

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 661 733**

51 Int. Cl.:

**C07D 519/00** (2006.01)

**A61K 31/519** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

**A61P 43/00** (2006.01)

**C07D 487/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.08.2014 PCT/JP2014/071158**

87 Fecha y número de publicación internacional: **19.02.2015 WO15022926**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.08.2014 E 14836782 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.01.2018 EP 2947086**

54 Título: **Compuesto de pirimidina condensado novedoso o sal del mismo**

30 Prioridad:

**12.08.2013 JP 2013167600**

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

**03.04.2018**

73 Titular/es:

**TAIHO PHARMACEUTICAL CO., LTD. (100.0%)  
1-27 Kandanshiki-cho Chiyoda-ku  
Tokyo 101-8444, JP**

72 Inventor/es:

**IGUCHI, SATORU;  
HOSOI, FUMIHITO y  
SAGARA, TAKESHI**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

ES 2 661 733 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**

Compuesto de pirimidina condensado novedoso o sal del mismo

**5 Campo técnico**

La presente invención se refiere a un compuesto de pirimidina condensado novedoso o a una sal del mismo, que tiene acción inhibitora de tirosina quinasa de Bruton (BTK), y a una composición farmacéutica que contiene el mismo.

10

**Técnica anterior**

Se sabe que diversas proteínas quinasa existen *in vivo* y están implicadas en la regulación de diversas funciones. La tirosina quinasa de Bruton (BTK) es una proteína quinasa que pertenece a las quinasas de la familia Tec, y es una tirosina quinasa no receptora que desempeña un importante papel relacionado con el control de, por ejemplo, la proliferación, supervivencia, diferenciación y activación de linfocitos B en sentido 3' de la señal de receptor de linfocitos B (BCR) (documento no de patente 1). Un inhibidor que es capaz de controlar la actividad de BTK se considera útil como agente terapéutico para enfermedades asociadas con una hiperactividad anómala de la ruta de señalización de BTK (por ejemplo, cáncer).

20

Con respecto a un compuesto que tiene actividad inhibitora de BTK, son conocidos PCI-32765 (documento no de patente 2) y los compuestos que se describen en los documentos de patente 1 y 2.

25

Los compuestos divulgados en los documentos de patente 1 y 2 son también conocidos por mostrar una alta actividad inhibitora para EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor, receptor de factor de crecimiento epidérmico) y JAK3 (quinasa Janus 3) por ejemplo, además de BTK. Sin embargo, puesto que un inhibidor de multiquinasa modera, por ejemplo, la proliferación celular mediante la inhibición de diversas rutas de señalización, existe una preocupación en cuanto a varios efectos secundarios. Por ejemplo, es conocido que el EGFR se une a su ligando, por ejemplo, el factor de crecimiento epidérmico (EGF), y participa en la proliferación y supervivencia (por ejemplo, inhibición de la apoptosis) de diversas células (documento no de patente 3). Sin embargo, es conocido que los inhibidores que seleccionan como objetivo EGFR provocan efectos secundarios tales como trastornos cutáneos y disfunción gastrointestinal en común, y se supone en general que estos efectos secundarios pueden estar relacionados con la inhibición de la ruta de señalización de EGFR de tipo natural (documento no de patente 4).

30

35

Por lo tanto, PCI-45292 es conocido como un compuesto, que tiene una actividad inhibitora frente a BTK con una débil actividad inhibitora frente a EGFR (documento no de patente 5).

40

Como se ha descrito anteriormente, desde el punto de vista de reducir los efectos secundarios, se desea un inhibidor de BTK altamente selectivo, que tenga una alta actividad inhibitora frente a BTK con bajas actividades inhibitoras contra otras quinasas tales como EGFR.

45

El documento WO2008/054827 A2 se refiere a una sonda de actividad BTK que comprende un resto inhibitor de BTK, y a un método de uso de la sonda. El documento WO 2013/010136 A2 se refiere a inhibidores de BTK. Los inhibidores de estos documentos difieren estructuralmente de los de la presente invención.

