil]pirrolidin-1-carbonil]-4-metil-4-(4-etilpiperazin-1-il)pent-2-enonitrilo;
- 2-[(3*R*)-3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il]piperidin-1-il]carbonil]-4-metil-4-(4-etilpiperazin-1-il)pent-2-enonitrilo;
- 10 2-[(3*S*)-3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il]piperidin-1-il]carbonil]-4-metil-4-(4-etilpiperazin-1-il)pent-2-enonitrilo;
- (*S*)-2-(3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-4-metil-4-(oxetan-3-il)aminopent-2-enonitrilo;
- (*R*)-2-(3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-4-metil-4-(oxetan-3-il)aminopent-2-enonitrilo;
- 15 (*R*)-2-(2-((4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-4-(ciclopropil(oxetan-3-il)amino)-4-metilpent-2-enonitrilo;
- (*S*)-2-(2-((4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-4-(ciclopropil(oxetan-3-il)amino)-4-metilpent-2-enonitrilo;
- 20 (*R*)-2-(3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-4-(ciclopropil(oxetan-3-il)amino)-4-metilpent-2-enonitrilo;
- (*S*)-2-(3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-4-(ciclopropil(oxetan-3-il)amino)-4-metilpent-2-enonitrilo;
- o una mezcla de sus isómeros *R* y *S*;
- o un isómero (*E*) o (*Z*) de cualquiera de los compuestos anteriores.
- 25 En otra realización, el compuesto se selecciona entre 2-[(2*S*)-2-[[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il]metil]pirrolidin-1-carbonil]-4-metil-4-[metil(oxetan-3-il)amino]pent-2-enonitrilo, o uno de sus isómeros *E* o *Z* individuales; y/o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los compuestos anteriores.
- En otra realización, el compuesto se selecciona entre 2-[(2*S*)-2-[[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il]metil]pirrolidin-1-carbonil]-4-metil-4-[etil(oxetan-3-il)amino]pent-2-enonitrilo, o uno de sus isómeros *E* o *Z* individuales; y/o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los compuestos anteriores.
- 30 En otra realización, el compuesto se selecciona entre 2-[(2*S*)-2-[[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il]metil]pirrolidin-1-carbonil]-4-metil-4-(oxetan-3-ilamino)pent-2-enonitrilo, o uno de sus isómeros *E* o *Z* individuales; y/o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los compuestos anteriores.
- 35 En otra realización, el compuesto se selecciona entre 2-[(3*R*)-3-[[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il]piperidin-1-carbonil]-4-metil-4-[metil(oxetan-3-il)amino]pent-2-enonitrilo, o uno de sus isómeros *E* o *Z* individuales; y/o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los compuestos anteriores.
- En otra realización, el compuesto se selecciona entre 2-[(3*R*)-3-[[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il]piperidin-1-carbonil]-4-metil-4-[etil(oxetan-3-il)amino]pent-2-enonitrilo, o uno de sus isómeros *E* o *Z* individuales; y/o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los compuestos anteriores.
- 40 En otra realización, el compuesto se selecciona entre 2-[(3*R*)-3-[[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il]piperidin-1-carbonil]-4-metil-4-(oxetan-3-il)aminopent-2-enonitrilo, o uno de sus isómeros *E* o *Z* individuales; y/o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los compuestos anteriores.
- En otra realización, el compuesto se selecciona entre 2-[(3*R*)-3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il]piperidin-1-il]carbonil]-4-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)pent-2-enonitrilo, o uno de sus isómeros *E* o *Z* individuales; y/o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los compuestos anteriores.
- 45 En otra realización, el compuesto se selecciona entre 2-[(3*R*)-3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il]piperidin-1-il]carbonil]-4-metil-4-(4-etilpiperazin-1-il)pent-2-enonitrilo, o uno de sus isómeros *E* o *Z* individuales; y/o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los compuestos anteriores.

En otra realización, el compuesto se selecciona entre 2-[[*(3R)*-3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il]piperidin-1-il]carbonil]-4-metil-4-(piperazin-1-il)pent-2-enonitrilo, o uno de sus isómeros *E* o *Z* individuales; y/o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los compuestos anteriores.

5 En otra realización, el compuesto se selecciona entre (*R*)-2-(3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-4-metil-4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)pent-2-enonitrilo; o uno de sus isómeros *E* o *Z* individuales; y/o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los compuestos anteriores.

En otra realización, el compuesto se selecciona entre (*S*)-2-(3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-4-metil-4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)pent-2-enonitrilo; o uno de sus isómeros *E* o *Z* individuales; y/o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los compuestos anteriores.

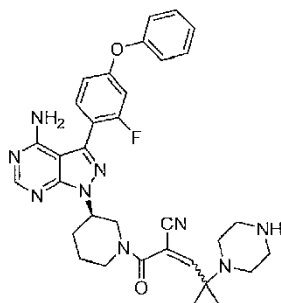
10 En otra realización, el compuesto se selecciona entre (*R*)-2-(3-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-4-metil-4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)pent-2-enonitrilo, o uno de sus isómeros *E* o *Z* individuales; y/o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los compuestos anteriores.

15 En otra realización, el compuesto se selecciona entre (*S*)-2-(3-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-4-metil-4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)pent-2-enonitrilo; o uno de sus isómeros *E* o *Z* individuales; y/o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los compuestos anteriores.

En otra realización, el compuesto se selecciona entre (*R*)-2-(2-((4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-4-metil-4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)pent-2-enonitrilo; o uno de sus isómeros *E* o *Z* individuales; y/o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los compuestos anteriores.

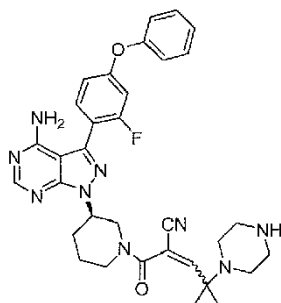
20 En otra realización, el compuesto se selecciona entre (*S*)-2-(2-((4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-4-metil-4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)pent-2-enonitrilo; o uno de sus isómeros *E* o *Z* individuales; y/o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los compuestos anteriores.

La presente invención también proporciona un compuesto y/o una de sus sales farmacéuticamente aceptables que es un isómero (*E*) o un isómero (*Z*) de 2-((*R*)-3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-4-metil-4-(piperazin-1-il)pent-2-enonitrilo que tiene la estructura:



25

También se proporciona un compuesto y/o una de sus sales farmacéuticamente aceptables que es una mezcla de un isómero (*E*) y un isómero (*Z*) de 2-((*R*)-3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-4-metil-4-(piperazin-1-il)pent-2-enonitrilo que tiene la estructura:



30 En una realización, los compuestos de la presente invención son inhibidores covalentes reversibles.

En otra realización, los compuestos de la presente invención forman un enlace covalente reversible con el residuo Cys 481 de BTK.

La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto y/o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquier realización descrita en la presente y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

5 Los compuestos de la invención se utilizan normalmente en un método para tratar una enfermedad que se puede tratar inhibiendo una tirosina-cinasa, tal como BLK, BMX, , HER2, HER4, ITK, TEC, BTK y TXK, por ejemplo, BTK, en un paciente que necesita dicho tratamiento, comprendiendo el método administrar al paciente que se ha determinado que lo necesita una composición farmacéutica que comprende un compuesto y/o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquier realización descrita en la presente y un excipiente farmacéuticamente aceptable en una cantidad efectiva para conseguir el tratamiento (cantidad terapéutica). En una realización, se ha
10 determinado que el paciente necesita dicho tratamiento. En una realización, la enfermedad se selecciona entre enfermedades autoinmunitarias, enfermedades inflamatorias y cánceres.

En un aspecto de la realización anterior, el paciente que necesita tratamiento o que se ha determinado que lo necesita padece una enfermedad autoinmunitaria, p. ej., enfermedad inflamatoria intestinal, tal como colitis ulcerativa, 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 Sjögren, síndrome del ojo seco de Sjögren, enfermedad del ojo seco no Sjögren, esclerosis múltiple, síndrome de Guillain-Barré, encefalomiелitis diseminada aguda, enfermedad de Addison, síndrome de opsoclon-mioclono, espondilitis anquilosante, síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, anemia aplásica, hepatitis autoinmunitaria, celiaquía, síndrome de Goodpasture, púrpura trombocitopénica idiopática, neuritis óptica, escleroderma, cirrosis biliar primaria, síndrome de Reiter, arteritis de Takayasu, arteritis temporal, anemia hemolítica autoinmunitaria por anticuerpos calientes, granulomatosis de Wegener, psoriasis, alopecia universal, enfermedad de Behçet, fatiga crónica, disautonomía, endometriosis, cistitis intersticial, neuromiotonía, escleroderma y vulvodinia. En una realización, la enfermedad es artritis reumatoide o artritis psoriásica. En otra realización, la enfermedad autoinmunitaria es lupus.
15
20

En otra realización más descrita en la presente, el paciente que necesita tratamiento o que se ha determinado que lo necesita padece una afección o enfermedad heteroinmunitaria, p. ej., enfermedad de injerto contra huésped, trasplante, transfusión, anafilaxis, alergia, hipersensibilidad de tipo I, conjuntivitis alérgica, rinitis alérgica y dermatitis atópica.
25

En otra realización más descrita en la presente, el paciente que necesita tratamiento o que se ha determinado que lo necesita padece una enfermedad inflamatoria, p. ej., 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, osteitis, otitis, pancreatitis, parotitis, pericarditis, peritonitis, faringitis, pleuritis, flebitis, neumonitis, neumonía, proctitis, prostatitis, pielonefritis, rinitis, salpingitis, sinusitis, estomatitis, sinovitis, tendonitis, amigdalitis, uveitis, vaginitis, vasculitis o vulvitis, tal como asma. En otra realización más descrita en la presente, el paciente que necesita tratamiento o que se ha determinado que lo necesita padece una enfermedad cutánea inflamatoria tal como dermatitis, dermatitis de contacto, eccema, urticaria, rosácea y lesiones psoriásicas cicatrizantes en la piel, las articulaciones u otros tejidos u órganos.
30
35

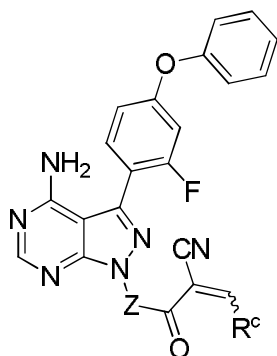
En otra realización más descrita en la presente, el paciente que necesita tratamiento o que se ha determinado que lo necesita padece un cáncer. En una realización, el cáncer es un trastorno proliferativo de linfocitos B, p. ej., linfoma difuso de linfocitos B grandes, linfoma folicular, linfoma linfocítico crónico, leucemia linfocítica crónica, B-ALL (siglas en inglés de la leucemia linfoblástica aguda de linfocitos B), leucemia prolinfocítica de linfocitos B, linfoma linfocítico pequeño (LLP), mieloma múltiple, linfoma de linfocitos B no hodgkiniano, linfoma linfoplasmacítico/macroglobulinemia de Waldenstrom, linfoma esplénico de la zona marginal, mieloma de las células plasmáticas, plasmacitoma, linfoma de linfocitos B de la zona marginal extranodal, linfoma de linfocitos B de la zona marginal nodal, linfoma de las células del manto, linfoma mediastínico (tímico) de linfocitos B grandes, linfoma intravascular de linfocitos B grandes, linfoma de efusión primaria, leucemia/linfoma de Burkitt y granulomatosis linfomatoide.
40
45

En otra realización más, el paciente que necesita tratamiento o que se ha determinado que lo necesita padece un trastorno tromboembólico, p. ej., infarto de miocardio, angina de pecho, reoclusión después de una angioplastia, reestenosis después de una angioplastia, reoclusión después de una derivación aortocoronaria, reestenosis después de una derivación aortocoronaria, accidente cerebrovascular, isquemia transitoria, un trastorno oclusivo arterial periférico, embolia pulmonar y trombosis venosa profunda.
50

La presente invención también proporciona cualquier compuesto y/o una de sus sales farmacéuticas que se describen en la presente para su uso como medicamento. En una realización, los compuestos y/o una de sus sales farmacéuticamente aceptables que se describen en la presente es para su uso en el tratamiento de una enfermedad mediada por una cinasa, en particular BTK, con el fin de tratar una enfermedad seleccionada entre enfermedades autoinmunitarias e inflamatorias y enfermedades proliferativas, tales como el cáncer.
55

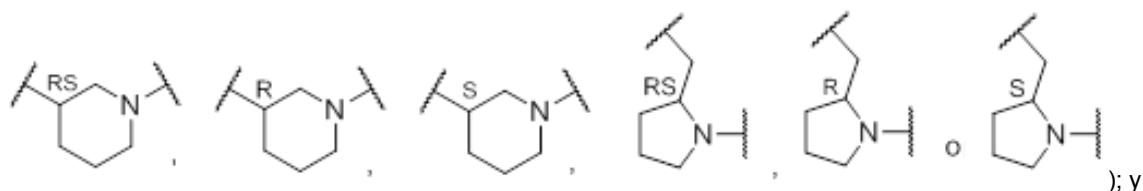
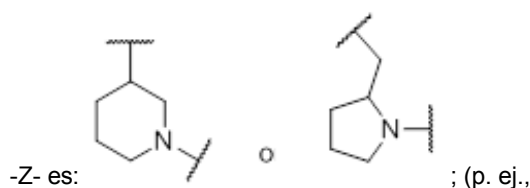
En cualquiera de las realizaciones mencionadas anteriormente en la presente que implican el tratamiento de trastornos proliferativos, incluido el cáncer, también puede aplicarse una terapia combinada, es decir, los compuestos y/o una sal farmacéuticamente aceptable que se describen en la presente se pueden administrar combinados con al menos un agente antiproliferativo y/o anticanceroso adicional. En una realización, el agente o los agentes adicionales se seleccionan entre alemtuzumab, trióxido de arsénico, asparaginasa (pegilada o no), bevacizumab, cetuximab, compuestos basados en platino tales como cisplatino, cladribina, daunorrubicina/doxorubicina/idarrubicina, irinotecán, fludarabina, 5-fluorouracilo, gemtuzumab, metotrexato, paclitaxel, Taxol™, docetaxol, temozolomida, tioguanina y clases de fármacos que incluyen hormonas (un antiestrógeno, un antiandrógeno o análogos de la hormona que libera gonadotropina, interferones tales como el interferón alfa, mostazas nitrogenadas tales como busulfán o melfalán o mecloretamina, retinoides tales como tretinoína, inhibidores de topoisomerasas tales como irinotecán o topotecán, inhibidores de tirosina-cinasas tales como gefinitinib o imatinib, ofatumumab, bendamustina, rituximab, obinutuzumab, IPI-145, GS-1101, BKM-120, GDC-0941, DGDC-0980, GS-9820, CAL-263, Revlimid®, thalidomide®, pomalidomide®, Velcade®, Kyprolis®, delanzomib, U0126, PD98059, PD184352, PD0325901, ARRY-142886, SB239063, SP600125, BAY 43-9006, wortmanina, Nexavar®, Tarceva®, Sutent®, Tykerb®, Sprycel®, Crizotinib, Xalkori® o LY294002, o agentes para tratar signos o síntomas inducidos por dicha terapia que incluyen alopurinol, filgrastim, granisetron/ondansetrón/palonosetrón, dronabinol. Cuando se utiliza la terapia combinada, los agentes se pueden administrar de forma simultánea o secuencial.

En la presente también se describe un proceso para preparar compuestos de la invención. Por ejemplo, en la presente se describe un proceso para preparar compuestos de Fórmula (IA), que incluye los compuestos de la invención:



(IA)

donde:

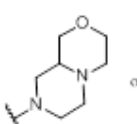
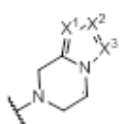


R^c es:

(a) $-C(CH_3)_2-(4-R^4\text{-piperazin-1-ilo})$ donde R⁴ es hidrógeno, alquilo, alcoxilquilo, haloalquilo, alquilsulfonilo, alcoxicarbonilo, acilo u oxetan-3-ilo y el anillo piperazinilo además está opcionalmente sustituido con uno o dos alquilos;

(b) $-C(CH_3)_2-(3\text{-oxo-4-R}^a\text{-piperazin-1-ilo})$ donde R^a es hidrógeno, alquilo, alcoxilquilo, haloalquilo u oxetan-3-ilo y el anillo piperazinilo además está opcionalmente sustituido con uno o dos alquilos;

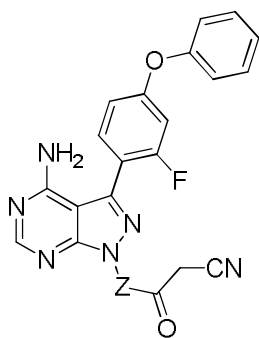
(c) $-C(CH_3)_2-NR^b\text{oxetan-3-ilo}$ donde R^b es hidrógeno, alquilo o cicloalquilo;

(d) $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{-R}^c$ donde R^c es  o  donde uno o dos de X^1 , X^2 y X^3 son nitrógeno y el resto son carbono, y el anillo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo, haloalquilo o halo; o

5 (e) $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{-2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-ilo}$ o $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{-CH}_2\text{morfolin-4-ilo}$; (en una realización, R^c es $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{-(piperazin-1-ilo)}$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{-(4-metilpiperazin-1-ilo)}$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{-(4-etilpiperazin-1-ilo)}$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{-N}(\text{CH}_3)\text{oxetan-3-ilo}$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{-N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{oxetan-3-ilo}$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{-NHoxetan-3-ilo}$ o $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{-2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-ilo}$); y/o una de sus sales farmacéuticamente aceptables;

que comprende:

(a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (1):



(1)

donde:

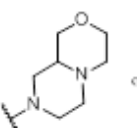
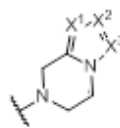
$-\text{Z}-$ es como se ha definido anteriormente;

con un aldehído de fórmula R^cCHO donde R^c es:

15 (a) $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{-(4-R}^4\text{-piperazin-1-ilo)}$ donde R^4 es hidrógeno, alquilo, alcoxilquilo, haloalquilo, alquilsulfonilo, alcoxicarbonilo, acilo u oxetan-3-ilo y el anillo piperazinilo además está opcionalmente sustituido con uno o dos alquilos;

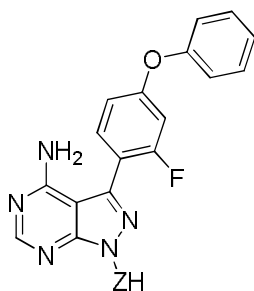
(b) $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{-(3-oxo-4-R}^a\text{-piperazin-1-ilo)}$ donde R^a es hidrógeno, alquilo, alcoxilquilo, haloalquilo u oxetan-3-ilo y el anillo piperazinilo además está opcionalmente sustituido con uno o dos alquilos;

20 (c) $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{-NR}^b\text{oxetan-3-ilo}$ donde R^b es hidrógeno, alquilo o cicloalquilo;

(d) $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{-R}^c$ donde R^c es  o  donde uno o dos de X^1 , X^2 y X^3 son nitrógeno y el resto son carbono, y el anillo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo, haloalquilo o halo; o