**Lista de citas****Documento de patente**

50

Documento de Patente 1: WO 2011/090760  
Documento de Patente 2: WO 2009/158571

**Documento no de patente**

55

Documento no de patente 1: Schaeffer y Schwartzberg, Curr. Op. Imm., 2000, 282-288  
Documento no de patente 2: Proc. Natl. Acad. Sci. USA., 20 de julio de 2010; 107(29):13075-80  
Documento no de patente 3: Nature Rev. Cancer, Vol. 6, págs. 803-811 (2006)  
Documento no de patente 4: Nature Rev. Clin. Oncol., Vol. 6, págs. 98-109 (2012)  
Documento no de patente 5: American College of Rheumatology Annual Meeting, Atlanta, GA, 6-11 de noviembre de 2010)

60

**Sumario de la invención****Problema técnico**

65

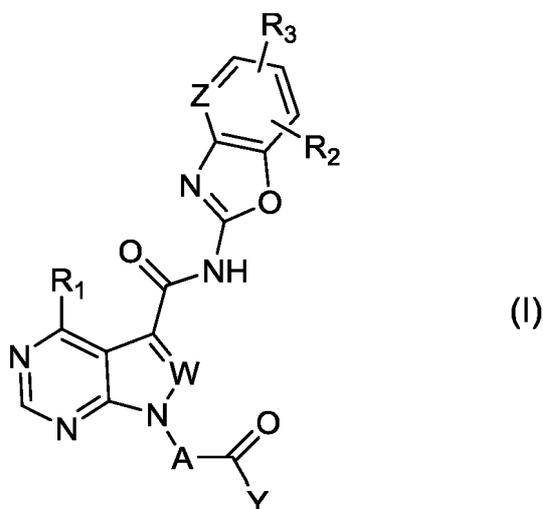
Un objetivo de la presente invención es proporcionar un compuesto novedoso que inhiba fuertemente BTK de

manera selectiva por encima de EGFR, o una sal del mismo, y una composición farmacéutica que incluya este compuesto.

Solución al problema

5 Los inventores de la presente invención llevaron a cabo investigaciones extensas con el fin de resolver los problemas que se han descrito anteriormente y, como resultado, los inventores descubrieron que un grupo de compuestos representados por la siguiente fórmula (I) muestran una actividad inhibidora excelente frente a BTK y una selectividad de quinasa excelente, y que son útiles como medicinas para tratar enfermedades que implican BTK, tal como el cáncer. Por lo tanto, los inventores completaron la presente invención.

Es decir, la presente invención es para proporcionar un compuesto representado por la siguiente la siguiente fórmula general (I), o una sal del mismo:



15 en la que A representa  $-(CH_2)_n-X-$ ,  $-(CH_2)_m-NH-$  o  $-(\text{cicloalquileo C3-C7})-NH-$ ;  
 n representa un número entero de 0 a 2;  
 m representa un número entero de 1 a 4;  
 X representa un heterocicloalquileo C3-C10 que contiene nitrógeno que puede tener uno o más sustituyentes;  
 Y representa  $-C(R_4)=C(R_5)(R_6)$  o  $-C\equiv C-R_7$ ;  
 W y Z representan cada uno independientemente N o CH;  
 R<sub>1</sub> representa un grupo amino;  
 R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub>, que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C1-C6 que puede tener uno o más sustituyentes, un grupo alcoxi C1-C6 que puede tener uno o más sustituyentes, un grupo cicloalquilo C3-C7 que puede tener uno o más sustituyentes, un grupo hidrocarburo aromático C6-C14 que puede tener uno o más sustituyentes, un grupo heterocíclico insaturado, monocíclico o policíclico de 4 miembros a 10 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos del mismo tipo o diferentes tipos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, que puede tener uno o más sustituyentes, o un grupo ciano; y  
 R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub>, que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo C1-C6 que puede tener uno o más sustituyentes, en el que el/los sustituyente(s) se seleccionan entre aquellos definidos en la reivindicación 1 adjunta.

35 Además, la presente invención es para proporcionar un compuesto de sonda que contiene un compuesto representado por la fórmula general (I) anterior o una sal del mismo, una etiqueta detectable o un marcador de afinidad, y un ligador, en el que el ligador une el compuesto al marcador o la etiqueta.

40 Además, la presente invención es para proporcionar un inhibidor de BTK que contiene un compuesto representado por la fórmula general (I) anterior o una sal del mismo como principio activo.

Asimismo, la presente invención es para proporcionar una composición farmacéutica que contiene un compuesto representado por la fórmula general (I) anterior o una sal del mismo.

45 Además, la presente invención es para proporcionar un agente antitumoral que contiene un compuesto representado por la fórmula general (I) anterior o una sal del mismo como principio activo.

Además, la presente invención es para proporcionar un compuesto representado por la fórmula general (I) anterior o

una sal del mismo, destinado para la terapia tumoral.

Asimismo, la presente invención es para proporcionar el uso de un compuesto representado por la fórmula (I) anterior o una sal del mismo, para la producción de un agente antitumoral.

- 5 Además, la presente invención es para proporcionar un método para tratar un tumor, incluyendo el método administrar un compuesto representado por la fórmula general (I) anterior o una sal del mismo.

10 Como compuesto relacionado con la presente invención, PCI-32765 que en una fase clínica es conocido como un inhibidor de BTK. PCI-32765 tiene un grupo fenoxifenilo; sin embargo, este compuesto es significativamente diferente al compuesto de la presente invención en vista de no tener un grupo benzoxazol o un grupo oxazolopiridina, que representa una característica del compuesto de la presente invención. Además, el compuesto de la presente invención se caracteriza por tener una mayor selectividad de BTK en comparación con PCI-32765 (compuesto de referencia 1), tal como se describe más adelante.

15 Además, los compuestos que se describen en los documentos de patente 1 y 2 tampoco tienen un grupo benzoxazol o un grupo oxazolopiridina, que es una característica del compuesto de la presente invención, y sus estructuras son significativamente diferentes.

20 Además, el compuesto divulgado en el documento WO 2007/067781 es conocido como un compuesto que tiene la estructura relacionada con el compuesto de la presente invención. Sin embargo, el compuesto divulgado en el presente documento es un compuesto que inhibe las aurora quinasas, y no existe ninguna descripción sobre la presencia o ausencia de la actividad inhibidora de BTK. Asimismo, no existe ninguna divulgación sobre compuestos específicos que tienen un grupo benzoxazol o un grupo oxazolopiridina.

## 25 **Efectos ventajosos de la invención**

Según la presente invención, se proporciona un compuesto novedoso representado por la fórmula (I) anterior o una sal del mismo, que es útil como inhibidor de BTK.

30 Ha quedado claro que el compuesto de la presente invención o una sal del mismo tiene una actividad inhibidora de BTK selectiva excelente y muestra un efecto supresor de la proliferación sobre líneas de células cancerosas. Además, puesto que el compuesto de la presente invención o una sal del mismo inhibe fuertemente BTK selectivamente por encima de EGFR, pueden reducirse los efectos secundarios adversos, y puede esperarse un aumento de la seguridad.

35 El compuesto de la presente invención o una sal del mismo tiene una ventaja en que el compuesto o la sal no solo muestra una estabilidad metabólica excelente en comparación con los inhibidores de BTK convencionales, sino que puede esperarse una buena exposición a plasma y, además, puede evitarse el riesgo inhibidor de Cyp.

40 El compuesto de la presente invención o una sal del mismo es útil como agente profiláctico y/o terapéutico para el cáncer.

El compuesto de la presente invención o una sal del mismo puede suprimir la metástasis ósea de cáncer o tumores.

## 45 **Breve descripción de la figura**

La Figura 1 muestra los resultados de detección mediante marcado de BTK usando un compuesto marcador fluorescente.