25 (e) $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{-2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-ilo}$ o $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{-CH}_2\text{morfolin-4-ilo}$; (en una realización, R^c es $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{-(piperazin-1-ilo)}$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{-(4-metilpiperazin-1-ilo)}$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{-(4-etilpiperazin-1-ilo)}$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{-N}(\text{CH}_3)\text{oxetan-3-ilo}$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{-N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{oxetan-3-ilo}$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{-NHoxetan-3-ilo}$ o $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{-2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-ilo}$); o

(b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (2):



(2)

donde:

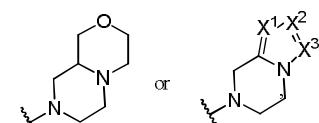
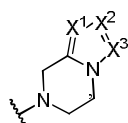
-Z- es como se ha definido anteriormente;

5 con un compuesto de fórmula $R^cCH=C(CN)CO_2H$ o $R^cCH=C(CN)COX$ donde R^c es:

(a) $-C(CH_3)_2-(4-R^4\text{-piperazin-1-ilo})$ donde R^4 es hidrógeno, alquilo, alcoxilquilo, haloalquilo, alquilsulfonilo, alcoxicarbonilo, acilo u oxetan-3-ilo y el anillo piperazinilo además está opcionalmente sustituido con uno o dos alquilos;

10 (b) $-C(CH_3)_2-(3\text{-oxo-4-}R^a\text{-piperazin-1-ilo})$ donde R^a es hidrógeno, alquilo, alcoxilquilo, haloalquilo u oxetan-3-ilo y el anillo piperazinilo además está opcionalmente sustituido con uno o dos alquilos;

(c) $-C(CH_3)_2-NR^b\text{oxetan-3-ilo}$ donde R^b es hidrógeno, alquilo o cicloalquilo;

(d) $-C(CH_3)_2-R^c$ donde R^c es  or  donde uno o dos de X^1 , X^2 y X^3 son nitrógeno y el resto son carbono, y el anillo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo, haloalquilo o halo; o

15 (e) $-C(CH_3)_2\text{-2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-ilo}$ o $-C(CH_3)_2\text{-CH}_2\text{morfolin-4-ilo}$; (en una realización, R^c es $-C(CH_3)_2\text{(piperazin-1-ilo)}$, $-C(CH_3)_2\text{(4-metilpiperazin-1-ilo)}$, $-C(CH_3)_2\text{(4-etilpiperazin-1-ilo)}$, $-C(CH_3)_2\text{-N(CH}_3\text{)oxetan-3-ilo}$, $-C(CH_3)_2\text{-N(CH}_2\text{CH}_3\text{)oxetan-3-ilo}$, $-C(CH_3)_2\text{-NHoxetan-3-ilo}$ o $-C(CH_3)_2\text{-2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-ilo}$);

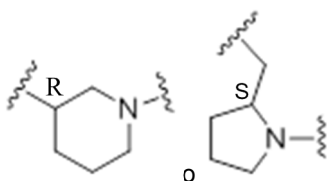
donde X es un grupo saliente que puede ser desplazado por el átomo de nitrógeno del grupo Z en condiciones de reacción de acoplamiento amídico;

20 (c) opcionalmente preparar una sal de adición de ácido de un compuesto obtenido en los Pasos (a) o (b) anteriores;

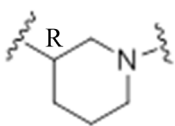
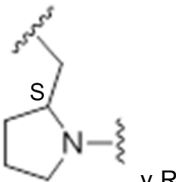
(d) opcionalmente preparar una base libre de un compuesto obtenido en los Pasos (a), (b) o (c) anteriores;

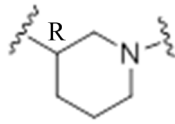
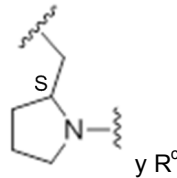
(e) opcionalmente separar los estereoisómeros individuales de los compuestos obtenidos en los Pasos (a), (b), (c) o (d) anteriores; y

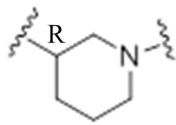
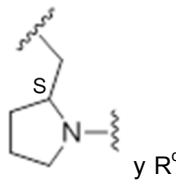
25 (f) opcionalmente separar los isómeros (E) y (Z) individuales de los compuestos obtenidos en los Pasos (a), (b), (c), (d) o (e) anteriores.

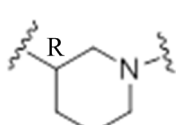
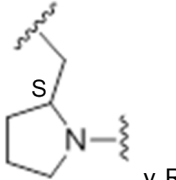


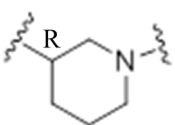
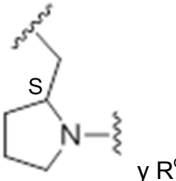
En una realización del proceso descrito, Z es

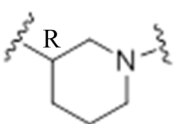
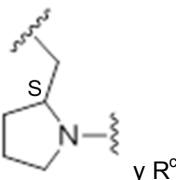
En otra realización del proceso descrito, Z es  o  y R^c es -C(CH₃)₂-(4-metilpiperazin-1-ilo).

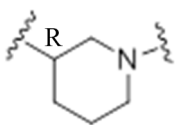
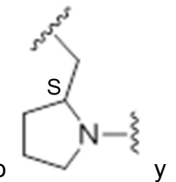
En otra realización más del proceso descrito, Z es  o  y R^c es -C(CH₃)₂-(piperazin-1-ilo).

5 En otra realización más del proceso descrito, Z es  o  y R^c es -C(CH₃)₂-N(CH₃)oxetan-3-ilo.

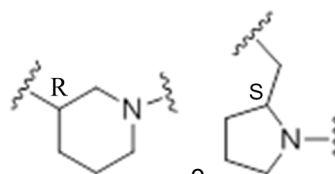
En otra realización más del proceso descrito, Z es  o  y R^c es -C(CH₃)₂-NHoxetan-3-ilo.

En otra realización más del proceso descrito, Z es  o  y R^c es -C(CH₃)₂-N(etil)oxetan-3-ilo.

10 En otra realización más del proceso descrito, Z es  o  y R^c es -C(CH₃)₂-N(etil)piperazin-1-ilo.

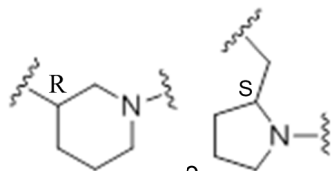
En otra realización más del proceso descrito, Z es  o  y R^c es -C(CH₃)₂-(4-metil-3-oxopiperazin-1-ilo).

En otra realización más del proceso descrito, Z es etoxietil)piperazin-1-ilo).



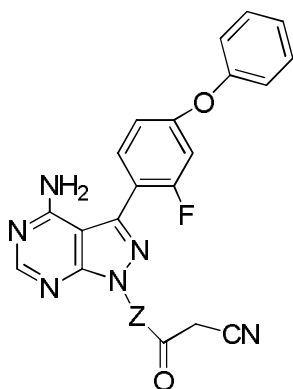
o y R^c es -C(CH₃)₂-(4-(2-

En otra realización más del proceso descrito, Z es il)piperazin-1-ilo.



o y R^c es -C(CH₃)₂-4-(oxetan-3-

- 5 En otra realización del proceso descrito, el compuesto de Fórmula (IA) (y las realizaciones de este) se prepara mediante el método (a) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (1):



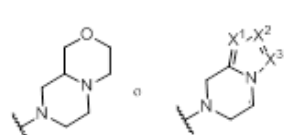
1

donde:

- 10 -Z- es como se ha definido anteriormente;

con un aldehído de fórmula R^cCHO donde R^c es:

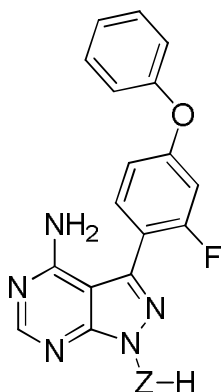
- (a) -C(CH₃)₂-(4-R⁴-piperazin-1-ilo) donde R⁴ es hidrógeno, alquilo, alcoxilquilo, haloalquilo, alquilsulfonilo, alcoxicarbonilo, acilo u oxetan-3-ilo y el anillo piperazinilo además está opcionalmente sustituido con uno o dos alquilos;
- 15 (b) -C(CH₃)₂-(3-oxo-4-R^a-piperazin-1-ilo) donde R^a es hidrógeno, alquilo, alcoxilquilo, haloalquilo u oxetan-3-ilo y el anillo piperazinilo además está opcionalmente sustituido con uno o dos alquilos;
- (c) -C(CH₃)₂-NR^boxetan-3-ilo donde R^b es hidrógeno, alquilo o cicloalquilo;

- (d) -C(CH₃)₂-R^c donde R^c es  donde uno o dos de X¹, X² y X³ son nitrógeno y el resto son carbono, y el anillo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo, haloalquilo o halo; o
- 20

- (e) -C(CH₃)₂-2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-ilo o -C(CH₃)₂-CH₂morfolin-4-ilo; (en una realización, R^c es -C(CH₃)₂-(piperazin-1-ilo), -C(CH₃)₂-(4-metilpiperazin-1-ilo), -C(CH₃)₂-(4-etilpiperazin-1-ilo), -C(CH₃)₂-N(CH₃)oxetan-3-ilo, -C(CH₃)₂-N(CH₂CH₃)oxetan-3-ilo, -C(CH₃)₂-NHoxetan-3-ilo, -C(CH₃)₂-2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-ilo, -C(CH₃)₂-(4-metil-3-oxopiperazin-1-ilo o -C(CH₃)₂-(4-(2-etoxietil)piperazin-1-il), tal como -C(CH₃)₂-(piperazin-1-il), -C(CH₃)₂-(4-metilpiperazin-1-il), -C(CH₃)₂-(4-etilpiperazin-1-il), -C(CH₃)₂-N(CH₃)oxetan-3-ilo, -C(CH₃)₂-N(CH₂CH₃)oxetan-3-ilo, -C(CH₃)₂-NHoxetan-3-ilo, -C(CH₃)₂-2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-ilo);
- 25

en presencia de pirrolidina y cloruro de trimetilsililo.

En otra realización del proceso descrito, el compuesto de Fórmula (IA) (y las realizaciones de este) se prepara mediante el método (b) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (2):



2

5 donde:

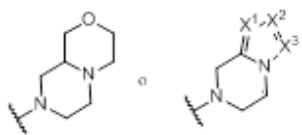
-Z- es como se ha definido anteriormente;

con un compuesto de fórmula $R^cCH=C(CN)COOH$ o $R^cCH=C(CN)COX$ donde R^c es:

(a) $-C(CH_3)_2-(4-R^4\text{-piperazin-1-ilo})$ donde R^4 es hidrógeno, alquilo, alcoxilalquilo, haloalquilo, alquilsulfonilo, alcoxycarbonilo, acilo u oxetan-3-ilo y el anillo piperazinilo además está opcionalmente sustituido con uno o dos alquilos;

(b) $-C(CH_3)_2-(3\text{-oxo-4-}R^a\text{-piperazin-1-ilo})$ donde R^a es hidrógeno, alquilo, alcoxilalquilo, haloalquilo u oxetan-3-ilo y el anillo piperazinilo además está opcionalmente sustituido con uno o dos alquilos;

(c) $-C(CH_3)_2-NR^b\text{oxetan-3-ilo}$ donde R^b es hidrógeno, alquilo o cicloalquilo;

(d) $-C(CH_3)_2-R^c$ donde R^c es  donde uno o dos de X^1 , X^2 y X^3 son nitrógeno y el resto son carbono, y el anillo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo, haloalquilo o halo; o

(e) $-C(CH_3)_2\text{-2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-ilo}$ o $-C(CH_3)_2\text{-CH}_2\text{morfolin-4-ilo}$; (en una realización, R^c es $-C(CH_3)_2\text{(piperazin-1-ilo)}$, $-C(CH_3)_2\text{(4-metilpiperazin-1-ilo)}$, $-C(CH_3)_2\text{(4-etilpiperazin-1-ilo)}$, $-C(CH_3)_2\text{-N(CH}_3\text{)oxetan-3-ilo}$, $-C(CH_3)_2\text{-N(CH}_2\text{CH}_3\text{)oxetan-3-ilo}$, $-C(CH_3)_2\text{-NHoxetan-3-ilo}$, $-C(CH_3)_2\text{-2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-ilo}$, $-C(CH_3)_2\text{(4-metil-3-oxopiperazin-1-ilo)}$ o $-C(CH_3)_2\text{(4-(2-etoxietil)piperazin-1-il)}$, tal como $-C(CH_3)_2\text{(piperazin-1-il)}$, $-C(CH_3)_2\text{(4-metilpiperazin-1-il)}$, $-C(CH_3)_2\text{(4-etilpiperazin-1-il)}$, $-C(CH_3)_2\text{-N(CH}_3\text{)oxetan-3-ilo}$, $-C(CH_3)_2\text{-N(CH}_2\text{CH}_3\text{)oxetan-3-ilo}$, $-C(CH_3)_2\text{-NHoxetan-3-ilo}$, $-C(CH_3)_2\text{-2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-ilo}$);

donde X es un grupo saliente que puede ser desplazado por el átomo de nitrógeno del grupo Z en condiciones de reacción de acoplamiento amídico.

25 Definiciones:

A menos que se indique lo contrario, los siguientes términos empleados en la memoria descriptiva y las reivindicaciones se definen a efectos de esta Solicitud y tienen el siguiente significado:

El término "alquilo" se refiere a un radical hidrocarbonado, monovalente, saturado y lineal de uno a seis átomos de carbono o a un radical hidrocarbonado, monovalente, saturado y ramificado de tres a seis átomos de carbono, p. ej., metilo, etilo, propilo, 2-propilo, butilo (incluidas todas sus formas isoméricas), pentilo (incluidas todas sus formas isoméricas) y similares.

El término "alcoxi" se refiere a un radical -OR donde R es alquilo tal como se ha definido anteriormente, p. ej., metoxi, etoxi, propoxi o 2-propoxi, *n*-, *tert*- o isobutoxi y similares.

El término "alcoxilalquilo" se refiere a un radical hidrocarbonado, monovalente y lineal de uno a seis átomos de carbono o a un radical hidrocarbonado, monovalente y ramificado de tres a seis átomos de carbono sustituido con un

grupo alcoxi, tal como se ha definido anteriormente, p. ej., 2-metoxietilo, 1-, 2- o 3-metoxipropilo, 2-etoxietilo y similares.

5 El término "hidroxialquilo" se refiere a un radical hidrocarbonado, monovalente y lineal de uno a seis átomos de carbono o a un radical hidrocarbonado, monovalente y ramificado de tres a seis átomos de carbono sustituido con un grupo hidroxí, tal como se ha definido anteriormente, p. ej., 2-hidroxietilo, 1,3-dihidroxipropilo y similares.

El término "alquilsulfonilo" se refiere a un radical $-SO_2R$ donde R es alquilo tal como se ha definido anteriormente, p. ej., metilsulfonilo, etilsulfonilo y similares.

El término "alcoxicarbonilo" se refiere a un radical $-C(O)OR$ donde R es alquilo tal como se ha definido anteriormente, p. ej., metoxicarbonilo, etoxicarbonilo y similares.

10 El término "acilo" se refiere a un radical $-COR$ donde R es alquilo tal como se ha definido anteriormente.

El término "cicloalquilo" se refiere a un radical hidrocarbonado, monovalente, saturado y cíclico de tres a diez átomos de carbono donde uno o dos átomos de carbono se pueden reemplazar por un grupo oxo, p. ej., ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, y similares.

El término "halo" se refiere a fluoro, cloro, bromo o yodo, tal como fluoro o cloro.

15 El término "haloalquilo" se refiere a un radical alquilo como el que se ha definido anteriormente, que está sustituido con uno o más átomos halógenos, tal como de uno a cinco átomos halógenos, tales como flúor o cloro, incluidos aquellos sustituidos con halógenos diferentes, p. ej., $-CH_2Cl$, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2CF_3$, $-CF_2CF_3$, $-CF(CH_3)_2$ y similares.

La presente invención también incluye las formas amorfas y polimórficas, y las formas deuteradas de los compuestos descritos en la presente.

20 La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" de un compuesto se refiere a una sal que es farmacéuticamente aceptable y que posee la actividad farmacológica deseada del compuesto a partir del cual se sintetiza la sal (denominado en ocasiones más adelante en la presente "compuesto original"). Este tipo de sales incluyen:

25 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 cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 1,2-etanodisulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido 4-clorobencenosulfónico, ácido 2-nafatalenosulfónico, ácido 4-toluenosulfónico, ácido camforsulfónico, ácido glucoheptónico, ácido 4,4'-metilenobis(3-hidroxi-2-eno-1-carboxílico), ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido *tert*-butilacético, ácido laurilsulfúrico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido hidroxinaftoico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido mucónico; o

35 sales formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto original es reemplazado por un ión metálico, p. ej., un ión de un metal alcalino, un ión de un metal alcalinotérreo o un ión de aluminio; o se coordina con una base orgánica tal como etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina, *N*-metilglucamina. Se sobreentiende que las sales farmacéuticamente aceptables son atóxicas. Se puede consultar más información sobre las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas en *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17.^a ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985 y Berge *et al.*, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, enero de 1977, volumen 66, número 1, 1-19, que se incorpora a la presente por referencia.

40 Los compuestos de la presente descripción pueden tener centros asimétricos. Ciertos compuestos de la presente descripción que contienen un átomo sustituido asimétricamente se pueden aislar en formas ópticamente activas o racémicas. En la técnica se conocen métodos para preparar formas ópticamente activas, por ejemplo, mediante resolución de materiales. Todas las formas quirales, diastereoisoméricas y racémicas quedan incluidas dentro del alcance de esta invención, a menos que se indique específicamente la estereoquímica o la forma isomérica específica.

Ciertos compuestos de la presente invención pueden existir como tautómeros y/o isómeros geométricos. Todos los posibles tautómeros e isómeros *cis* y *trans*, como formas individuales y mezclas de estos, quedan incluidos dentro del alcance de esta descripción.

50 Los términos "opcional" u "opcionalmente" quieren decir que el evento o circunstancia que se describe posteriormente puede ocurrir, aunque no necesariamente, y que la descripción incluye casos en los que el evento o circunstancia ocurre y casos en los que no ocurre.

La expresión "portador o excipiente farmacéuticamente aceptable" se refiere a un portador o un excipiente que es útil para preparar una composición farmacéutica que sea generalmente segura, atóxica y que no sea inconveniente

desde un punto de vista biológico ni de otro tipo, e incluye un portador o un excipiente que sea aceptable para el uso farmacéutico en seres humanos.

La expresión "un portador/excipiente farmacéuticamente aceptable", tal como se utiliza en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones, incluye tanto uno como más de uno de este tipo de excipientes.

5 Los términos "tratar" o "tratamiento" referidos a una enfermedad incluyen:

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

10 (3) paliar la enfermedad, es decir, provocar la remisión de la enfermedad o sus síntomas clínicos.

La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad de un compuesto de la presente invención que, cuando se administra a un paciente que necesita tratamiento o que se ha determinado que lo necesita para tratar una enfermedad, es suficiente para conseguir dicho tratamiento de la enfermedad. La "cantidad terapéuticamente eficaz" variará dependiendo del compuesto, la enfermedad y su gravedad, y la edad, el peso, etc., del mamífero que se desee tratar.