## 50 **Descripción de una realización**

El compuesto representado de la fórmula (I) descrita anteriormente de la presente invención es un compuesto que tiene un esqueleto de 1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina o un esqueleto de 7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina, que está sustituido con un grupo benzoxazol o un grupo oxazolopiridina como uno o más sustituyentes unidos a través de un enlace amida, y el compuesto es un compuesto novedoso que no ha sido nunca descrito en ninguna de las citas de la técnica anterior mencionadas anteriormente.

60 De acuerdo con la presente memoria descriptiva, los ejemplos del/de los "sustituyente(s)" incluyen un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo alquilo, un grupo halogenoalquilo, un grupo cicloalquilo, un grupo cicloalquil-alquilo, un grupo aralquilo, un grupo alquenilo, un grupo alquinilo, un grupo alcoxi, un grupo halogenoalcoxi, un grupo cicloalcoxi, un grupo cicloalquil-alcoxi, un grupo aralquiloxi, un grupo alquiltio, un grupo cicloalquil-alquiltio, un grupo amino, un grupo mono- o dialquilamio, un grupo cicloalquil-alquilamino, un grupo acilo, un grupo aciloxi, un grupo oxo, un grupo carboxilo, un grupo alcoxycarbonilo, un grupo aralquiloxicarbonilo, un grupo carbamoilo, un grupo heterocíclico saturado o insaturado, un grupo hidrocarburo aromático, y un grupo oxi heterocíclico saturado. Cuando los sustituyentes mencionados anteriormente están presentes, el número de sustituyentes es normalmente 1, 2 o 3.

Ejemplos del "átomo de halógeno" de acuerdo con la presente memoria descriptiva incluyen un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo y un átomo de yodo.

5 El "grupo alquilo" de acuerdo con la presente memoria descriptiva puede ser cualquiera de un grupo lineal o un grupo ramificado, y ejemplos de los mismos incluyen grupos alquilo C1-C6 tales como un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo isopropilo, un grupo n-butilo, un grupo isobutilo, un grupo terc-butilo, un grupo n-pentilo, un grupo isopentilo, y un grupo hexilo.

10 El grupo "halogenoalquilo" de acuerdo con la presente memoria descriptiva es un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y de 1 a 13 átomos de halógeno (grupo halogeno-alquilo C1-C6), y ejemplos de los mismos incluyen grupos halogeno-alquilo C1-C6 tales como un grupo fluorometilo, un grupo difluorometilo, un grupo trifluorometilo, un grupo triclorometilo, un grupo fluoroetilo, un grupo 1,1,1-trifluoroetilo, un grupo monofluoro-n-propilo, un grupo perfluoro-n-propilo, y un grupo perfluoroisopropilo, mientras que los ejemplos preferidos incluyen grupos halogeno-alquilo C1-C4.

15 Ejemplos específicos del "grupo cicloalquilo" de acuerdo con la presente memoria descriptiva incluyen grupos cicloalquilo C3-C7 tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo. El "cicloalquileno" de acuerdo con la presente memoria descriptiva representa un cicloalquilo divalente.

20 Ejemplos del "grupo cicloalquil-alquilo" de acuerdo con la presente memoria descriptiva incluyen C1-C4 grupos alquilo sustituidos con cicloalquilo C3-C7 tales como un grupo ciclopropilmetilo, un grupo ciclobutilmetilo, un grupo ciclopentilmetilo, un grupo ciclohexilmetilo y un grupo cicloheptilmetilo.

25 Ejemplos del "grupo aralquilo" de acuerdo con la presente memoria descriptiva incluyen grupos aralquilo C7-C13 tales como un grupo bencilo, un grupo fenetilo, un grupo naftilmetilo y un grupo fluorenilmetilo.

30 El "grupo alqueno" de acuerdo con la presente memoria descriptiva significa un grupo hidrocarburo insaturado que puede ser cualquiera de un grupo lineal, un grupo ramificado o un grupo cíclico, y tiene al menos un doble enlace. Ejemplos de los mismos incluyen grupos alqueno C2-C6 tales como un grupo vinilo, un grupo alilo, un grupo 1-propenilo, un grupo 2-metil-2-propenilo, un grupo isopropenilo, un grupo 1-, 2- o 3-butenilo, un grupo 2-, 3- o 4-pentenilo, un grupo 2-metil-2-butenilo, un grupo 3-metil-2-butenilo, un grupo 5-hexenilo, un grupo 1-ciclopentenilo, un grupo 1-ciclohexenilo y un grupo 3-metil-3-butenilo.

35 El "grupo alquino" de acuerdo con la presente memoria descriptiva significa un grupo hidrocarburo insaturado que puede ser cualquiera de un grupo lineal, un grupo ramificado o un grupo cíclico, y tiene al menos un triple enlace. Ejemplos de los mismos incluyen grupos alquino C2-C6 tales como un grupo etinilo, un grupo 1- o 2-propinilo, un grupo 1-, 2- o 3-butinilo y un grupo 1-metil-2-propinilo.

40 El "grupo alcoxi" de acuerdo con la presente memoria descriptiva puede ser cualquiera de un grupo lineal o un grupo ramificado, y ejemplos de los mismos incluyen grupos alcoxi C1-C6 tales como un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo propoxi, un grupo isopropoxi, un grupo butoxi, un grupo isobutoxi, un grupo terc-butoxi, un grupo pentiloxi, un grupo isopentiloxi y un grupo hexiloxi.

45 El "grupo halogenoalcoxi" de acuerdo con la presente memoria descriptiva es un grupo alcoxi lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y de 1 a 13 átomos de halógeno (grupo halogeno-C1-C6 alcoxi), y ejemplos de los mismos incluyen grupos halogeno-C1-C6 alcoxi tales como un grupo fluorometoxi, un grupo difluorometoxi, un grupo trifluorometoxi, un grupo triclorometoxi, un grupo fluoroetoxi, un grupo 1,1,1-trifluoroetoxi, un grupo monofluoro-n-propoxi, un grupo perfluoro-n-propoxi y un grupo perfluoro-isopropoxi, mientras que los ejemplos preferidos incluyen grupos halogeno-C1-C4 alcoxi.

50 Ejemplos específicos del "grupo cicloalcoxi" de acuerdo con la presente memoria descriptiva incluyen grupos cicloalcoxi C3-C7 tales como un grupo ciclopropoxi, un grupo ciclobutoxi, un grupo ciclopentiloxi, un grupo ciclohexiloxi y un grupo cicloheptiloxi.

55 Ejemplos del "grupo cicloalquil-alcoxi" de acuerdo con la presente memoria descriptiva incluyen grupos alcoxi C1-C4 sustituidos con cicloalquilo C3-C7 tales como un grupo ciclopropilmetoxi, un grupo ciclobutilmetoxi, un grupo ciclopentilmetoxi, un grupo ciclohexilmetoxi y un grupo cicloheptilmetoxi.

60 Ejemplos del "grupo aralquilo" de acuerdo con la presente memoria descriptiva incluyen grupos aralquilo C7-C13 tales como un grupo benciloxi, un grupo fenetiloxi, un grupo naftilmetiloxi y un grupo fluorenilmetiloxi.

65 El "grupo alquiltio" de acuerdo con la presente memoria descriptiva puede ser cualquiera de un grupo lineal o un grupo ramificado, y ejemplos de los mismos incluyen grupos alquiltio C1-C6 tales como un grupo metiltio, un grupo etiltio, un grupo n-propiltio, un grupo isopropiltio, un grupo n-butiltio, un grupo isobutiltio, un grupo terc-butiltio, un grupo n-pentiltio, un grupo isopentiltio y un grupo hexiltio.