Los compuestos que se describen en la presente son inhibidores de tirosina-cinasas, en particular BTK, y, por lo tanto, son útiles en el tratamiento de una enfermedad autoinmunitaria, por ejemplo, enfermedad inflamatoria intestinal, 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 Sjögren, incluidos el ojo seco de Sjögren y el ojo seco no Sjögren, esclerosis múltiple, síndrome de Guillain-Barré, encefalomiелitis diseminada aguda, enfermedad de Addison, síndrome de opsoclono-mioclono, espondilitis anquilosante, síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, anemia aplásica, hepatitis autoinmunitaria, celiacía, síndrome de Goodpasture, púrpura trombocitopénica idiopática, neuritis óptica, escleroderma, cirrosis biliar primaria, síndrome de Reiter, arteritis de Takayasu, arteritis temporal, anemia hemolítica autoinmunitaria por anticuerpos calientes, granulomatosis de Wegener, psoriasis, alopecia universal, enfermedad de Behçet, fatiga crónica, disautonomía, endometriosis, cistitis intersticial, neuromiotonía, escleroderma y vulvodinia.

Los compuestos descritos en la presente también son útiles en el tratamiento de una enfermedad o afección heteroinmunitaria. En otra realización descrita en la presente, el paciente que necesita tratamiento o que se ha determinado que lo necesita padece una afección o enfermedad heteroinmunitaria, p. ej., enfermedad de injerto contra huésped, trasplante, transfusión, anafilaxis, alergia, hipersensibilidad de tipo I, conjuntivitis alérgica, rinitis alérgica y dermatitis atópica.

En otra realización descrita en la presente, el paciente que necesita tratamiento o que se ha determinado que lo necesita padece una enfermedad inflamatoria, p. ej., 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, osteitis, otitis, pancreatitis, parotitis, pericarditis, peritonitis, faringitis, pleuritis, flebitis, neumonitis, neumonía, proctitis, prostatitis, pielonefritis, rinitis, salpingitis, sinusitis, estomatitis, sinovitis, tendonitis, amigdalitis, uveitis, vaginitis, vasculitis y vulvitis. En una realización, la enfermedad inflamatoria es asma.

40 En otra realización descrita en la presente, el paciente que necesita tratamiento o que se ha determinado que lo necesita padece una enfermedad inflamatoria de la piel que incluye, a modo de ejemplo, dermatitis, dermatitis de contacto, eccema, rosácea y lesiones psoriásicas cicatrizantes en la piel, las articulaciones u otros tejidos u órganos.

En otra realización más descrita en la presente, el paciente que necesita tratamiento o que se ha determinado que lo necesita padece un cáncer. En una realización, el cáncer es un trastorno proliferativo de linfocitos B, p. ej., linfoma difuso de linfocitos B grandes, linfoma folicular, linfoma linfocítico crónico, leucemia linfocítica crónica, leucemia prolinfocítica de linfocitos B, leucemia mieloide crónica, B-ALL, B-All positiva para el cromosoma Filadelfia, linfoma linfoplasmacítico/macroglobulinemia de Waldenstrom, linfoma esplénico de la zona marginal, mieloma de las células plasmáticas, plasmacitoma, linfoma de linfocitos B de la zona marginal extranodal, linfoma de linfocitos B de la zona marginal nodal, linfoma de las células del manto, linfoma mediastínico (tímico) de linfocitos B grandes, linfoma intravascular de linfocitos B grandes, linfoma de efusión primaria, leucemia/linfoma de Burkitt o granulomatosis linfomatoide. En algunas realizaciones, el compuesto descrito en la presente se administra combinado con otro agente anticanceroso, p. ej., el agente anticanceroso es un inhibidor de la señalización de proteínas cinasas activadas por mitógenos, p. ej., U0126, PD98059, PD184352, PD0325901, ARRY-142886, SB239063, SP600125, BAY 43-9006, wortmanina o LY294002.

55 En otra realización más descrita en la presente, el paciente que necesita tratamiento o que se ha determinado que lo necesita padece un trastorno tromboembólico, p. ej., infarto de miocardio, angina de pecho, reoclusión después de una angioplastia, reestenosis después de una angioplastia, reoclusión después de una derivación aortocoronaria,

reestenosis después de una derivación aortocoronaria, accidente cerebrovascular, isquemia transitoria, un trastorno oclusivo arterial periférico, embolia pulmonar y trombosis venosa profunda.

5 Otra realización más descrita en la presente es el uso de compuestos y/o una de sus sales farmacéuticamente aceptables que se describen en la presente para su uso como medicamento. En una realización, el uso es para tratar una enfermedad inflamatoria o enfermedades proliferativas.

10 En cualquiera de las realizaciones mencionadas anteriormente en la presente que implican el tratamiento de trastornos proliferativos, incluido el cáncer, se encuentran otras realizaciones que implican la terapia combinada. En tales realizaciones, el compuesto y/o una de sus sales farmacéuticamente aceptables que se describen en la presente se administran combinados con al menos un agente adicional seleccionado entre alemtuzumab, trióxido de arsénico, asparaginasa (pegilada o no), bevacizumab, cetuximab, compuestos a base de platino tales como cisplatino, cladribina, daunorrubicina/doxorubicina/idarrubicina, irinotecán, fludarabina, 5-fluorouracilo, gemtuzamab, metotrexato, paclitaxel, taxolTM, docetaxol, temozolomida, tioguanina o clases de fármacos que incluyen hormonas (un antiestrógeno, un antiandrógeno y análogos de la hormona que libera gonadotropina, interferones tales como alfa interferón, mostazas nitrogenadas tales como busulfán, melfalán y mecloretamina, retinoides tales como tretinoína, inhibidores de topoisomeras tales como irinotecán y topotecán, inhibidores de tirosina-cinasas tales como gefinitinib e imatinib, y agentes que tratan los signos o síntomas inducidos por este tipo de terapia que incluyen, por ejemplo, alopurinol, filgrastim, granisetron/ondansetrón/palonosetrón y dronabinol. Cuando se emplea la terapia combinada, los agentes se pueden administrar de forma simultánea o secuencial.

20 La actividad inhibitoria de cinasas de los compuestos de la presente invención se puede evaluar mediante métodos muy conocidos en la técnica. La actividad inhibitoria de BTK de los compuestos y/o una de sus sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención se puede evaluar utilizando los ensayos *in vitro* e *in vivo* que se describen a continuación en los Ejemplos biológicos 1-3. Se considera que una determinación de actividad inhibitoria de cinasas obtenida mediante cualquiera de estos ensayos es una actividad inhibitoria de cinasas que queda dentro del alcance de esta invención incluso si ninguno de los demás ensayos proporciona una determinación de la actividad inhibitoria de cinasas.

30 Sin que ello suponga ceñirse a ninguna teoría mecanística específica, en aquellas realizaciones en las que el compuesto de la presente invención es un inhibidor covalente reversible, se cree que el grupo sulfhidrilo de una cisteína y un átomo de carbono que forma parte del doble enlace carbono-carbono (es decir, olefina) del compuesto de la presente invención puede formar un enlace covalente reversible, es decir, lábil, definido en la presente, tal como cuando el residuo Cys 481 ataca a un átomo de carbono deficiente en electrones del doble enlace carbono-carbono (olefina) en el compuesto de la presente invención para formar un aducto tiólico (p. ej., reacción de Michael con cisteína).

35 En algunas realizaciones, el átomo de carbono deficiente en electrones de la olefina dista del carbono que está unido al grupo ciano y del resto -Z-CO- atractor de electrones en los compuestos de la presente invención. Por lo tanto, la combinación de los restos ciano y "-Z-CO-" y el resto olefínico al que están enlazados en los compuestos de la presente invención puede incrementar la reactividad de la olefina para que forme un aducto tiólico con el residuo de cisteína del centro activo en BTK.

40 Los compuestos de la presente invención se unen a BTK de dos formas diferentes. Además de la unión covalente lábil, descrita anteriormente, también forman una unión no covalente (p. ej., a través de fuerzas de van der Waals, puentes de hidrógeno, interacciones hidrofóbicas, interacciones hidrofílicas y/o interacciones entre cargas electrostáticas) con BTK, siendo la unión no covalente suficiente para inhibir al menos parcialmente la actividad cinasa de la BTK.

45 Tal como se ha descrito anteriormente, la unión covalente lábil entre el compuesto de la invención y BTK se produce entre la olefina del inhibidor y la cadena lateral tiólica del residuo de cisteína 481 en o cerca del sitio en el que el compuesto presenta la unión no covalente mencionada anteriormente con la BTK.

Como resulta evidente, los compuestos de la presente invención que son inhibidores covalentes reversibles presentan tanto una unión covalente mediada por cisteína como una unión no covalente con la BTK. Esto contrasta con los inhibidores reversibles no covalentes que inhiben la BTK únicamente mediante una unión no covalente y carecen de la unión covalente mediada por cisteína.

50 El resultado de la unión de los compuestos de la presente invención con BTK de las dos formas diferentes es un inhibidor covalente reversible con una tasa de disociación lenta y una acción de duración prolongada, en algunos casos comparable con un inhibidor covalente irreversible sin formar aductos proteicos irreversibles permanentes. La diferencia entre los inhibidores covalentes reversibles e irreversibles, en particular los compuestos descritos en la presente, se puede determinar utilizando ensayos descritos en la presente.

55 En general, la unión que se produce en un inhibidor que forma un enlace covalente reversible con BTK, es decir, los compuestos descritos en la presente, es estable cuando la BTK está en ciertas configuraciones y propensa a la ruptura cuando la BTK está en configuraciones diferentes (en ambos casos en condiciones fisiológicas), mientras

que la interacción entre un inhibidor que forma un enlace covalente irreversible es estable en condiciones fisiológicas incluso cuando la BTK está en configuraciones diferentes.

Un enlace covalente reversible normalmente imparte propiedades excepcionales relacionadas con el tiempo de permanencia del compuesto en el sitio de unión que contiene cisteína. En este contexto, el tiempo de permanencia se refiere a la duración temporal del complejo de compuesto-diana en condiciones diferentes (remítase a Copeland RA, Pompliano DL, Meek TD. Drug-target residence time and its implications for lead optimization. *Nat. Rev. Drug Discov.* 5(9), 730–739 (2006).

La presencia de un enlace covalente reversible en un inhibidor covalente reversible, como los que se describen en la presente, puede hacer que el tiempo de permanencia sea prolongado en comparación con un compuesto que no forme un enlace covalente con BTK. En una realización descrita en la presente, los compuestos de la presente invención que son inhibidores covalentes reversibles tienen un tiempo de permanencia de al menos aproximadamente 1 h, el tiempo de permanencia se puede medir utilizando un ensayo de ocupación en un entorno bioquímico o celular (remítase al Ejemplo biológico 7 descrito más adelante). Además, el tiempo de permanencia se puede medir utilizando un ensayo funcional tras un período de reposo farmacológico definido.

Los compuestos que forman un enlace covalente irreversible en un inhibidor covalente irreversible comparten estas propiedades de un tiempo de permanencia más prolongado, pero no obstante se pueden diferenciar de un inhibidor covalente reversible utilizando un ensayo de reversibilidad. La capacidad del compuesto de la invención para formar un enlace covalente reversible con el residuo Cys481 de BTK (UniprotKB, ID de la secuencia: Q06187) y el enlace olefínico en el compuesto de la invención se puede determinar mediante los ensayos que se describen más adelante en los Ejemplos biológicos 5-8. Una determinación de la reversibilidad de la unión del enlace covalente entre el residuo de cisteína y el enlace olefínico del compuesto de la invención mediante cualquiera de los Ejemplos biológicos 5-8 descritos más adelante se considera que se trata de una reversibilidad de la unión dentro del alcance de esta invención incluso si uno o más de los demás métodos no da como resultado una determinación de reversibilidad de la unión.

En general, los compuestos de esta descripción se administrarán en una cantidad terapéuticamente eficaz a través de cualquiera de las vías de administración aceptadas para agentes con utilidades similares. Las cantidades terapéuticamente eficaces de los compuestos descritos en la presente pueden variar entre aproximadamente 0.01 y aproximadamente 500 mg por kg de peso corporal del paciente al día, las cuales se pueden administrar en dosis únicas o múltiples. Un nivel posológico adecuado puede estar comprendido entre aproximadamente 0.01 y aproximadamente 250 mg/kg al día, entre aproximadamente 0.05 y aproximadamente 100 mg/kg al día o entre aproximadamente 0.1 y aproximadamente 50 mg/kg al día. Dentro de este rango, la dosis puede estar comprendida entre aproximadamente 0.05 y aproximadamente 0.5, entre aproximadamente 0.5 y aproximadamente 5 o entre aproximadamente 5 y aproximadamente 50 mg/kg al día. Para la administración oral, las composiciones se pueden proporcionar preferentemente en forma de comprimidos que contienen entre aproximadamente 1.0 y aproximadamente 1000 miligramos del principio activo, particularmente aproximadamente 1, 5, 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 administrada del compuesto y/o una de sus sales farmacéuticamente aceptables de esta invención, es decir, el principio activo, dependerá de numerosos factores tales como la gravedad de la enfermedad que se desee tratar, la edad y el estado de salud relativo del paciente, la potencia del compuesto y/o su sal farmacéuticamente aceptable que se esté utilizando, la vía y la forma de administración, y otros factores.

En general, los compuestos y/o las sales farmacéuticamente aceptables de esta invención se administrarán como composiciones farmacéuticas por cualquiera de las siguientes vías: administración oral, sistémica (p. ej., transdérmica, intranasal o por supositorio), tópica o parenteral (p. ej., intramuscular, intravenosa o subcutánea). El modo preferido de administración es oral utilizando una pauta posológica diaria conveniente, que se puede ajustar de acuerdo con el grado de aflicción. Las composiciones pueden estar en forma de comprimidos, cápsulas, semisólidos, polvos, formulaciones de liberación sostenida, formulaciones de liberación lenta o con recubrimiento entérico, soluciones, suspensiones, elixires, aerosoles o cualesquiera otras composiciones adecuadas.

La elección de la formulación depende de varios factores tales como el modo de administración del fármaco (p. ej., para la administración oral, se prefieren las formulaciones en forma de comprimidos, pastillas o cápsulas) y la biodisponibilidad de la sustancia con actividad farmacológica. Recientemente, se han desarrollado formulaciones farmacéuticas especialmente para fármacos que presentan una biodisponibilidad baja sobre la base del principio de que la biodisponibilidad se puede incrementar incrementando el área superficial, es decir, reduciendo el tamaño de partícula. Por ejemplo, la Pat. de EE. UU. N.º 4.107.288 describe una formulación farmacéutica con partículas con un tamaño comprendido entre 10 y 1000 nm, en la cual el material activo tiene como soporte una matriz reticulada de macromoléculas. La Pat. de EE. UU. N.º 5.145.684 describe la producción de una formulación farmacéutica en la que la sustancia con actividad farmacológica se pulveriza sobre nanopartículas (tamaño de partícula medio de 400 nm) en presencia de un modificador superficial y a continuación se dispersa en un medio líquido para obtener una formulación farmacéutica que exhibe una biodisponibilidad notablemente alta.

Las composiciones están compuestas por, en general, un compuesto y/o una sal farmacéuticamente aceptable que se describen en la presente combinados con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable tal como

aglutinantes, surfactantes, diluyentes, agentes tamponantes, antiadherentes, deslizantes, polímeros hidrófilos o hidrófobos, retardantes, agentes estabilizantes o estabilizadores, desintegrantes o superdesintegrantes, antioxidantes, agentes antiespumantes, rellenos, saborizantes, colorantes, lubricantes, sorbentes, conservantes, plastificantes y edulcorantes. Los excipientes aceptables son atóxicos, facilitan la administración y no afectan de forma adversa al beneficio terapéutico del compuesto descrito en la presente. Tal excipiente puede ser cualquier excipiente sólido, líquido, semisólido o, en el caso de una composición en forma de aerosol, gaseoso del que disponga por lo general un experto en la técnica.

Los excipientes farmacéuticos sólidos incluyen almidón, celulosa, talco, glucosa, lactosa, sacarosa, gelatina, malta, arroz, harina, carbonato de calcio, gel de sílice, estearato de magnesio, estearato de sodio, monoestearato de glicerol, cloruro de sodio, leche descremada deshidratada y similares. Los excipientes líquidos y semisólidos se pueden seleccionar entre glicerol, propilenglicol, agua, etanol y varios aceites, incluidos los del petróleo, origen animal, vegetal o sintético, p. ej., aceite de maní, aceite de soya, aceite mineral, aceite de ajonjolí, etc. Los portadores líquidos, en particular para las soluciones inyectables, incluyen agua, solución salina, dextrosa acuosa y glicoles.

Los compuestos y/o la sal farmacéuticamente aceptable de la presente invención también se pueden administrar por vía intranasal. En la técnica hay constancia de formulaciones intranasales, p. ej., remítase a las Patentes de EE. UU. N.ºs 4.476.116, 5.116.817 y 6.391.452, cada una de las cuales se incorpora a la presente por referencia. La elección de excipientes dependerá de la naturaleza de la forma farmacéutica nasal, p. ej., soluciones, suspensiones o polvo. Para la administración por inhalación, los compuestos y/o las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden estar en forma de soluciones, suspensiones y polvos. Estas formulaciones se administran como un aerosol, una nebulización o un polvo, y se pueden administrar a partir de envases presurizados o un nebulizador con un propelente adecuado tal como diclorodifluorometano, triclorofluorometano, nitrógeno, dióxido de carbono, etc. En el caso de un aerosol presurizado, la unidad de la dosis se puede determinar proporcionando una válvula para suministrar una cantidad controlada. Las cápsulas y los cartuchos para usar en un inhalador se pueden formular de modo que contengan una mezcla en polvo del compuesto descrito en la presente y una base de polvo adecuado tal como lactosa o almidón.

La formulación tópica puede ser un líquido, suspensión, emulsión o similar, y se puede preparar mediante métodos muy conocidos en la técnica. La formulación contendrá, en términos de porcentaje en peso (% p), entre aproximadamente un 0.01 y un 99.99% p de un compuesto y/o sal farmacéuticamente aceptable descritos en la presente respecto a la formulación total, siendo el resto uno o más excipientes farmacéuticos adecuados, y se puede administrar en monodosis o multidosis. Los excipientes adecuados incluyen polímeros, surfactantes, tamponantes o agentes reguladores del pH, agentes reguladores de la tonicidad y la osmolaridad, conservantes y agentes dispersantes.

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

El nivel del compuesto en una formulación puede variar dentro del intervalo completo empleado por los expertos en la técnica. Normalmente, la formulación contendrá, en términos de porcentaje en peso (% p), entre aproximadamente un 0.01 y un 99.99% p de un compuesto y/o una sal farmacéuticamente aceptable descritos en la presente respecto a la formulación total, siendo el resto uno o más excipientes farmacéuticos adecuados.