Ejemplos del "grupo cicloalquil-alquiltio" de acuerdo con la presente memoria descriptiva incluyen grupos alquiltio C1-C4 sustituidos con cicloalquil C3-C7 tales como un grupo ciclopropilmetiltio, un grupo ciclobutilmetiltio, un grupo ciclopentilmetiltio, un grupo ciclohexilmetiltio y un grupo cicloheptilmetiltio.

5 Ejemplos del "grupo monoalquilamino" de acuerdo con la presente memoria descriptiva incluyen grupos amino que están monosustituidos con grupos alquilo C1-C6 lineales o ramificados, tales como un grupo metilamino, un grupo etilamino, un grupo n-propilamino, un grupo isopropilamino, un grupo n-butilamino, un grupo isobutilamino, un grupo terc-butilamino, un grupo n-pentilamino, un grupo isopentilamino y un grupo hexilamino.

10 Ejemplos del "grupo dialquilamino" de acuerdo con la presente memoria descriptiva incluyen grupos amino que están disustituidos con grupos alquilo C1-C6 lineales o ramificados, tales como un grupo dimetilamino, un grupo dietilamino, un grupo di(n-propil)amino, un grupo diisopropilamino, un grupo di(n-butil)amino, un grupo isobutilamino, un grupo di(terc-butil)amino, un grupo di(n-pentil)amino, un grupo diisopentilamino y un grupo dihexilamino.

15 Ejemplos del "grupo cicloalquil-alquilamino" de acuerdo con la presente memoria descriptiva incluyen grupos C1-C4 sustituidos con cicloalquilo C3-C7 tales como un grupo ciclopropilmetilamino, un grupo ciclobutilmetilamino, un grupo ciclopentilmetilamino, un grupo ciclohexilmetilamino y un grupo cicloheptilmetilamino.

20 El "grupo acilo" de acuerdo con la presente memoria descriptiva significa un grupo alquilcarbonilo o un grupo arilcarbonilo.

Ejemplos del "grupo alquilcarbonilo" de acuerdo con la presente memoria descriptiva incluyen grupos (alquil C1-C6)carbonilo lineales o ramificados tales como metilcarbonilo, etilcarbonilo, n-propilcarbonilo, isopropilcarbonilo, n-butilcarbonilo, isobutilcarbonilo, terc-butilcarbonilo, n-pentilcarbonilo, isopentilcarbonilo y hexilcarbonilo.

25 Ejemplos del "grupo arilcarbonilo" de acuerdo con la presente memoria descriptiva incluyen grupos (aril C6-C14)carbonilo tales como fenilcarbonilo, naftilcarbonilo, fluorenilcarbonilo, antrilcarbonilo, bifenilcarbonilo, tetrahidronaftilcarbonilo, cromanilcarbonilo, 2,3-dihidro-1,4-dioxanaftalenilcarbonilo, indanilcarbonilo y fenantrilcarbonilo.

30 El "grupo aciloxi" de acuerdo con la presente memoria descriptiva significa un grupo alquilcarboniloxi o un grupo arilcarboniloxi.

35 Ejemplos del "grupo alquilcarboniloxi" de acuerdo con la presente memoria descriptiva incluyen grupos (alquil C1-C6)carboniloxi lineales o ramificados tales como metilcarboniloxi, etilcarboniloxi, n-propilcarboniloxi, isopropilcarboniloxi, n-butilcarboniloxi, isobutilcarboniloxi, terc-butilcarboniloxi, n-pentilcarboniloxi, isopentilcarboniloxi y hexilcarboniloxi.

40 Ejemplos del "grupo arilcarboniloxi" de acuerdo con la presente memoria descriptiva incluyen grupos (aril C6-C14)carboniloxi tales como fenilcarboniloxi, naftilcarboniloxi, fluorenilcarboniloxi, antrilcarboniloxi, bifenilcarboniloxi, tetrahidronaftilcarboniloxi, cromanilcarboniloxi, 2,3-dihidro-1,4-dioxanaftalenilcarboniloxi, indanilcarboniloxi y fenantrilcarboniloxi.