Los compuestos y/o las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención se pueden utilizar combinados con uno o más fármacos adicionales en el tratamiento de enfermedades o afecciones en las cuales los compuestos de la presente invención o los fármacos adicionales pueden ser útiles, donde la combinación de los fármacos es más segura o más eficaz que cada uno de ellos por separado. Tal fármaco o fármacos adicionales se pueden administrar por una vía y en una cantidad empleadas habitualmente para tal uso, de forma simultánea o secuencial respecto a un compuesto de la presente descripción. Cuando un compuesto y/o una sal farmacéuticamente aceptable de la presente invención se utiliza de forma simultánea con uno o más fármacos adicionales, se prefiere una composición farmacéutica en forma farmacéutica unitaria que contenga tales fármacos adicionales y el compuesto y/o la sal farmacéuticamente aceptable de la presente invención. Sin embargo, la terapia combinada también puede incluir terapias en las que el compuesto y/o la sal farmacéuticamente aceptable de la presente invención y el o los fármacos adicionales se administren en regímenes diferentes que se solapan. También se contempla que cuando se utilicen combinados con uno o más principios activos adicionales, los compuestos y/o las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención y los principios activos adicionales se podrán utilizar en dosis menores que cuando se emplea cada uno de forma individual.

Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la presente descripción también incluyen aquellas que contienen uno o más principios activos adicionales, además de un compuesto y/o una sal farmacéuticamente aceptable de la presente invención.

Las combinaciones anteriores incluyen las combinaciones de un compuesto de la presente descripción no solamente con un compuesto activo adicional, sino también con dos o más compuestos activos adicionales. Asimismo, los compuestos y/o las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención se pueden utilizar combinados con

fármacos adicionales que se utilicen para la prevención, el tratamiento, el control, la corrección o la reducción del riesgo de padecer las enfermedades o afecciones para las que los compuestos de la presente descripción son útiles. Tales fármacos adicionales se pueden administrar por una vía y en una cantidad que los expertos en la técnica emplean habitualmente para tal uso, de forma simultánea o secuencial respecto a un compuesto y/o una sal farmacéuticamente aceptable de la presente invención. Cuando un compuesto y/o una sal farmacéuticamente aceptable de la presente invención se utiliza de forma simultánea con uno o más fármacos adicionales, se prefiere una composición farmacéutica que contenga tales fármacos adicionales además del compuesto y/o la sal farmacéuticamente aceptable de la presente invención. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la presente descripción también incluyen aquellas que además contienen uno o más principios activos adicionales, además de un compuesto y/o una sal farmacéuticamente aceptable de la presente invención. La proporción en peso del compuesto y/o la sal farmacéuticamente aceptable de la presente invención respecto al segundo principio activo puede variar y dependerá de la dosis eficaz de cada principio activo. En general, se utilizará una dosis eficaz de cada uno.

Cuando el paciente padece o corre el riesgo de padecer una enfermedad autoinmunitaria, una enfermedad inflamatoria o una enfermedad alérgica, se puede utilizar un compuesto y/o una sal farmacéuticamente aceptable de la presente invención con uno o más de los siguientes agentes terapéuticos en cualquier combinación: inmunosupresores (p. ej., tacrolimus, dietilestilbestrol, rapamicina, metotrexato, ciclofosfamida, azatioprina, mercaptopurina, micofenolato o FTY720), glucocorticoides (p. ej., prednisona, acetato de flutisona, prednisolona, metilprednisolona, dexametasona, betametasona, triamcinolona, beclometasona, acetato de fludrocortisona, acetato de desoxicorticosterona, aldosterona), fármacos antiinflamatorios no esteroideos (p. ej., salicilatos, ácidos arilalcanoicos, ácidos 2-arilpropiónicos, ácidos *N*-arilntranilílicos, oxicams, coxibs o sulfonanilidas), inhibidores específicos de Cox-2 (p. ej., valdecoxib, celecoxib o rofecoxib), leflunomida, tioglucosa de oro, tiomalato de oro, aurofina, sulfasalazina, hidroxycloquinina, minociclina, proteínas de unión a TNF-alfa (p. ej., infliximab, etanercept o adalimumab), abatacept, anakinra, interferón-beta, interferón-gamma, interleucina-2, vacunas antialérgicas, antihistamínicos, antileucotrienos, beta-agonistas, teofilina y anticolinérgicos.

Cuando el paciente padece o corre el riesgo de padecer un trastorno proliferativo de los linfocitos B (p. ej., mieloma plasmocelular), el paciente se puede tratar con un compuesto y/o una sal farmacéuticamente aceptable descritos en la presente en cualquier combinación con uno o más agentes anticancerosos adicionales. En algunas realizaciones, uno o más de los agentes anticancerosos son agentes proapoptóticos. Los ejemplos de agentes anticancerosos incluyen, sin carácter limitante, cualquiera de los siguientes: gosifol, genasense, polifenol E, clorofusina, ácido holo-*trans*-retinoico (ATRA), briostatina, ligando inductor de apoptosis relacionado con el factor de necrosis tumoral (TRAIL), 5-aza-2'-desoxicitidina, ácido holo-*trans*-retinoico, doxorubicina, vincristina, etopósido, gemcitabina, imatinib (GleevecTM), geldanamicina, 17-*N*-alilamino-17-demetoxigeldanamicina (17-AAG), flavopiridol, LY294002, bortezomib, trastuzumab, BAY 11-7082, PKC412 o PD184352, TaxolTM, denominado también "paclitaxel", que es un fármaco anticanceroso muy conocido que actúa incrementando y estabilizando la formación de microtúbulos, y docetaxol tal como TaxotereTM. También se ha demostrado que los compuestos que comparten el esqueleto de taxano básico como característica estructural común tienen la capacidad de detener células en las fases G2-M debido a microtúbulos estabilizados y pueden ser útiles para tratar el cáncer combinados con los compuestos que se describen en la presente.

Otros ejemplos de agentes anticancerosos que se pueden utilizar combinados con un compuesto descrito en la presente incluyen los inhibidores de la señalización de proteínas cinasas activadas por mitógenos, p. ej., U0126, PD98059, PD184352, PD0325901, ARRY-142886, SB239063, SP600125, BAY 43-9006, wortmanina o LY294002; inhibidores de Syk; inhibidores de mTOR; y anticuerpos (p. ej., rituxán).

Otros agentes anticancerosos que se pueden emplear combinados con un compuesto descrito en la presente incluyen Adriamicina, Dactinomicina, Bleomicina, Vinblastina, Cisplatino, acivicina; aclarrubicina; clorhidrato de acodazol; acronina; adozelesina; aldesleucina; altretamina; ambomicina; acetato de ametantrona; aminoglutetimida; amsacrina; anastrozol; antramicina; asparaginasa; asperlina; azacitidina; azetepa; azotomicina; batimastat; benzodepa; bicalutamida; clorhidrato de bisantreno; demesilato de bisnafida; bizelesina; sulfato de bleomicina; brequinar sódico; bropirimina; busulfán; cactinomicina; calusterona; caracemida; carbetimer; carboplatino; carmustina; clorhidrato de carubicina; carzelesina; cedefingol; clorambucilo; cirolemicina; cladribina; mesilato de crisnatol; ciclofosfamida; citarabina; dacarbazina; clorhidrato de daunorubicina; decitabina; dexormaplatino; dezaguanina; mesilato de dezaguanina; diaziquona; doxorubicina; clorhidrato de doxorubicina; droloxifeno; citrato de droloxifeno; propionato de dromostanolona; duazomicina; edatrexato; clorhidrato de eflornitina; elsamitrucina; enloplatio; 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; fluorocitabina; fosquidona; fostriecina sódica; gemcitabina; clorhidrato de gemcitabina; hidroxiurea; clorhidrato de idarrubicina; ifosfamida; ilmofosina; interleucina II (incluida la interleucina II recombinante o rIL2), interferón alfa-2a; interferón alfa-2b; interferón alfa-n1; interferón alfa-n3; interferón beta-1a; interferón gamma-1 b; iroplatio; clorhidrato de irinotecán; acetato de lanreótido; 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; meturedpa; mitindomida; mitocarcina; mitocromina; mitogilina; mitomalcina; mitomicina; mitosper; mitotano; clorhidrato de mitoxantrona; ácido micofenólico; nocodazol;

5 nogalamicina; ormaplatino; oxisurán; pegaspargasa; peliomicina; pentamustina; sulfato de peplomicina; perfosfamida; pipobromán; pipsulfán; clorhidrato de piroxantrona; plicamicina; plomestano; porfimer 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; temoporquina; tenipósido; teroxirona; testolactona; tiamiprina; tioguanina; tiotepa; tiazofurina; tirapazamina; citrato de toremifeno; acetato de trestolona; fosfato de triciribina; trimetrexato; glucuronato de trimetrexato; triptorelina; clorhidrato de tubulozol; mostaza de uracilo; uredepa; vaporeótido; verteporfina; sulfato de vinblastina; sulfato de vincristina; vindesina; sulfato de vindesina; sulfato de vinepidina; sulfato de vinglicinato; sulfato de vinleurosina; tartrato de vinorelbina; sulfato de vinrosidina; sulfato de vinzolidina; vorozol; zeniplatino; zinostatina; clorhidrato de zorrubicina.

15 Otros agentes anticancerosos que se pueden emplear combinados con un compuesto y/o una sal farmacéuticamente aceptable descritos en la presente incluyen: 20-epi-1, 25 dihidroxivitamina D3; 5-etiniluracilo; abiraterona; aclarrubicina; acilfulveno; adecipenol; adozelesina; aldesleucina; antagosnistas de ALL-TK; altretamina; ambamustina; amidox; amifostina; ácido aminolevulínico; amrubicina; amsacrina; anagrélica; anastrozol; andrografólida; inhibidores de la angiogénesis; antagonista D; antagonista G; antarelix; proreína 1 antidorsalizante morfogenética; antiandrógeno, carcinoma prostático; antiestrógeno; antineoplastón; oligonucleótidos antisentido; glicinato de afidicolina; moduladores de los genes de la apoptosis; reguladores de la apoptosis; ácido apurínico; ara-
20 CDP-DL-PTBA; arginina-desaminasa; asulacrina; atamestano; atrimustina; axinastatina 1; axinastatina 2; axinastatina 3; azasetrón; azatoxina; azatirosina; derivados de baccatin III ; balanol; batimastat; antagonistas de BCR/ABL; benzoclorinas; benzoilestaurosporina; derivados de beta lactama; beta-aletina; betaclamina B; ácido betulínico; inhibidor de bFGF; bicalutamida; bisantreno; bisaziridinilepermina; bisnafida; bistrateno A; bizelesina; breflato; bropirimina; budotitano; butionina sulfoximina; calcipotriol; calfostina C; derivados de camptotecina; canaripox IL-2; capecitabina; carboxamida-amino-triazol; carboxiamidotriazol; CaRest M3; CARN 700; inhibidor derivado del cartílago; carzelesina; inhibidores de caseína-cinasas (ICOS); castanospermina; cecropina B; cetrorelix; clorlns; cloroquinoxalina sulfonamida; cicaprost; cis-porfirina; 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; ciclopentantraquinones; cicloplatam; cipemicina; ocfosfato de citarabina; factor citolítico; citostatina; dacliximab; decitabina; deshidrodidemina B; deslorelina; dexametasona; dexifosfamida; dexrazoxano; dexverapamilo; diaziquna; didemina B; didox; dietilnoespermina; dihidro-5-azacitidina; 9-dioxamicina; difenil espiromustina; docosanol; dolasetrón; doxifluridina; droloxifeno; dronabinol; duocarmicina SA; ebselén; ecomustina; edelfosina; edrecolomab; eflomitina; elemene; emitefur; eprubicina; epistérica; análogo de estramustina; agonistas de estrógeno; antagonistas de estrógeno; etanidazol; fosfato de etopósido; exemestano; fadrozol; fazarabina; fenretinida; filgrastim; fmasτέρα; flavopiridol; flezelastina; fluasterona; fludarabina; clorhidrato de fluorodaunorunicina; forfenimex; formestano; fostriecina; fotemustina; gadolinio texafrina; nitrato de galio; galocitabina; ganirelix; inhibidores de gelatinasa; gemcitabina; inhibidores de glutatión; hepsulfam; heregulina; hexametileno bisacetamida; hipericina; ácido ibandrónico; idarrubicina; idoxifeno; idramantona; ilmofosina; ilomastat; imidazoacridones; imiquimod; péptidos inmunoestimulantes; inhibidor del receptor del factor de crecimiento insulinoide 1; agonistas de interferón; interferones; interleucinas; iobenguano; yododoxorrubicina; ipomeanol, 4-; iroplact; irsogladina; isobengazol; isohomohalicondrina B; itasetrón; jasplakinolida; kahalálida F; triacetato de lamelarina-N; lanreótida; leinamicina; lenograstim; sulfato de lentinán; leptolestina; letrozol; factor inhibitorio de la leucemia; interferón alfa leucocitario; leuprólida+estrogeno+progesterona; leuprorelina; levamisol; liarozol; análogo de poliamina lineal; péptido disacárido lipofílico; compuestos de platino lipofílicos; lissoclinamida 7; lobaplatino; lombricina; lometrexol; lonidamina; losoxantrona; lovastatina; loxoribina; lurtotecán; lutetio texafrina; lisofilina; péptidos líticos; maitansina; manostatina A; marimastat; masoprocol; maspina; inhibidores de matrilisina; inhibidores de metaloproteinasas matriciales; menogarilo; merbarona; meterelina; metioninasa; metoclopramida; inhibidor de MIF; mifepristona; miltefosina; mirimostim; ARN bicatenario incorrectamente apareado; mitoguazona; mitolactol; análogos de mitomicina; mitonáfida; mitotoxina factor de crecimiento de fibroblastos-saporina; mitoxantrona; mofaroteno; molgramostim; anticuerpo monoclonal, gonadotrofina coriónica humana; monofosioril lípido A+ pared celular sk con dietilestilbestrol; mopidamol; inhibidor de los genes de multiresistencia; terapia a base del supresor 1 multitumoral; agente anticanceroso a base de mostaza; micaperóxido B; extracto de la pared celular micobacteriana; miriaporona; N-acetildinalina; benzamidas N-sustituidas; nafarelina; nagrestip; naloxona+pentazocina; napavina; nafterpina; nartograstim; nedaplatino; nemorrubicina; ácido neridrónico; endopeptidasa neutral; nilutamida; nisamicina; moduladores del óxido nítrico; antioxidante de tipo nitróxido; nitrulina; O6-bencilguanina; octeótido; okicenona; oligonucleótidos; onapristona; ondansetrón; ondansetrón; oracina; inductor de citocinas oral; ormaplatino; osaterona; oxaliplatino; oxaunomicina; palauamina; palmitoilrixoxina; ácido pamidrónico; panaxitriol; panomifeno; parabactina; pazeliptina; pegaspargasa; peldesina; polisulfato sódico de pentosán; pentostatina; pentrozol; perflubrón; perfosfamida; alcohol perilífico; fenazinomicina; acetato de fenilo; inhibidores de fosfatasa; picibanilo; clorhidrato de pilocarpina; pirarrubicina; pirtrexim; placetina A; placetina B; inhibidor del activador del plasminógeno; complejo de platino; compuestos de platino; complejo de platino-triamina; porfimer sódico; porfiromicina; prednisona; propil bis-acridona; prostaglandina J2; inhibidores de proteasomas; modulador inmune a base de proteína A; inhibidor de proteína cinasa C; inhibidores de proteína cinasa C, microalgáceo; inhibidores de proteína tirosina-fosfatasa; inhibidores de purina-nucleósido-fosforilasa; purpurinas; pirazoloacridina; conjugado de hemoglobina piridoxilada-polioxiétileno; 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; R.sub.11 retinamida; rogletimida; rohitukina; romurtida; roquinimex; rubiginona B1; ruboxilo; safingol; saintopina; SarCNU; sarcofitol A; sargramostim; miméticos de Sdi 1; semustina; senescencia derivada 1; oligonucleótidos sentido; inhibidores de la transducción de señales; moduladores de la transducción de señales; proteína de unión a antígeno monocatenaria; sizofurán; sobuzoxano; borocaptato sódico; fenilacetato sódico; solverol; proteína de unión a somatomedina; sonermina; ácido esparfósico; 5 espicamicina D; espiromustina; esplenopentina; espongistatina 1; esqualamina; inhibidor de células madre; inhibidores de la división de las células madre; estipiámidas; inhibidores de estromelina; sulfinosina; antagonista de los péptidos intestinales vasoactivos superactivos; suradista; suramina; swainsonina; glicosaminoglicanos sintéticos; talimustina; tamoxifeno metiodida; tauromustina; tazaroteno; tecogalán sódico; tegafur; tellurapirilio; inhibidores de 10 telomerasa; temoporfina; temozolomida; tenipósido; tetraclorodecaóxido; tetrazomina; taliblastina; tiocoralina; trombopoyetina; mimético de trombopoyetina; timalfasina; agonista del receptor de timopoyetina; timotrinán; hormona estimulante de la tiroides; etil-etioipurina de estaño; tirapazamina; bicloruro de titanoceno; topsentina; toremifeno; factor de células madre totipotentes; inhibidores de la traducción; tretinoína; triacetiluridina; triciribina; trimetrexato; triptorelina; tropisetron; turosterida; inhibidores de tirosina-kinasas; tirfostinas; inhibidores de UBC; 15 ubenimex; factor inhibidor del crecimiento derivado del seno urogenital; antagonistas del receptor de urocina; vapreotida; variolina B; sistema vectorial, genoterapia eritrocitaria; velaresol; veramina; verdins; verteporfina; vinorelbina; vinxaltina; vitaxina; vorozol; zanoterona; zeniplatino; zilascorb; y zinostatina estimalamero.

Otros agentes anticancerosos adicionales que se pueden emplear combinados con un compuesto descrito en la presente incluyen agentes alquilantes, antimetabolitos, productos naturales u hormonas, p. ej., mostazas 20 nitrogenadas (p. ej., mecloroetamina, ciclofosfamida, clorambucilo, etc.), sulfonatos de alquilo (p. ej., busulfán), nitrosoureas (p. ej., carmustina, lomusitna, etc.) o triazenos (decarbazona, etc.). Los ejemplos de antimetabolitos incluyen, sin carácter limitante, análogos del ácido fólico (p. ej., metotrexato) o análogos de pirimidina (p. ej., Citarabina), análogos de purina (p. ej., mercaptopurina, tioguanina, pentostatina).

Los ejemplos de productos naturales útiles combinados con un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable 25 descritos en la presente incluyen, sin carácter limitante, alcaloides de la vinca (p. ej., dietilestilbestrol, vincristina), epipodofilotoxinas (p. ej., etopósido), antibióticos (p. ej., daunorrubicina, doxorrubicina, bleomicina), enzimas (p. ej., L-asparaginasa) o modificadores de la respuesta biológica (p. ej., interferón alfa).

Los ejemplos de agentes alquilantes que se pueden emplear combinados con un compuesto o una sal 30 farmacéuticamente aceptable descrita en la presente incluyen, sin carácter limitante, mostazas nitrogenadas (p. ej., mecloroetamina, ciclofosfamida, clorambucilo, melfalán, etc.), etilenimina y metilmelaminas (p. ej., hexametilmelamina, tiotepa), sulfonatos de alquilo (p. ej., busulfán), nitrosoureas (p. ej., carmustina, lomusitna, semustina, estreptozocina, etc.) o triazenos (decarbazona, etc.). Los ejemplos de antimetabolitos incluyen, sin carácter limitante, análogos del ácido fólico (p. ej., metotrexato) o análogos de pirimidina (p. ej., fluorouracilo, floxuridina, Citarabina), análogos de purina (p. ej., mercaptopurina, tioguanina, pentostatina).


Los ejemplos de hormonas y antagonistas útiles combinados con un compuesto y/o una sal farmacéuticamente 35 aceptable descritos en la presente incluyen, sin carácter limitante, adrenocorticosteroides (p. ej., prednisona), progestinas (p. ej., caproato de hidroxiprogesterona, acetato de megestrol, acetato de medroxiprogesterona), estrógenos (p. ej., dietilestilbestrol, etinil estradiol), antiestrógeno (p. ej., tamoxifeno), andrógenos (p. ej., propionato de testosterona, fluoximesterona), antiandrógeno (p. ej., flutamida), análogo de la hormona liberadora de 40 gonadotropina (p. ej., leuprolida). Otros agentes que se pueden utilizar en los métodos y las composiciones que se describen en la presente para el tratamiento o la prevención del cáncer incluyen complejos de coordinación de platino (p. ej., cisplatino, carboblatina), antracenediona (p. ej., mitoxantrona), urea sustituida (p. ej., hidroxurea), derivado de metilhidrazina (p. ej., procarbazona), supresor adrenocortical (p. ej., mitotano, aminoglutetimida).

Los ejemplos de agentes anticancerosos que actúan deteniendo células en las fases G2-M debido a microtúbulos 45 estabilizados y que se pueden utilizar combinados con un compuesto inhibidor de BTK y/o una sal farmacéuticamente aceptable de la invención incluyen, sin carácter limitante, los siguientes fármacos comercializados y fármacos en fase de desarrollo: Erbulozol (conocido también como R-55104), Dolastatina 10 (conocida también como DLS-10 y NSC-376128), isetionato de Mivobulina (conocido también como CI-980), Vincristina, NSC-639829, Discodermolida (conocida también como NVP-XX-A-296), ABT-751 (Abbott, conocido también como E-7010), Altorirtinas (tales como Altorirtina A y Altorirtina C), Espongistatinas (tales como 50 Espongistatina 1, Espongistatina 2, Espongistatina 3, Espongistatina 4, Espongistatina 5, Espongistatina 6, Espongistatina 7, Espongistatina 8 y Espongistatina 9), clorhidrato de Cemadotina (conocido también como LU-103793 y NSC-D-669356), Epotilonas (tales como Epotilona A, Epotilona B, Epotilona C (conocida también como desoxiepotilona A o dEpoA), Epotilona D (denominada también KOS-862, dEpoB y desoxiepotilona B), Epotilona E, 55 Epotilona F, N-óxido de Epotilona B, N-óxido de Epotilona A, 16-aza-epotilona B, 21-aminoepotilona B (conocida también como BMS-310705), 21-hidroxiopotilona D (conocida también como Desoxiepotilona F y dEpoF), 26-fluoroepotilona), Auristatina PE (conocida también como NSC-654663), Soblidotina (conocida también como TZT-1027), LS-4559-P (Pharmacia, conocido también como LS-4577), LS-4578 (Pharmacia, conocido también como LS-477-P), LS-4477 (Pharmacia), LS-4559 (Pharmacia), RPR-112378 (Aventis), sulfato de Vincristina, DZ-3358 (Daiichi), FR-182877 (Fujisawa, conocido también como WS-9885B), GS-164 (Takeda), GS-198 (Takeda), KAR-2 (Academia Húngara de las Ciencias), BSF-223651 (BASF, conocido también como ILX-651 y LU-223651), SAH-49960 (Lilly/Novartis), SDZ-268970 (Lilly/Novartis), AM-97 (Armada/Kyowa Hakko), AM-132 (Armada), AM-138

(Armada/Kyowa Hakko), IDN-5005 (Indena), Criptoficina 52 (conocida también como LY-355703), AC-7739 (Ajinomoto, conocido también como AVE-8063A y CS-39.HCl), AC-7700 (Ajinomoto, conocido también como AVE-8062, AVE-8062A, CS-39-L-Ser.HCl y RPR-258062A), Vitilevuamida, Tubulisina A, Canadensol, Centaureidina (conocida también como NSC-106969), T-138067 (Tularik, conocido también como T-67, TL-138067 y TI-138067), COBRA-1 (Instituto Parker Hughes, conocido también como DDE-261 y WHI-261), H10 (Universidad Estatal de Kansas), H16 (Universidad Estatal de Kansas), Oncocidina A1 (conocida también como BTO-956 y DIME), DDE-313 (Instituto Parker Hughes), Fijianolide B, Lulimalide, SPA-2 (Instituto Parker Hughes), SPA-1 (Instituto Parker Hughes, conocido también como SPIKET-P), 3-IAABU (Cytoskeleton/Facultad de Medicina del Monte Sinaí, conocido también como MF-569), Narcosina (conocida también como NSC-5366), Nascapina, D-24851 (Asta Medica), A-105972 (Abbott), Hemiasterlina, 3-BAABU (Cytoskeleton/Facultad de Medicina del Monte Sinaí, conocido también como MF-191), TMPN (Universidad Estatal de Arizona), acetilacetato de Vanadoceno, T-138026 (Tularik), Monsatrol, Inanocina (conocida también como NSC-698666), 3-1AABE (Cytoskeleton/Facultad de Medicina del Monte Sinaí), A-204197 (Abbott), T-607 (Tularik, conocido también como T-900607), RPR-115781 (Aventis), Eleuterobinas (tales como Desmetileleuterobina, Desaeleleuterobina, Isoeleuterobina A y Z-Eleuterobina), Caribaeósido, Caribaeolina, Halicondrina B, D-64131 (Asta Medica), D-68144 (Asta Medica), Diazonamida A, A-293620 (Abbott), NPI-2350 (Nereus), Tacalonolida A, TUB-245 (Aventis), A-259754 (Abbott), Diozostatina, (-)-Fenilhistina (conocida también como NSCL-96F037), D-68838 (Asta Medica), D-68836 (Asta Medica), Mioseverina B, D-43411 (Zentaris, conocido también como D-81862), A-289099 (Abbott), A-318315 (Abbott), HTI-286 (conocido también como SPA-110, sal trifluoroacetato) (Wyeth), D-82317 (Zentaris), D-82318 (Zentaris), SC-12983 (NCI), fosfato sódico de Resverastatina, BPR-OY-007 (Institutos Nacionales de Investigación de la Salud) y SSR-250411 (Sanofi).

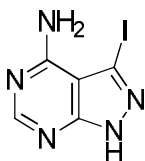
Quando el paciente padece o corre el riesgo de padecer un trastorno tromboembólico (p. ej., accidente cerebrovascular), el paciente se puede tratar con un compuesto y/o una sal farmacéuticamente aceptable descritos en la presente en cualquier combinación con uno o más agentes antitromboembólicos. Los ejemplos de agentes antitromboembólicos incluyen, sin carácter limitante, cualesquiera de los siguientes: agentes trombolíticos (p. ej., alteplasa anistreplasa, estreptocinasa, urocinasa o activador tisular del plasminógeno), heparina, tinzaparina, warfarina, dabigatrán (p. ej., etexilato de dabigatrán), inhibidores del factor Xa (p. ej., fondaparinux, draparinux, rivaroxabán, DX-9065a, otamixabán, LY517717 o YM150), ticlopidina, clopidogrel, CS-747 (prasugrel, LY640315), ximelagrán o BIBR 1048.

30 Ejemplos

Las siguientes preparaciones de los intermedios (Referencias) y los compuestos finales (Ejemplos) que se describen en la presente se proporcionan para permitir que los expertos en la técnica comprendan más fácilmente y lleven a la práctica la presente descripción. No se deben considerar que limiten el alcance de la descripción, sino que son meramente ilustrativos y representativos de esta. La línea  en el carbono del alqueno, en los siguientes compuestos, denota que los compuestos se aíslan como una mezcla indefinida de los isómeros (E) y (Z).

Referencia 1

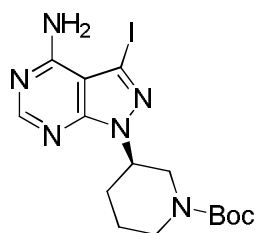
Síntesis de 3-yodo-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina



Una mezcla de 1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina (150 g, 1.11 mol, 1.00 eq) y *N*-yodosuccinimida (375 g, 1.67 mol, 1.58 eq) en *N,N*-dimetilformamida (2.5 L) se agitó a 80 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y después se diluyó con 10 L de agua. El sólido se separó por filtración, se lavó con 2 x 1 L de sulfato de sodio acuoso saturado y se secó al vacío para obtener 150 g de 3-yodo-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina como un sólido amarillo.

Referencia 2

45 Síntesis de (*R*)-3-(4-amino-3-yodo-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

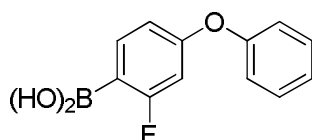


5 A una mezcla agitada de 3-yodo-1H-pirazo[3,4-d]pirimidin-4-amina (5.9 g, 22.6 mmol, 1.00 eq), (S)-3-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (10 g, 50 mmol, 2.2 eq) y trifetilfosfina (11.8 g, 45 mmol, 2.0 eq) en tetrahidrofurano (300 mL) a 10 °C se añadió una solución de azodicarboxilato de 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 en una columna de gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (100/1) para obtener 3 g de (*R*)-3-(4-amino-3-yodo-1H-pirazo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo como un sólido amarillo.

10 Mediante el procedimiento que se ha descrito anteriormente, pero reemplazando el (S)-3-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo por (S)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo se obtuvo (S)-2-([4-amino-3-yodo-1H-pirazo[3,4-d]pirimidin-1-il]metil)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

Referencia 3

Síntesis del ácido (2-fluoro-4-fenoxifenil)borónico



15 Paso 1

En un matraz de fondo redondo de 250 mL, se introdujeron una solución de 4-bromo-3-fluorofenol (5 g, 26.18 mmol, 1.00 eq) en diclorometano (100 mL), ácido fenilborónico (3.5 g, 28.70 mmol, 1.10 eq), Cu(AcO)₂ (5.7 g), trietilamina (5.3 g) y tamices moleculares de 4 Å (15 g). La solución resultante se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. Los sólidos se eliminaron por filtración. El filtrado se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se introdujo en una columna de gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo/éter de petróleo (1:100-1:50). De este modo se obtuvieron 2 g de 1-bromo-2-fluoro-4-fenoxibenceno como un aceite incoloro.

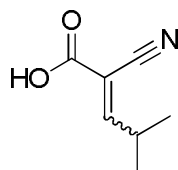
Paso 2

25 En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 100 mL purgado y en el que se mantuvo una atmósfera inerte de nitrógeno, se introdujo una solución de 1-bromo-2-fluoro-4-fenoxibenceno (2 g, 7.49 mmol, 1.00 eq) en tetrahidrofurano (20 mL). Se añadió BuLi (1 M, 8 mL) gota a gota con agitación a una temperatura comprendida entre -70 y -80 °C. La solución resultante se agitó durante 30 min a una temperatura comprendida entre -70 y -80 °C en un baño de nitrógeno líquido. Se añadió tris(propan-2-il)borato (1.7 g, 9.04 mmol, 1.21 eq) gota a gota con agitación a una temperatura comprendida entre -70 y -80 °C. La solución resultante se dejó reaccionar, con agitación, durante 2 h más manteniendo la temperatura en un intervalo comprendido entre -70 y -80 °C.

30 Posteriormente, la reacción se desactivó añadiendo 100 mL de agua, se extrajo con acetato de etilo, y las fases orgánicas se combinaron y se secaron con sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se introdujo en una columna de gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo/éter de petróleo (1:20) para obtener 1.6 g del ácido (2-fluoro-4-fenoxifenil)borónico como un sólido blanco.

Referencia 4

35 Síntesis del ácido 2-ciano-4-metilpent-2-enoico

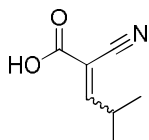


A una solución del ácido 2-cianoacético (8.7 g, 102 mmol) en metanol (200 mL) se añadió 2-metilpropanal (18.6 mL, 204 mmol), la solución se agitó y se observó que la reacción era ligeramente exotérmica. Después de 30 minutos, se

añadió piperidina (11.1 mL, 112 mmol) y se continuó agitando durante 1 h antes de eliminar el disolvente al vacío con un ligero calentamiento. El material denso se diluyó con éter, se lavó con 125 mL de HCl 1.0 M y a continuación se lavó con salmuera. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio y se concentró para obtener un aceite incoloro que pesaba 11.2 g del ácido 2-ciano-4,4-dimetilpent-2-enoico que precipitó en reposo.

5 Referencia 5

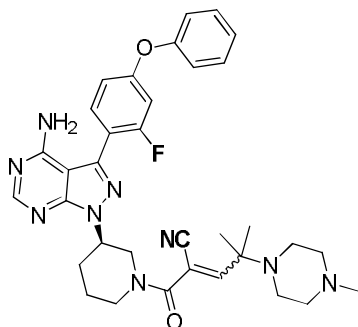
Síntesis del ácido 2-ciano-4,4-dimetilpent-2-enoico



Mediante el procedimiento utilizado en la referencia, pero empleando pivalaldehído en vez de 2-metilpropanal, se obtuvo el ácido 2-ciano-4,4-dimetilpent-2-enoico.

10 Ejemplo 4

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



Paso 1

15 En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 50 mL, se introdujo una solución de 2-bromo-2-metilpropanal (2 g, 13.24 mmol, 1.00 equiv) en éter (10 mL). A continuación, se añadió 1-metilpiperazina (4.66 g, 46.52 mmol, 3.51 equiv) gota a gota a 0° C. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. El sólido se eliminó por filtración. El filtrado se diluyó con agua. La mezcla resultante se lavó con éter. El valor de pH de las
20 capas acuosas se ajustó a 12 con carbonato de potasio. La solución resultante se extrajo con diclorometano, las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de sodio y se concentraron al vacío. De este modo se obtuvieron 740 mg de 2-metil-2-(4-metilpiperazin-1-il)propanal como un aceite amarillo.

Paso 2

25 En un matraz de fondo redondo de 500 mL, se introdujeron *N,N*-dimetilformamida (20 mL), 3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1-[(3R)-piperidin-3-il]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (8.04 g, 19.88 mmol, 1.00 equiv), ácido 2-cianoacético (2.0 g, 23.51 mmol, 1.18 equiv), HATU (9.12 g, 24.00 mmol, 1.21 equiv) y TEA (21.2 mL, 10.00 equiv). La solución resultante se agitó durante 4 h a temperatura ambiente y posteriormente se diluyó con 500 mL de agua. La solución resultante se extrajo con 4x300 mL de acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. De este modo se obtuvieron 6.2 g
30 de 3-[(3R)-3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-il]-3-oxopropanonitrilo como un sólido de color amarillo.

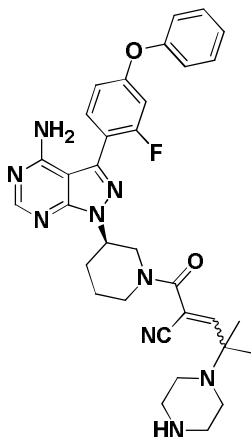
Paso 3

35 En un matraz de fondo redondo de 100 mL, se introdujeron una solución de tolueno (10 mL), 3-[(3R)-3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-il]-3-oxopropanonitrilo (300 mg, 0.64 mmol, 1.00 equiv), 2-metil-2-(4-metilpiperazin-1-il)propanal (541.45 mg, 3.18 mmol, 5.00 equiv) y piperidina (108.29 mg, 1.27 mmol, 2.00 equiv). La solución resultante se agitó durante 3 h a 120 °C en un baño de aceite. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo:MeOH (5:1). El producto crudo (70 mg) se purificó mediante Flash-Prep-HPLC en las siguientes condiciones (IntelFlash-1): columna: gel de sílice C₁₈; fase móvil: H₂O (0.5% de TFA)/CH₃CN = 10% que aumentó hasta H₂O (0.5% de TFA)/CH₃CN = 40% en 10 min; detector: UV 254 nm. De este modo se obtuvieron 46.4 mg (12%) de 2-[(3R)-3-[4-amino-3-(2-fluoro-

4-fenoxifenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il]piperidin-1-il]carbonil]-4-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)pent-2-enonitrilo como un sólido blanco. LC-MS-PH-PBF-003-96-0: (ES, *m/z*): [M+H]⁺ 625

Ejemplo 6

5 Síntesis de 2-((*R*)-3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-4-metil-4-(piperazin-1-il)pent-2-enonitrilo



Paso 1

10 En un matraz de fondo redondo de 250 mL, se introdujo una solución de 2-bromo-2-metilpropanal (5 g, 33.11 mmol, 1.00 equiv) y piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (18.6 g, 99.87 mmol, 3.02 equiv) en éter (80 mL). La solución resultante se agitó durante toda la noche a 25 °C. Los sólidos se eliminaron por filtración. El filtrado orgánico se lavó con agua, se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío para obtener 6 g de 4-(2-metil-1-oxopropan-2-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo como un sólido blanco.

Paso 2

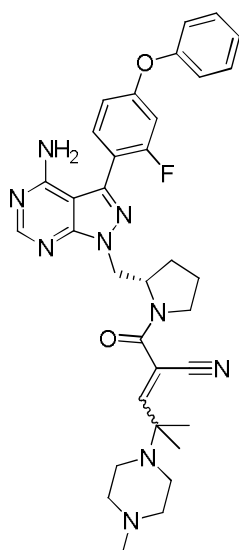
15 En un matraz de fondo redondo de 100 mL, se introdujeron 3-[(3*R*)-3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il]piperidin-1-il]-3-oxopropanonitrilo (300 mg, 0.64 mmol, 1.00 equiv), piperidina (110 mg, 1.29 mmol, 2.03 equiv), tolueno (30 mL) y 4-(2-metil-1-oxopropan-2-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (820 mg, 3.20 mmol, 5.03 equiv). La solución resultante se calentó a reflujo durante toda la noche. La reacción se desactivó añadiendo agua. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo, las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (de 1:3 a 1:5). De este modo se
20 obtuvieron 170 mg de (*R*)-4-(5-(3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)piperidin-1-il)-4-ciano-2-metil-5-oxopent-3-en-2-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo como un aceite amarillo.

Paso 3

25 En un matraz de fondo redondo de 30 mL enfriado hasta 0 °C, se introdujeron diclorometano (8 mL), (*R*)-4-(5-(3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)piperidin-1-il)-4-ciano-2-metil-5-oxopent-3-en-2-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (170 mg, 0.24 mmol, 1.00 equiv) y ácido trifluoroacético (2 mL). La solución resultante se agitó durante 3 h a 25 °C. La mezcla resultante se concentró al vacío y el residuo se disolvió en DCM. La mezcla resultante se lavó con 20 mL de carbonato de potasio acuoso. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante recristalización
30 en éter. De este modo se obtuvieron 27 mg de 2-((*R*)-3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-4-metil-4-(piperazin-1-il)pent-2-enonitrilo como un sólido de color amarillo claro. LCMS (ESI, ión pos.) *m/z*: 610 (M+1).