45 El "grupo alcoxicarbonilo" de acuerdo con la presente memoria descriptiva puede ser cualquiera de un grupo lineal o un grupo ramificado, y ejemplos de los mismos incluyen grupos (alcoxi C1-C6)carbonilo tales como un grupo metoxicarbonilo, un grupo etoxicarbonilo, un grupo propoxicarbonilo, un grupo isopropoxicarbonilo, un grupo butoxicarbonilo, un grupo isobutoxicarbonilo, un grupo terc-butoxicarbonilo, un grupo pentiloxicarbonilo, un grupo isopentiloxicarbonilo y un grupo hexiloxicarbonilo.

50 Ejemplos del "grupo aralquiloxicarbonilo" de acuerdo con la presente memoria descriptiva incluyen grupos (aralquil C7-C13)oxicarbonilo tales como un grupo benciloxicarbonilo, un grupo fenetiloxicarbonilo, un grupo naftilmetiloxicarbonilo y un grupo fluorenilmetiloxicarbonilo.

55 El "grupo heterocíclico saturado" de acuerdo con la presente memoria descriptiva puede ser un grupo heterocíclico saturado que tiene heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, y ejemplos específicos de los mismos incluyen un grupo morfolino, un grupo 1-pirrolidinilo, un grupo piperidino, un grupo piperazinilo, un grupo 4-metil-1-piperazinilo, un grupo tetrahydrofuranoilo, un grupo tetrahidropirranilo, un grupo tetrahidrotiofenilo, y un grupo tiazolidinilo, y un grupo oxazolidinilo.

60 El "grupo heterocíclico insaturado" de acuerdo con la presente memoria descriptiva es un grupo heterocíclico, monocíclico o policíclico, totalmente insaturado o parcialmente insaturado que tiene heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, y ejemplos específicos de los mismos incluyen un grupo imidazolilo, un grupo tienilo, un grupo furilo, un grupo pirrolilo, un grupo oxazolilo, un grupo isoxazolilo, un grupo tiazolilo, un grupo isotiazolilo, un grupo tiadiazolilo, un grupo pirazolilo, un grupo triazolilo, un grupo tetrazolilo, un grupo piridilo, un grupo pirazilo, un grupo pirimidinilo, un grupo piridazinilo, un grupo indolilo, un grupo isoindolilo, un grupo indazolilo, un grupo triazolopiridilo, un grupo benzoimidazolilo, un grupo benzoxazolilo, un

65

grupo benzotiazolilo, un grupo benzotienilo, un grupo benzofuranilo, un grupo purinilo, un grupo quinolilo, un grupo isoquinolilo, un grupo quinazolinilo, un grupo quinoxalilo, un grupo metilendioxfenilo, un grupo etilendioxfenilo y un grupo dihidrobenzofuranilo.

- 5 Ejemplos del "grupo hidrocarburo aromática" de acuerdo con la presente memoria descriptiva incluyen grupos hidrocarburo aromáticos C6-C14 tales como un grupo fenilo, un grupo toluilo, un grupo xililo, un grupo naftilo, un grupo antraceno, un grupo fenantrilo, un grupo fluorenilo y un grupo tetrahidronaftilo.

10 El "grupo oxi heterocíclico saturado" de acuerdo con la presente memoria descriptiva es un grupo oxi heterocíclico saturado que tiene heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, y ejemplos específicos de los mismos incluyen un grupo morfolinilo, un grupo 1-pirrolidinilo, un grupo piperidinilo, un grupo piperazinilo, un grupo 4-metil-1-piperazinilo, un grupo tetrahidrofuranilo, un grupo tetrahidropiridinilo, un grupo tetrahidrotiofenilo, un grupo tiazolidinilo y un grupo oxazolidinilo.