Ejemplo 8

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

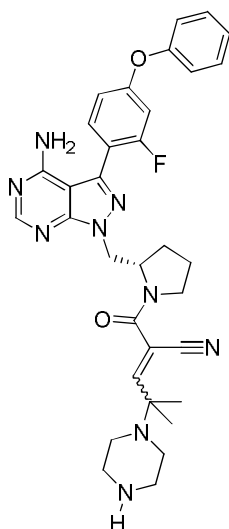


5 A una solución de 2-metil-2-(4-metilpiperazin-1-il)propanal (108.3 mg, 0.6400 mmol) en MeCN (6 mL), se añadió pirrolidina (0.11 mL, 1.27 mmol). La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y a continuación se añadió TMS-Cl (0.11 mL, 0.85 mmol). El baño de hielo se retiró y la mezcla se agitó durante 10 min antes de añadir 3-[(2S)-2-[[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il]metil]pirrolidin-1-il]-3-oxopropanonitrilo (100 mg, 0.210 mmol). La mezcla se agitó durante 3 h a temperatura ambiente, comprobando el avance de la reacción por TLC y LC-MS. Se añadieron 15 mL de agua a la mezcla y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron. Los residuos se colocaron en una placa de TLC y se purificaron utilizando MeOH:CH₂Cl₂ = 9:100 para obtener el producto puro 2-[(2S)-2-[[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il]metil]pirrolidin-1-carbonil]-4-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)pent-2-enonitrilo (93 mg, 0.1491 mmol, 70.302% de rendimiento) como un polvo de color amarillo claro. LC-MS (ES, *m/z*): 625 [M+H].

15 Ejemplo 8A: Mediante el procedimiento que se ha descrito anteriormente, pero reemplazando el 2-metil-2-(4-metilpiperazin-1-il)propanal por 2-metil-2-(4-etilpiperazin-1-il)propanal, se sintetizó 2-[(2S)-2-[[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il]metil]pirrolidin-1-carbonil]-4-metil-4-(4-etilpiperazin-1-il)pent-2-enonitrilo.

Ejemplo 9

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-piperazin-1-ilpent-2-enonitrilo



20 Paso 1

Se agitó 2-metilpropanal (1 mL, 10.96 mmol) en DCM (10 mL) mientras se enfriaba con un baño de hielo. Se añadió bromo (0.62 mL, 12.05 mmol) lentamente a través de un embudo de adición a lo largo de un periodo de 15 min. Después de agitar durante 1 h a 0 °C, la reacción se concentró hasta obtener un líquido de color amarillo claro. Este

se volvió a disolver en DCM (10 mL) y se enfrió con un baño de hielo mientras se añadía piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (2.04 g, 10.96 mmol) lentamente (diluido en 5-10 mL de DCM) a lo largo de un período de 30 minutos. Se retiró el baño de enfriamiento y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se lavó con salmuera, luego la capa de DCM remanente se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró para obtener 4-(1,1-dimetil-2-oxoetil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo como un sólido de color amarillo claro que se utilizó directamente sin purificación adicional.

Paso 2

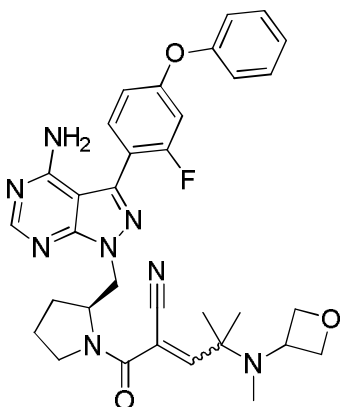
A una solución de 4-(1,1-dimetil-2-oxoetil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (326.2 mg, 1.27 mmol) en DCM (6 mL), se añadió pirrolidina (0.17 mL, 2.04 mmol). La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y a continuación se añadió TMS-Cl (0.13 mL, 1.02 mmol). El baño de hielo se retiró y la mezcla se agitó durante 10 min antes de añadir 3-[(2*S*)-2-[[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il]metil]pirrolidin-1-il]-3-oxopropanonitrilo (120 mg, 0.250 mol). La mezcla se agitó durante 4 h a temperatura ambiente, momento en el que se confirmó el final de reacción por TLC y LC-MS. Se añadieron 30 mL de agua a la mezcla, las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se evaporó el disolvente al vacío. El residuo se disolvió en una cantidad mínima de CH₂Cl₂, se introdujo en una columna de gel de sílice y se purificó con un gradiente 20-30% de MeOH/CH₂Cl₂(1/4):EtOAc para obtener el producto crudo 4-[4-[(2*S*)-2-[[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il]metil]pirrolidin-1-il]-3-ciano-1,1-dimetil-4-oxobut-2-enil]piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo como un aceite de color amarillo claro.

Paso 3

A una solución de HCl 4 N en dioxano (0.5 mL, 0.050 mmol) en THF (1 mL) en un baño de hielo, se añadió 4-[4-[(2*S*)-2-[[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il]metil]pirrolidin-1-il]-3-ciano-1,1-dimetil-4-oxobut-2-enil]piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (32.9 mg, 0.050 mmol). Se retiró el baño de hielo y la mezcla de reacción se agitó durante 4 h a temperatura ambiente, momento en el que se confirmó el final de reacción por TLC y LC-MS. La mezcla se concentró al vacío, se ajustó el pH con NaHCO₃ a pH 6-7 y la capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se eliminó el disolvente para obtener el producto 2-[(2*S*)-2-[[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il]metil]pirrolidin-1-carbonil]-4-metil-4-piperazin-1-ilpent-2-enonitrilo (24 mg, 0.039 mmol, 85% de rendimiento) como un polvo blanquecino. LC-MS (ES, *m/z*): 610 [M+H]

Ejemplo 10

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



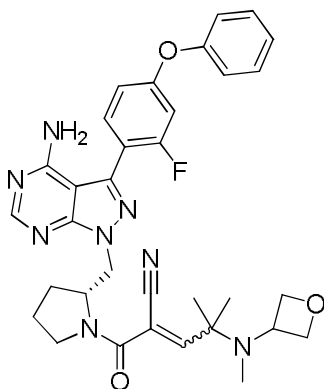
Paso 1

Se agitó 2-metilpropanal (0.5 mL, 5.48 mmol) en DCM (10 mL) mientras se enfriaba con un baño de hielo. Se añadió bromo (0.31 mL, 6.03 mmol) lentamente a través de un embudo de adición a lo largo de un período de 15 min. Después de agitar durante 1 h a 0 °C, la reacción se concentró hasta obtener un líquido de color amarillo claro. Este se volvió a disolver en DCM (5 mL) y se enfrió con un baño de hielo mientras se añadía *N*-metiloxetan-3-amina (0.49 mL, 5.48 mmol) lentamente (diluida en 5-10 mL de DCM) a lo largo de un período de 10 minutos. A continuación se retiró el baño de hielo y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se lavó con salmuera y posteriormente la capa de DCM remanente se lavó con HCl 0.5 N. Se ajustó el pH de las capas acuosas combinadas con KOH a pH 10-11, se extrajeron con CH₂Cl₂, y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para obtener 2-metil-2-[metil(oxetan-3-il)amino]propanal como un líquido de color amarillo claro. El material crudo se utilizó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional.

Paso 2

5 A una solución de 2-metil-2-[metil(oxetan-3-il)amino]propanal (100.0 mg, 0.6400 mmol) en DCM (5 mL), se añadió pirrolidina (0.06 mL, 0.760 mmol). La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C, a continuación se añadió TMS-Cl (0.06 mL, 0.51 mmol), se retiró el baño de hielo y la mezcla de reacción se agitó durante 10 min antes de añadir 3-[(2S)-2-[[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]metil]pirrolidin-1-il]-3-oxopropanonitrilo (60 mg, 0.13 mmol). La mezcla se agitó durante 50 minutos y se consideró que la reacción había finalizado comprobando su avance por TLC y LC-MS. La mezcla de reacción se lavó con 15 mL de Sat.Na₂HCO₃ y se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y el disolvente se eliminó. El residuo se introdujo en una columna de gel de sílice y se purificó con [MeOH:CH₂Cl₂(1:4):20%, 30% de EtOAc para obtener el producto crudo 2-[(2S)-2-[[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]metil]pirrolidin-1-carbonil]-4-metil-4-[metil(oxetan-3-il)amino]pent-2-enonitrilo (61.8 mg, 0.1012 mmol, 79.5% de rendimiento) como un sólido blanquecino. LC-MS (ES, *m/z*): 612 [M+H]

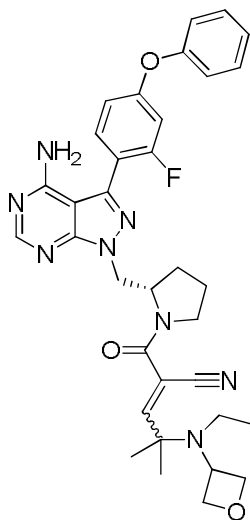
Ejemplo 10a



15 Mediante el procedimiento que se ha descrito anteriormente, pero reemplazando el (*R*)-3-(2-((4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)-3-oxopropanonitrilo por (*S*)-3-(2-((4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)-3-oxopropanonitrilo, se obtuvo (*R*)-2-(2-((4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-4-(metil(oxetan-3-il)amino)-4-metilpent-2-enonitrilo. LC-MS (ES, *m/z*): 612 [M+H]

20 Ejemplo 10b

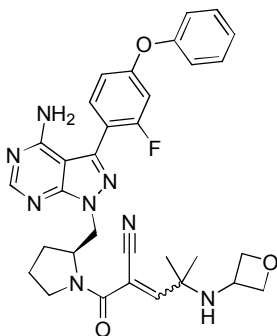
(*S*)-2-(2-((4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-4-(etil(oxetan-3-il)amino)-4-metilpent-2-enonitrilo



25 Mediante el procedimiento que se ha descrito anteriormente, pero reemplazando la *N*-etiloxetan-3-amina por *N*-metiloxetan-3-amina, se obtuvo (*S*)-2-(2-((4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-4-(etil(oxetan-3-il)amino)-4-metilpent-2-enonitrilo. LC-MS (ES, *m/z*): 626 [M+H]

Ejemplo 11

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-(oxetan-3-ilamino)pent-2-enonitrilo



Paso 1

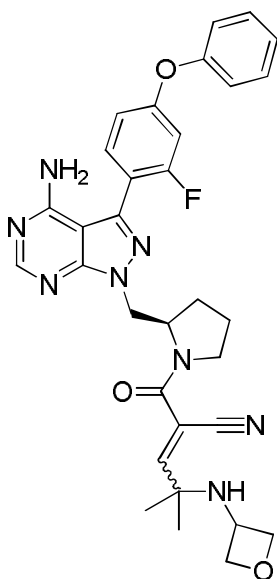
- 5 Se agitó 2-metilpropanal (0.5 mL, 5.48 mmol) en DCM (10 mL) mientras se enfriaba con un baño de hielo. Se añadió bromo (0.31 mL, 6.03 mmol) lentamente a través de un embudo de adición a lo largo de un período de 15 min. Después de agitar durante 1 h a 0 °C, la reacción se concentró hasta obtener un líquido de color amarillo claro. Este se volvió a disolver en DCM (5 mL) enfriado con un baño de hielo mientras se añadía lentamente oxetan-3-amina (0.39 mL, 5.48 mmol) (diluida en 5-10 mL de DCM) a lo largo de un período de 10 minutos, a continuación se retiró el baño de enfriamiento y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se lavó posteriormente con salmuera y la capa de DCM remanente se lavó con HCl 0.5 N. Se ajustó el pH de las capas acuosas combinadas con KOH a pH 10-11, se extrajeron con CH₂Cl₂, y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para obtener 2-metil-2-(oxetan-3-ilamino)propanal como un líquido de color amarillo claro. El material crudo se utilizó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional.

Paso 2

- A una solución de 2-metil-2-(oxetan-3-ilamino)propanal (106.3 mg, 0.7400 mmol) en DCM (5 mL), se añadió pirrolidina (0.07 mL, 0.890 mmol). La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y a continuación se añadió TMS-Cl (0.08 mL, 0.59 mmol). El baño de hielo se retiró y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos antes de añadir 3-[(2S)-2-[[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]metil]pirrolidin-1-il]-3-oxopropanonitrilo (70 mg, 0.1500 mmol). La mezcla se agitó durante 50 minutos, momento en el que se consideró que la reacción había finalizado comprobando su avance por TLC y LC-MS. La mezcla se lavó con Na₂HCO₃ saturado y se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y el disolvente se eliminó. El residuo se colocó en una placa de gel de sílice y se eluyó con [MeOH:CH₂Cl₂(1:4)]:50%, 60% de EtOAc para obtener el producto puro 2-[(2S)-2-[[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]metil]pirrolidin-1-carbonil]-4-metil-4-(oxetan-3-ilamino)pent-2-enonitrilo (35.6 mg, 0.0597 mmol, 40.2% de rendimiento) como un sólido blanquecino. LC-MS (ES, *m/z*): 598 [M+H].

Ejemplo 11a

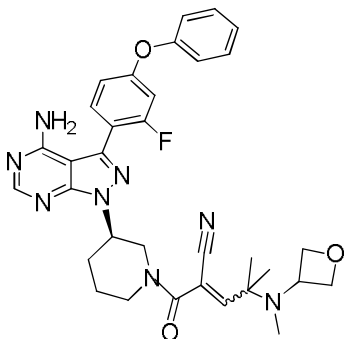
- 30 Síntesis de (*R*)-2-(2-((4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-4-metil-4-(oxetan-3-ilamino)pent-2-enonitrilo



5 Mediante el procedimiento que se ha descrito anteriormente, pero reemplazando el 3-[(2*R*)-2-[[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il]metil]pirrolidin-1-il]-3-oxopropanonitrilo por 3-[(2*S*)-2-[[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il]metil]pirrolidin-1-il]-3-oxopropanonitrilo, se obtuvo (*R*)-2-(2-((4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-4-metil-4-(oxetan-3-ilamino)pent-2-enonitrilo. LC-MS (ES, *m/z*): 598 [M+H].

Ejemplo 13

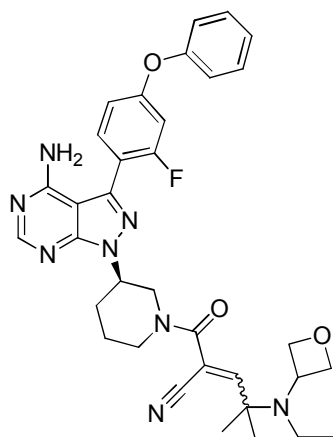
Síntesis de 2-[(3*R*)-3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il]piperidin-1-carbonil]-4-metil-4-[metil(oxetan-3-il)amino]pent-2-enonitrilo



10 La mezcla de 2-metil-2-[metil(oxetan-3-il)amino]propanal (66.69 mg, 0.42 mmol), 3-[(3*R*)-3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il]-1-piperidil]-3-oxopropanonitrilo (100 mg, 0.2100 mmol) y pirrolidina (0.1 mL, 1.27 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y a continuación se añadió TMS-Cl (0.11 mL, 0.85 mmol). Se retiró el baño de hielo y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora más a temperatura ambiente, comprobando el avance de la reacción por TLC y LC-MS. Se eliminó el disolvente y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (MeOH, CH₂Cl₂, gradiente de MeOH de 0 a 10% para obtener 2-[(3*R*)-3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il]piperidin-1-carbonil]-4-metil-4-[metil(oxetan-3-il)amino]pent-2-enonitrilo (118.5 mg) como un polvo blanco. LC-MS (ES, *m/z*): 612 [M+H]

20 Ejemplo 13a

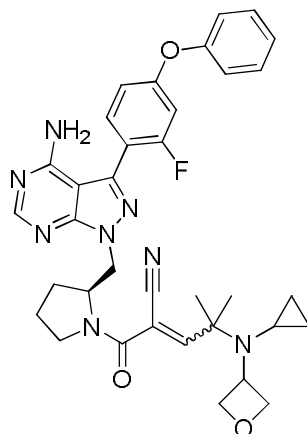
Síntesis de (*R*)-2-(3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-4-(etil(oxetan-3-il)amino)-4-metilpent-2-enonitrilo



Mediante el procedimiento que se ha descrito anteriormente, pero reemplazando la *N*-etiloxetan-3-amina por *N*-metiloxetan-3-amina, se obtuvo (*R*)-2-(3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-4-(etil(oxetan-3-il)amino)-4-metilpent-2-enonitrilo. LC-MS (ES, *m/z*): 626 [M+H].

5 Ejemplo 13b

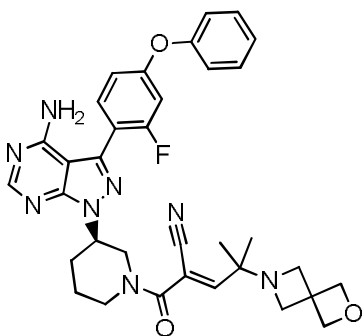
Síntesis de (*S*)-2-(2-((4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-4-(ciclopropil(oxetan-3-il)amino)-4-metilpent-2-enonitrilo



10 Mediante el procedimiento que se ha descrito en el ej. 13, pero reemplazando la *N*-ciclopropiloxetan-3-amina por *N*-metiloxetan-3-amina, se obtuvo (*S*)-2-(2-((4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-4-(ciclopropil(oxetan-3-il)amino)-4-metilpent-2-enonitrilo. LC-MS (ES, *m/z*): 626 [M+H]

Ejemplo 19

Síntesis de 2-[(3*R*)-3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il]piperidin-1-carbonil]-4-metil-4-(6-oxa-2-azaespiro[3.3]heptan-2-il)pent-2-enonitrilo



15

Paso 1

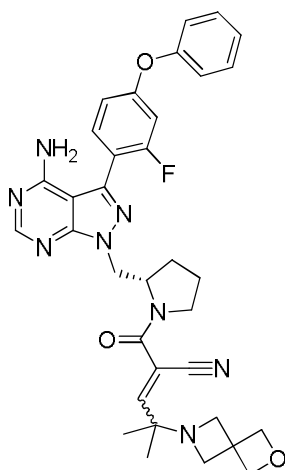
- 5 A una solución de 2-metilpropanal (5.6 mL, 61.8 mmol) en DCM (75 mL) enfriada con un baño de hielo se añadió bromo (3.2 mL, 61.8 mmol) gota a gota. Después de 1 h, la solución de 2-bromo-2-metilpropanal resultante se evaporó hasta un peso de 8.5 g. Este material se agitó en DCM (8 mL) a temperatura ambiente y se añadió hemioxalato de 6-oxa-2-azaespiro[3.3]heptano (1.57 mL, 7.19 mmol) junto con TEA (10 mL) y MeOH (3 mL). Tras agitar 2 días, la mezcla se diluyó con salmuera (30 mL) y se separaron las capas. La capa orgánica se lavó con HCl 1 M (50 mL) y después se basificó la capa acuosa con KOH hasta pH = 10-11. A continuación se extrajo con DCM y las capas orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron para aislar el 2-metil-2-(6-oxa-2-azaespiro[3.3]heptan-2-il)propanal como un aceite que se utilizó directamente en el siguiente paso.

Paso 2

- 10 A una mezcla de (*R*)-3-(3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)piperidin-1-il)-3-oxopropanonitrilo (222 mg, 0.46 mmol), 2-metil-2-(6-oxa-2-azaespiro[3.3]heptan-2-il)propanal (231.17 mg, 1.37 mmol) y pirrolidina (0.23 mL, 2.73 mmol) en DCM (10 mL) a temperatura ambiente se añadió cloro(trimetil)silano (0.17 mL, 1.37 mmol). Tras agitar 2 h, la solución se diluyó con NaHCO₃ sat. y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. El material crudo se purificó mediante cromatografía para obtener 133 mg de 2-[(3*R*)-3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il]piperidin-1-carbonil]-4-metil-4-(6-oxa-2-azaespiro[3.3]heptan-2-il)pent-2-enonitrilo. MS (ión pos.) *m/z*: 623 (M+1).

Ejemplo 19a

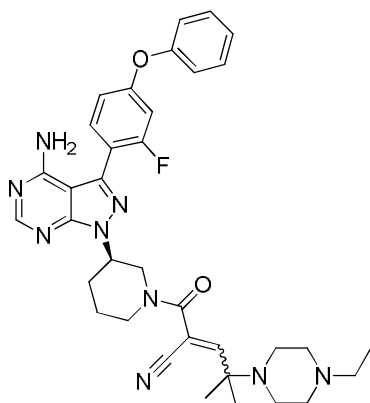
Síntesis de (*S*)-2-(2-((4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-4-metil-4-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)pent-2-enonitrilo



- 20 Mediante el procedimiento que se ha descrito anteriormente, pero reemplazando el (*S*)-2-(2-((4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)-3-oxopropanonitrilo por (*R*)-3-(3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)piperidin-1-il)-3-oxopropanonitrilo, se obtuvo 2-[(2*S*)-2-[[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il]metil]piperidin-1-carbonil]-4-metil-4-(6-oxa-2-azaespiro[3.3]heptan-2-il)pent-2-enonitrilo. MS (ión pos.) *m/z*: 623 (M+1).

Ejemplo 20

Síntesis de 2-[(3*R*)-3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il]piperidin-1-carbonil]-4-(4-etilpiperazin-1-il)-4-metilpent-2-enonitrilo



Paso 1

5 A una solución enfriada (0 °C) de 2-bromo-2-metilpropanal (2504 mg, 16.58 mmol), preparado como en el Ejemplo 5, en 15 mL de DCM se añadieron 1-etilpiperazina (2.53 mL, 19.9 mmol) y TEA (2.31 mL, 16.58 mmol), y la solución se agitó a TA durante 24 horas. La mezcla se procesó con HCl 1 N (50 mL) y DCM (50 mL x 2). La fase acuosa se basificó con KOH hasta pH ~ 11 y se lavó con DCM (50 mL x 3). Las capas orgánicas se lavaron con cloruro sódico saturado, se secaron (MgSO₄) y a continuación se concentraron para obtener 2-(4-etilpiperazin-1-il)-2-metilpropanal (90% de rendimiento) como un aceite.

Paso 2

10 Se agitó una solución de 3-[(3*R*)-3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il]-1-piperidil]-3-oxopropanonitrilo (0.32 mL, 0.57 mmol), DCM (20 mL), 2-(4-etilpiperazin-1-il)-2-metilpropanal (211.84 mg, 1.15 mmol) y pirrolidina (0.14 mL, 1.72 mmol) a temperatura ambiente durante 10 minutos, y a continuación se añadió cloro(trimetil)silano (0.29 mL, 2.3 mmol). La mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla se procesó con NaHCO₃ saturado (50 mL) y DCM (50 mL x 2), se lavó con cloruro de sodio saturado, se secó (MgSO₄) y se concentró para obtener un aceite que se purificó en gel de sílice (5%-50% de iPA/DCM) para obtener
15 2-[(3*R*)-3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il]piperidin-1-carbonil]-4-(4-etilpiperazin-1-il)-4-metilpent-2-enonitrilo 265 mg (72.3% de rendimiento). MS (ión pos.) m/z: 638 (M+1).

Ejemplos biológicos

Ejemplo 1

Ensayo de la actividad enzimática de Btk

20 Se utilizó un ensayo para cinasas basado en el de Caliper (Caliper Life Sciences, Hopkinton, MA) para medir la inhibición de la actividad de la cinasa Btk ejercida por un compuesto de la presente invención. Se incubaron diluciones en serie de los compuestos de ensayo con Btk recombinante humana (0.5 nM), ATP (16 μM) y un sustrato peptídico fosfoceptor FAM-GEEPLYWSFPAKKK-NH₂ (1 μM) a temperatura ambiente durante 3 h. Posteriormente,
25 la reacción se detuvo con EDTA, con una concentración final de 20 mM, y el producto de reacción fosforilado se cuantificó en un Caliper Desktop Profiler (Caliper LabChip 3000). Se calculó el porcentaje de inhibición para cada dilución de los compuestos y se calculó la concentración que produjo un 50% de inhibición. Este valor se presenta como la CI₅₀. A continuación se presenta la CI₅₀ para ciertos compuestos de la invención.

Compuesto en el Ejemplo sintético #	CI ₅₀ (μM)	Compuesto en el Ejemplo sintético #	CI ₅₀ (μM)
4	0.0003	9	0.0047
6	0.0004	10	0.0021
8	0.0038	11	0.0161
19	0.0015	12	0.0006
13a	0.0009	8A	0.0009
19a	0.0056	13b	0.026
		20	0.0009

Ejemplo 2

Medición de la activación de BTK en una línea de linfocitos B Ramos humanos

30 La potencia de los compuestos para inhibir la actividad de BTK se puede evaluar por la unión de los compuestos a la diana en linfocitos B Ramos humanos que contienen BTK. El grado de ocupación de BTK se mide tras tratar las células con compuestos y detectar la BTK sin ocupar empleando la unión de *N*-(2-(4-((*E*)-4-((*R*)-3-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)piperidin-1-il)-4-oxobut-2-en-1-il)piperazin-1-il)etil)-6-(6-(5-(2-oxohexahidro-1*H*-tieno[3,4-*d*]imidazol-4-il)pentanamido)hexanamido)hexanamida) como sonda.

35 Resumiendo, se añadieron células Ramos a placas de 96 pocillos con una densidad de 10⁶ células por pocillo. Se añadieron diluciones en serie de los compuestos cuya potencia se deseaba evaluar de tal modo que las concentraciones finales comenzaran en 1 μM y se fueron diluyendo en serie con un factor de 3 para un total de 8 diluciones en serie. La concentración final en DMSO fue de 0.09% en cada pocillo. Se dejó que los compuestos interaccionaran con las células durante 1 h. A continuación, se añadió una sonda selectiva para BTK a cada pocillo
40 de modo que su concentración final fuera de 330 nM. El tratamiento con la sonda duró 1 h. Posteriormente, se

separaron las células por centrifugación y se lisaron durante 15-30 minutos sobre hielo. A continuación, se detectó la unión de la sonda a BTK mediante Alphascreen (Perkin Elmer) utilizando un kit para el marcador específico de la sonda de BTK. El porcentaje de ocupación de BTK para cada concentración de los compuestos se calculó posteriormente en función de la detección de BTK sin ocupar unido a la sonda marcada. A continuación, la ocupación de BTK se representó gráficamente como una función del logaritmo de la concentración del compuesto y se calcularon los valores de CI_{50} . El ensayo para medir la ocupación de BTK se modificó para medir la durabilidad de la unión a BTK en células eliminado el compuesto del medio de cultivo, incubando las células durante períodos variables y después midiendo la ocupación remanente tal como se ha descrito anteriormente. Para las mediciones de la durabilidad, el rango de ocupación para los compuestos descritos en la presente (salvo para los compuestos descritos en los ejemplos n.ºs 9, 10a y 13b) después de un período de reposo farmacéutico de 18 h fue de aproximadamente 3 - 80%.

Ejemplo 3

Bloqueo de la expresión de CD69 en muestras de sangre completa humana

La activación del receptor de linfocitos B provoca un aumento de la actividad de BTK, la movilización de calcio y la activación de linfocitos B (remítase a Honigberg L.A., *et. al.*, *Proc Natl Acad Sci U S A.* 107:13075-80 2010). Se ha demostrado que los inhibidores de BTK bloquean la activación de los linfocitos B tal como se mide mediante la expresión de CD69 (remítase a Karp, R., *et. al.*, Inhibition of BTK with AVL-292 Translates to Protective Activity in Animal Models of Rheumatoid Arthritis. Reunión de septiembre de 2010 de la Asociación de la Investigación sobre la Inflamación). Se emplea la expresión de CD69 tras la activación de linfocitos B como una medición de la actividad de BTK en sangre completa. Se preincubaron alícuotas de sangre completa con diluciones en serie del compuesto de ensayo durante 30 minutos y a continuación se activaron con anti-IgM (Fab'2 de cabra, 50 μ g/mL). Las muestras se incubaron durante toda la noche a 37 °C, y después se tiñeron con anti-CD20 marcado con PE y anti-CD69 marcado con APC (BD Pharmingen) durante 30 minutos de acuerdo con las instrucciones del fabricante. A continuación, la sangre completa se lisó y las células separadas en subgrupos para la expresión de CD20 se cuantificaron para determinar la expresión de CD 69 por FACS. El porcentaje de inhibición se calculó en función de un control de DMSO para la ausencia de inhibición y se representó como una función de la concentración del compuesto de ensayo a partir de la cual se calculó el valor de CI_{50} . El rango de valores de CI_{50} para los compuestos descritos en la presente (salvo para los compuestos descritos en el ejemplo n.º 13b) fue de aproximadamente 1.4 – 0.08 μ M.

Ejemplo 4

Inhibición de la artritis inducida con colágeno en ratones

La inhibición de la artritis inducida con colágeno (mCIA) en murinos es un modelo estándar de enfermedad en animales para la artritis reumatoide. Los estudios previos han demostrado que la inhibición de BTK es eficaz para bloquear mCIA (remítase a Honigberg L.A., *et. al.*, *Proc Natl Acad Sci U S A.* 107:13075-80. 2010). Empezando el día 0, se inyecta una emulsión de colágeno de tipo II en adyuvante completo de Freund en ratones DBA/1. Los ratones se estimulan 21 días después para sincronizar el desarrollo de la enfermedad. Una vez desarrollada la enfermedad leve, los animales se incorporaron al estudio y se dividieron en grupos aleatoriamente. La dosificación es oral, Q.D., normalmente durante 11 días con el compuesto de ensayo o dexametasona (0.2 mg/kg) como control. Un grupo recibe únicamente vehículo. El puntaje clínico (0 – 4) se basa en el alcance de la inflamación y la gravedad de la artritis. Los puntajes para las cuatro patas se suman con un puntaje máximo de 16. Se miden los anticuerpos anti-colágeno e Ig total para cada animal por Elisa al final del estudio (Bolder BioPath, Boulder, CO).

Ejemplo 5

Recuperación de la actividad cinasa después de la diálisis para evaluar la unión covalente reversible frente a la irreversible

Se añadió un compuesto y/o una sal farmacéuticamente aceptable de la presente invención en una concentración 10 veces superior a su valor de CI_{50} a una solución de la proteína cinasa (5 nM) en un tampón que contenía Hepes 20 mM [pH 7.5], $MgCl_2$ 5 mM, Tritón X-100 al 0.01% y ditiotreitol 1 mM. Después de 60 min a 22 °C, las reacciones se transfirieron a un casete de diálisis (0.1–0.5 mL de Slide-A-Lyzer, MWCO 10 kDa, Pierce) y se dializaron frente a 1 L de tampón (Hepes 20 mM [pH 7.5], $MgCl_2$ 5 mM Tritón X-100 al 0.01% y ditiotreitol 1 mM) a 22 °C. El tampón de diálisis se intercambió dos veces al día hasta el final del experimento. Se extrajeron alícuotas de los casetes de diálisis cada 24 h y posteriormente se analizaron para determinar la actividad de la proteína cinasa. La actividad cinasa para cada muestra se normalizó respecto al control de DMSO para cada punto de la evaluación y se expresó como la media \pm SD (desviación estándar).

Resultados: La actividad cinasa se recuperó de la inhibición ejercida por los compuestos de la presente invención durante la diálisis. Durante la diálisis extensiva a temperatura ambiente, la actividad cinasa se recuperó parcial o completamente, de una forma dependiente del tiempo, de la inhibición ejercida por un exceso de los compuestos de la presente invención.

Ejemplo 6

Análisis espectral de masas

Una proteína cinasa que es inhibida por un compuesto y/o una sal farmacéuticamente aceptable de la presente invención se puede someter a un análisis espectral de masas para evaluar la formación de aductos covalentes irreversibles y permanentes. Por lo general, en la técnica se conocen los métodos analíticos adecuados para examinar una proteína entera intacta o fragmentos peptídicos generados tras la escisión trípica de la proteína cinasa. Tales métodos identifican los aductos proteicos covalentes irreversibles y permanentes observando un pico de masas 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 la cinasa entera intacta

10 Método:

Se incuba una proteína cinasa (5 μ M) con un compuesto de la presente invención (25 μ M, 5 equiv) durante 1 h a temperatura ambiente en tampón (Hepes 20 mM [pH 8.0], NaCl 100 mM, MgCl₂ 10 mM). También se prepara una muestra de control que no contiene un compuesto de la presente invención. La reacción se detiene añadiendo el mismo volumen de ácido fórmico al 0.4% y las muestras se analizan mediante cromatografía de líquidos (columna para proteínas Microtrap C18 [Michrom Bioresources], 5% de MeCN, 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 cinasa y cualesquiera aductos se pueden determinar con el software MassLynx de deconvolución.

Resultados: El análisis por espectrometría de masas de proteína intacta de alta resolución de una cinasa que es inhibida por un compuesto de la presente invención revelará un espectro similar al de la cinasa en ausencia de inhibidor (p. ej., muestra de control). No habrá formación de un nuevo pico en el espectro de masas correspondiente a la masa molecular de la cinasa junto con la masa molecular del compuesto de Fórmula I. Sobre la base de este experimento, según se puede aplicar a un compuesto y/o una sal farmacéuticamente aceptable como los que se describen en la presente, ningún aducto proteico irreversible y permanente será evidente para un experto en la técnica.

Análisis espectral de masas del producto de la digestión trípica de la cinasa

Método:

Se incuba una proteína (10-100 pmol) con un compuesto y/o una sal farmacéuticamente aceptable de la presente invención (100-1000 pmol, 10 equiv) durante 3 horas antes de la digestión trípica. Se puede utilizar yodoacetamida como agente alquilante después de la incubación con el compuesto. También se prepara una muestra de control que no contiene el compuesto ni la sal farmacéuticamente aceptable de la presente invención. Para los productos de la digestión trípica, se diluye una alícuota de 1 μ L (3.3 pmol) con 10 μ L de TFA al 0.1% antes de micro C18 Zip Tipping directamente sobre la diana de MALDI utilizando ácido alfa ciano-4-hidroxicinámico como la matriz de desorción (5 mg/mol en 50:50 de TFA al 0.1%:Acetonitrilo) o ácido sinapínico como la matriz de desorción (10 mg/mol en 50:50 de TFA al 0.1%:Acetonitrilo).

Resultados: El análisis por espectrometría de masas de alta resolución de los fragmentos trípticos de una cinasa que es inhibida por un compuesto y/o una sal farmacéuticamente aceptable de la presente invención revelará un espectro similar al de la cinasa en ausencia de inhibidor (p. ej., muestra de control). No existirá ningún indicio de ningún péptido modificado que no esté presente en la muestra de control. Sobre la base de este experimento, ningún aducto proteico irreversible y permanente será evidente para un experto en la técnica.

También se emplean ensayos celulares opcionalmente para evaluar las propiedades inhibitorias de un compuesto de la presente invención. Los ensayos celulares incluyen células de cualquier fuente adecuada, incluidas las células de plantas y animales (tales como las células de mamíferos). También se llevan a cabo los ensayos celulares opcionalmente en células humanas. Los ensayos celulares de la inhibición de BTK son muy conocidos en la técnica e incluyen métodos en los que se suministra un inhibidor a la célula (p. ej., mediante electroporación, difusión pasiva, microinyección y similares) y se mide una variable de valoración de la actividad, 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 al que se sabe que afecta la actividad catalítica de BTK. Por ejemplo, la fosforilación de un sustrato celular particular se evalúa opcionalmente utilizando un anticuerpo de detección específico o el sustrato celular fosforilado seguida de técnicas de inmunotransferencia de Western y visualización utilizando cualesquiera medios adecuados (p. ej., detección de fluorescencia de un anticuerpo marcado fluorescentemente).

La medición de la reducción de la actividad catalítica de BTK en presencia de la presente invención en comparación con la actividad en ausencia de la presente invención se realiza opcionalmente utilizando varios métodos conocidos en la técnica, tales como los ensayos que se describen a continuación en la sección de los Ejemplos. En la técnica se conocen otros métodos para evaluar la actividad de BTK.

Ejemplo 7

Determinación del tiempo de permanencia del fármaco en la cinasa

El siguiente es un protocolo que se puede utilizar para distinguir si un compuesto presenta una tasa de disociación lenta o no existente de BTK, tal como ocurriría normalmente si se forma un enlace covalente entre el compuesto y la diana. La lectura de la disociación lenta es la capacidad del compuesto de interés para bloquear la unión de una molécula trazadora fluorescente de alta afinidad con el sitio activo de la cinasa, según se detecta utilizando la transferencia de energía por resonancia de fluorescencia con resolución temporal (TR-FRET). Se llevó a cabo el experimento en un tampón que consistía en Hepes 50 mM, pH 7.5, MgCl₂ 10 mM, 0.01% de Tritón X-100 y EGTA 1 mM.

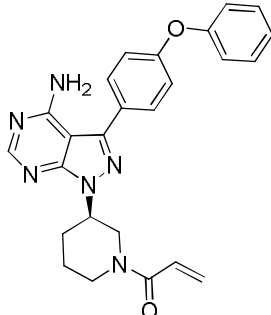
El primer paso del procedimiento consistía en la incubación de BTK 500 nM (#PV3587 del catálogo de Invitrogen) con 1.5 µM de un compuesto de la presente invención durante 30 minutos en un volumen de 10 µL. A continuación, la mezcla se diluyó 5 veces mediante la adición de 40 µL de tampón. A continuación, se añadió un volumen de 10 µL de la solución diluida de cinasa/compuesto a un pocillo de una placa de 384 pocillos de baja capacidad (tal como #784076 del catálogo de Greiner). Para comprobar la reversibilidad de la interacción de la unión de la cinasa-compuesto, se preparó una solución de competición que contenía tanto un trazador fluorescente de alta afinidad como un anticuerpo acoplado a europio. Para BTK, la solución de competición contenía el trazador 178 1.5 µM (#PV5593 del catálogo de Invitrogen), que es un ligando patentado de alta afinidad para la BTK acoplada al fluoróforo AlexaFluor 647. La solución de competición también contenía 80 nM de un anticuerpo anti-poli-histidina acoplado a europio (#PV5596 del catálogo de Invitrogen) que se diseñó para unirse a la marca de purificación polihistidínica en BTK.

Tras añadir 10 µL de la solución de competición a la placa de Greiner, la mezcla se incubó durante una hora o más para permitir la disociación de los inhibidores no covalentes y la unión del trazador de alta afinidad. Cabe esperar que los inhibidores covalentes y de disociación lenta bloqueen la unión del trazador mientras que los inhibidores no covalentes de disociación rápida no lo harán. La unión del trazador a BTK se detecta utilizando TR-FRET entre el resto europio del anticuerpo anti-histidina y el grupo AlexaFluor 647 del trazador 178. La unión se evaluó utilizando un instrumento Envision de Perkin Elmer (Modelo 2101) dotado de filtros y espejos compatibles con los experimentos TR-FRET de tipo LANCE. Los datos se representaron como el porcentaje de señal obtenida en ausencia de un compuesto competitivo. La señal de fondo se obtuvo por omisión de BTK de la reacción. Si el compuesto es un inhibidor covalente irreversible, se bloqueará por completo la unión del trazador a la diana a lo largo de todo el experimento. Si el compuesto es un inhibidor covalente reversible, el trazador se unirá a la diana a medida que el compuesto se disocia de la diana.

Ejemplo 8

Reversibilidad de la unión

La siguiente estrategia se desarrolló para diferenciar compuestos que forman un enlace covalente irreversible con sus dianas, tales como compuestos acrilamídicos que no contienen grupos ciano, de compuestos que forman un enlace covalente reversible, es decir, compuestos y/o sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención. Las reacciones se prepararon con la diana proteica en una concentración más alta que los compuestos de interés. Tanto los compuestos covalentes irreversibles como los reversibles se unieron a la diana y abandonaron la solución. Posteriormente, las reacciones se trataron con alteraciones, que incluían tanto la desnaturalización con clorhidrato de guanidina 5 M como la digestión con tripsina, para evitar el despliegue correcto de la diana. Se descubrió que la alteración devolvió los compuestos covalentes reversibles a la solución debido a la disociación de la diana mientras que los compuestos covalentes irreversibles siguieron unidos a la diana. La concentración del compuesto en solución se evaluó tanto antes como después de la alteración utilizando cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) acoplada con espectrometría de masas en tándem. Utilizando esta técnica, se demostró que un compuesto covalente irreversible abandona la solución tanto en su estado nativo como alterado, mientras que los compuestos y/o las sales farmacéuticamente aceptables que se describen en la presente la abandonaron en el estado plegado pero volvieron a la solución después de la alteración de la diana, lo cual demuestra que los compuestos y/o las sales farmacéuticamente aceptables que se describen en la presente forman un enlace covalente reversible.

Compuesto	¿Compuesto en solución en el estado nativo?	¿Compuesto en solución en el estado desnaturalizado o digerido?
 <p>(Inhibidor irreversible)</p>	no	no
10	no	sí

Ejemplos de formulaciones

Las siguientes son formulaciones farmacéuticas representativas que contienen un compuesto descrito en la presente.

5 Composición parenteral

Para preparar una composición farmacéutica parenteral adecuada para la administración por inyección, se disuelven 100 mg de una sal hidrosoluble de un compuesto descrito en la presente en HPMC al 2%, Tween 80 al 1% en agua DI, pH 2.2 con MSA c.s., hasta una concentración de al menos 20 mg/mL. La mezcla se incorpora en una forma farmacéutica unitaria adecuada para la administración por inyección.

10 Composición oral

Para preparar una composición farmacéutica para la administración oral, se mezclan 400 mg de un compuesto descrito en la presente, se mezclan los siguientes ingredientes para crear una mezcla íntima y se prensan en forma de comprimidos ranurados independientes.

Formulación en forma de comprimido

15 Los siguientes ingredientes se mezclan para crear una mezcla íntima y se prensan en forma de comprimidos ranurados independientes.

Ingrediente	Cantidad por comprimido mg
-------------	----------------------------

compuesto de esta invención	400
20 almidón de maíz	50
croscarmelosa sódica	25
lactosa	120
estearato de magnesio	5

25 Formulación en forma de cápsula

Los siguientes ingredientes se mezclan para crear una mezcla íntima y se introducen en una cápsula de gelatina de cubierta dura.

Ingrediente	Cantidad por cápsula mg
compuesto de esta invención	200
lactosa deshidratada por aspersión	148
5 estearato de magnesio	2

Composición para la inhalación

10 Para preparar una composición farmacéutica para la administración por inhalación, se mezclan 20 mg de un compuesto descrito en la presente con 50 mg de ácido cítrico anhidro y 100 mL de solución de cloruro sódico al 0.9%. La mezcla se introduce en una unidad de suministro por inhalación, tal como un nebulizador, que sea adecuada para la administración por inhalación.

Composición en forma de gel tópico

15 Para preparar una composición farmacéutica en forma de gel tópico, se mezclan 100 mg de un compuesto descrito en la presente con 1.75 g de hidroxipropilcelulosa, 10 mL de propilenglicol, 10 mL de miristato de isopropilo y 100 mL de alcohol USP purificado. La mezcla en forma de gel resultante se introduce a continuación en envases, tales como tubos, que son adecuados para la administración tópica.

Composición en forma de solución oftálmica

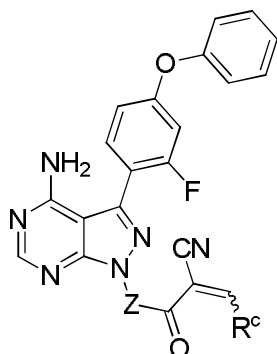
20 Para preparar una composición farmacéutica en forma de solución oftálmica, se mezclan 100 mg de un compuesto descrito en la presente con 0.9 g de NaCl en 100 mL de agua purificada y se filtran utilizando un filtro de 0.2 micrones. La solución isotónica resultante se introduce a continuación en unidades de suministro oftálmico, tales como envases para colirios, que sean adecuadas para la administración oftálmica.

Solución en forma de spray nasal

25 Para preparar una solución farmacéutica en forma de spray nasal, se mezclan 10 g de un compuesto descrito en la presente con 30 mL de una solución de tampón fosfato 0.05 M (pH 4.4). La solución se introduce en un administrador nasal diseñado para suministrar 100 µL de spray en cada aplicación.

REIVINDICACIONES

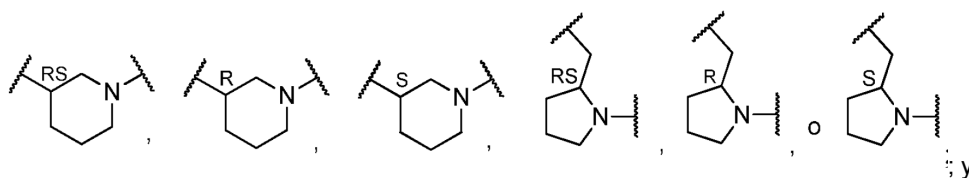
1. Un compuesto de Fórmula (I):



(I)

5 donde:

-Z- es:



10 R^c es $-C(CH_3)_2$ -(piperazin-1-ilo), $-C(CH_3)_2$ -(4-metilpiperazin-1-ilo), $-C(CH_3)_2$ -(4-etilpiperazin-1-ilo), $-C(CH_3)_2$ -N(CH₃)oxetan-3-ilo, $-C(CH_3)_2$ -N(CH₂CH₃)oxetan-3-ilo, $-C(CH_3)_2$ -N(ciclopropil)-oxetan-3-ilo, $-C(CH_3)_2$ -NHoxetan-3-ilo o $-C(CH_3)_2$ -2-oxa-6-azaespiro-[3.3]heptan-6-ilo;

y/o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 y/o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde el compuesto se selecciona entre:

15 2-[(2S)-2-[[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]metil]pirrolidin-1-carbonil]-4-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)pent-2-enonitrilo;

2-[(2R)-2-[[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]metil]pirrolidin-1-carbonil]-4-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)pent-2-enonitrilo;

20 2-[(2S)-2-[[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]metil]pirrolidin-1-carbonil]-4-metil-4-piperazin-1-ilpent-2-enonitrilo;

2-[(2R)-2-[[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]metil]pirrolidin-1-carbonil]-4-metil-4-piperazin-1-ilpent-2-enonitrilo;

2-[(2S)-2-[[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]metil]pirrolidin-1-carbonil]-4-metil-4-[metil(oxetan-3-il)amino]pent-2-enonitrilo;

25 2-[(2R)-2-[[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]metil]pirrolidin-1-carbonil]-4-metil-4-[metil(oxetan-3-il)amino]pent-2-enonitrilo;

2-[(2S)-2-[[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]metil]pirrolidin-1-carbonil]-4-metil-4-(oxetan-3-ilamino)pent-2-enonitrilo;

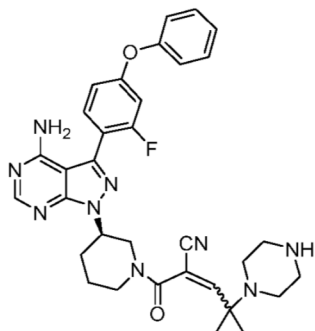
2-[(2R)-2-[[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]metil]pirrolidin-1-carbonil]-4-metil-4-(oxetan-3-ilamino)pent-2-enonitrilo;

30 2-[(3R)-3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-carbonil]-4-metil-4-[metil(oxetan-3-il)amino]pent-2-enonitrilo;

2-[(3S)-3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-carbonil]-4-metil-4-[metil(oxetan-3-il)amino]pent-2-enonitrilo;

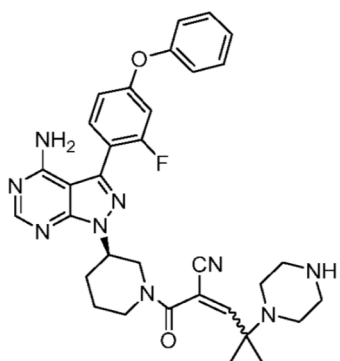
- 2-[[*(3R)*-3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il]piperidin-1-il]carbonil]-4-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)pent-2-enonitrilo;
- 2-[[*(3S)*-3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il]piperidin-1-il]carbonil]-4-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)pent-2-enonitrilo;
- 5 2-((*R*)-3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-4-metil-4-(piperazin-1-il)pent-2-enonitrilo;
- 2-((*S*)-3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-4-metil-4-(piperazin-1-il)pent-2-enonitrilo;
- 10 (*S*)-2-2-((4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-4-(etil(oxetan-3-il)amino)-4-metilpent-2-enonitrilo;
- (*R*)-2-2-((4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-4-(etil(oxetan-3-il)amino)-4-metilpent-2-enonitrilo;
- (*S*)-2-(3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-4-metil-4-(etil(oxetan-3-il)amino)pent-2-enonitrilo;
- 15 (*R*)-2-(3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-4-metil-4-(etil(oxetan-3-il)amino)pent-2-enonitrilo;
- (*S*)-2-(3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-4-metil-4-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)pent-2-enonitrilo;
- 20 (*R*)-2-(3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-4-metil-4-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)pent-2-enonitrilo;
- (*S*)-2-2-((4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-4-metil-4-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)pent-2-enonitrilo;
- (*R*)-2-2-((4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-4-metil-4-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)pent-2-enonitrilo;
- 25 2-[[*(2S)*-2-[[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il]metil]pirrolidin-1-carbonil]-4-metil-4-(4-etilpiperazin-1-il)pent-2-enonitrilo;
- 2-[[*(2R)*-2-[[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il]metil]pirrolidin-1-carbonil]-4-metil-4-(4-etilpiperazin-1-il)pent-2-enonitrilo;
- 30 2-[[*(3R)*-3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il]piperidin-1-il]carbonil]-4-metil-4-(4-etilpiperazin-1-il)pent-2-enonitrilo;
- 2-[[*(3S)*-3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il]piperidin-1-il]carbonil]-4-metil-4-(4-etilpiperazin-1-il)pent-2-enonitrilo;
- (*S*)-2-(3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-4-metil-4-(oxetan-3-il)aminopent-2-enonitrilo;
- 35 (*R*)-2-(3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-4-metil-4-(oxetan-3-il)aminopent-2-enonitrilo;
- (*R*)-2-2-((4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-4-(ciclopropil(oxetan-3-il)amino)-4-metilpent-2-enonitrilo;
- 40 (*S*)-2-2-((4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-4-(ciclopropil(oxetan-3-il)amino)-4-metilpent-2-enonitrilo;
- (*R*)-2-(3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-4-(ciclopropil(oxetan-3-il)amino)-4-metilpent-2-enonitrilo;
- (*S*)-2-(3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-4-(ciclopropil(oxetan-3-il)amino)-4-metilpent-2-enonitrilo;
- 45 o una mezcla de sus isómeros *R* y *S*; o
un isómero (*E*) o (*Z*) de cualquiera de los compuestos anteriores.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2 y/o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde el compuesto es un isómero (*E*) o un isómero (*Z*) de 2-((*R*)-3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-4-metil-4-(piperazin-1-il)pent-2-enonitrilo que tiene la estructura:



5

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2 y/o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde el compuesto es una mezcla de un isómero (*E*) y un isómero (*Z*) de 2-((*R*)-3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-4-metil-4-(piperazin-1-il)pent-2-enonitrilo que tiene la estructura:



10

5. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto y/o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de las reivindicaciones 1-4 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

6. La composición farmacéutica de la reivindicación 5, donde la composición farmacéutica es una formulación de liberación retardada o con recubrimiento entérico.

15 7. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-4 y/o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para su uso en el tratamiento de una enfermedad seleccionada entre enfermedades autoinmunitarias, enfermedades o afecciones heteroinmunitarias, enfermedades inflamatorias y cánceres.

8. Un compuesto y/o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para su uso de acuerdo con la reivindicación 7, donde la enfermedad se selecciona entre enfermedades autoinmunitarias, enfermedades o afecciones heteroinmunitarias y enfermedades inflamatorias, donde la enfermedad autoinmunitaria se selecciona entre enfermedad intestinal inflamatoria, colitis ulcerativa, 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 Sjögren, ojo seco de Sjögren, enfermedad del ojo seco no Sjögren, esclerosis múltiple, síndrome de Guillain-Barré, encefalomielitis diseminada aguda, enfermedad de Addison, síndrome de opsoclonomioclono, espondilitis anquilosante, síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, anemia aplásica, hepatitis autoinmunitaria, celiacía, síndrome de Goodpasture, púrpura trombocitopénica idiopática, neuritis óptica, escleroderma, cirrosis biliar primaria, síndrome de Reiter, arteritis de Takayasu, arteritis temporal, anemia hemolítica autoinmunitaria por anticuerpos calientes, granulomatosis de Wegener, psoriasis, alopecia universal, enfermedad de Behçet, fatiga crónica, disautonomía, endometriosis, cistitis intersticial, neuromiotonía, escleroderma y vulvodinia; la enfermedad o afección heteroinmunitaria se selecciona entre enfermedad de injerto contra huésped, trasplante, transfusión, anafilaxis, alergia, hipersensibilidad de tipo I, conjuntivitis alérgica, rinitis alérgica y dermatitis atópica; y donde la enfermedad inflamatoria se selecciona entre asma, apendicitis, blefaritis, bronquiolitis, bronquitis, bursitis, cervicitis, colangitis, colecistitis, colitis, conjuntivitis, cistitis, dacrioadenitis, dermatitis, urticaria, dermatomiositis,

30

encefalitis, endocarditis, endometritis, enteritis, enterocolitis, epicondilitis, epididimitis, fascitis, fibrositis, gastritis, gastroenteritis, hepatitis, hidradenitis supurativa, laringitis, mastitis, meningitis, mielitis miocarditis, miositis, nefritis, ooforitis, orquitis, osteitis, otitis, pancreatitis, parotitis, pericarditis, peritonitis, faringitis, pleuritis, flebitis, neumonitis, neumonía, proctitis, prostatitis, pielonefritis, rinitis, salpingitis, sinusitis, estomatitis, sinovitis, tendonitis, amigdalitis, uveitis, vaginitis, vasculitis o vulvitis.

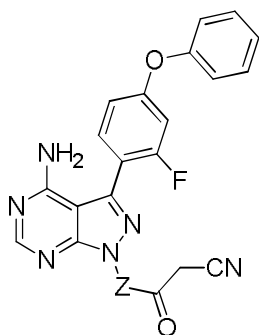
5 9. Un compuesto y/o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para su uso de acuerdo con la reivindicación 8, donde la enfermedad se selecciona entre artritis reumatoide, artritis psoriásica, lupus, lupus eritematoso sistémico, uveítis, urticaria, dermatitis atópica, vasculitis que incluye granulomatosis de Wegener, enfermedad de Sjogren, espondilitis anquilosante y asma.

10 10. Un compuesto y/o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para su uso de acuerdo con la reivindicación 7, donde la enfermedad es un cáncer seleccionado entre linfoma difuso de linfocitos B grandes, linfoma folicular, linfoma linfocítico crónico, leucemia linfocítica crónica, B-ALL, leucemia prolinfocítica de linfocitos B, linfoma linfocítico pequeño (LLP), mieloma múltiple, linfoma de linfocitos B no hodgkiniano, linfoma linfoplasmacítico/macroglobulinemia de Waldenstrom, linfoma esplénico de la zona marginal, mieloma de las células plasmáticas, plasmacitoma, linfoma de linfocitos B de la zona marginal extranodal, linfoma de linfocitos B de la zona marginal nodal, linfoma de las células del manto, linfoma mediastínico (tímico) de linfocitos B grandes, linfoma intravascular de linfocitos B grandes, linfoma de efusión primaria, leucemia/linfoma de Burkitt y granulomatosis linfomatoide.

20 11. Un compuesto para su uso de cualquiera de las reivindicaciones 7-10, donde el compuesto y/o la sal farmacéuticamente aceptable se administran combinados con uno o más agentes anticancerosos o antiinflamatorios.

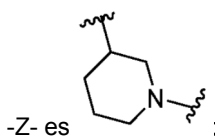
12. Un proceso para preparar un compuesto de la reivindicación 3 o la reivindicación 4, que comprende:

(a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (1):



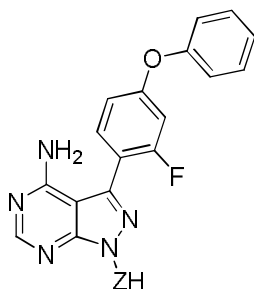
(1)

25 donde:



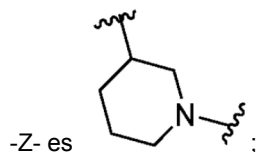
con un aldehído de fórmula R^cCHO donde R^c es -C(CH₃)₂-(piperazin-1-ilo); o

(b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (2):



30 (2)

donde:



con un compuesto de fórmula $R^cCH=C(CN)CO_2H$ o $R^cCH=C(CN)COX$ (donde R^c es $-C(CH_3)_2$ -(piperazin-1-ilo)) y X es un grupo saliente que puede ser desplazado por el átomo de nitrógeno del grupo Z en condiciones de reacción de acoplamiento amídico);

- 5 (c) opcionalmente preparar una sal de adición de ácido de un compuesto obtenido en los Pasos (a) o (b) anteriores;
- (d) opcionalmente preparar una base libre de un compuesto obtenido en los Pasos (a), (b) o (c) anteriores;
- (e) opcionalmente separar los estereoisómeros individuales de los compuestos obtenidos en los Pasos (a), (b), (c) o (d) anteriores; y
- 10 (f) opcionalmente separar los isómeros (E) y (Z) individuales de los compuestos obtenidos en los Pasos (a), (b), (c), (d) o (e) anteriores.