15 Al mismo tiempo, la expresión "CA-CB" en la descripción sobre uno o más sustituyentes en la presente memoria descriptiva indica que el sustituyente es uno o más sustituyentes cuyo número de carbonos es de A a B. Por ejemplo, "grupo alquilo C1-C6" indica un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, y "grupo hidrocarburo aromático C6-C14-oxi" indica un grupo oxi al que se ha unido un grupo hidrocarburo aromático que tiene de 6 a 14 átomos de carbono. Asimismo, la expresión "de A miembros a B miembros" indica que el número de átomos que  
20 constituye un anillo (número de miembros de anillo) es de A a B. Por ejemplo, "grupo heterocíclico saturado de 4 miembros a 10 miembros" significa un grupo heterocíclico saturado cuyo número de miembros de anillo es de 4 a 10.

25 En la fórmula general (I), A representa  $-(CH_2)_n-X-$ ,  $-(CH_2)_m-NH-$  o  $-(cicloalquilo C3-C7)-NH-$ .

n representa un número entero de 0 a 2, pero n es más preferiblemente 0. Además, m representa un número entero de 1 a 4, pero m es más preferiblemente 2 o 3, e incluso más preferiblemente 2. Ejemplos del cicloalquilo C3-C7 incluyen ciclopropileno, ciclobutileno, ciclopentileno y ciclohexileno, mientras que ciclohexileno es más preferido.

30 X representa un heterocicloalquilo C3-C10 que contiene nitrógeno que puede tener uno o más sustituyentes; sin embargo, más específicamente, X representa un heterocicloalquilo divalente que tiene de 3 a 10 átomos de carbono, que puede tener uno o más sustituyentes, contiene al menos un átomo de nitrógeno en el anillo, y contiene de 0 a 2 heteroátomos del mismo tipo o diferentes tipos seleccionados de un átomo de oxígeno y un átomo de azufre (heterocicloalquilo C3-C10 que contiene nitrógeno). Ejemplos más específicos de los mismos incluyen  
35 azetidileno, pirrolidinileno, piperidinileno, piperazinileno, morfolinileno, octahidroquinolinileno y octahidroindolileno.

Preferiblemente, X representa un heterocicloalquilo que tiene de 3 a 5 átomos de carbono, que puede tener uno o más sustituyentes y contiene un átomo de nitrógeno en el anillo (heterocicloalquilo C3-C5 que contiene nitrógeno), y X es más preferiblemente azetidileno, pirrolidinileno, o piperidinileno, e incluso más preferiblemente 1,3-azetidileno, 1,3-pirrolidinileno o 1,3-piperidinileno.  
40

Con referencia a los sustituyentes en estos heterocicloalquilenos, los ejemplos incluyen sustituyentes tales como los que se han descrito anteriormente; sin embargo, se prefiere que los heterocicloalquilenos estén no sustituidos.

45 Se prefiere que el átomo de nitrógeno de un grupo heterocicloalquilo C3-C10 que contiene nitrógeno representado por X esté unido al grupo carbonilo de  $-COY$  en la fórmula general (I). Además, se prefiere que el átomo de nitrógeno de un grupo heterocicloalquilo C3-C5 que contiene nitrógeno representado por X esté unido al grupo carbonilo de  $-COY$  en la fórmula general (I).

50 A es más preferiblemente  $-(CH_2)_n-X-$ .

En la fórmula general (I), Y representa  $-C(R_4)=C(R_5)(R_6)$  o  $-C\equiv C-R-7$ .

55 En la fórmula general (I), W y Z representan cada uno independientemente N o CH. Preferiblemente, cuando Z es N, W es N, o cuando Z es CH, W es N o CH.

En la fórmula general (I), con respecto al/a los "sustituyente(s)" para el "grupo amino que puede tener uno o más sustituyentes" representados por  $R_1$ , los ejemplos incluyen sustituyentes tales como los que se han descrito anteriormente; sin embargo, se prefiere que el grupo amino esté sin sustituir.

60 El "grupo amino que puede tener uno o más sustituyentes" representado por  $R_1$  es preferiblemente un grupo amino.

En la fórmula general (I), el "átomo de halógeno" representado por  $R_2$  o  $R_3$  es preferiblemente un átomo de flúor, un átomo de cloro o un átomo de bromo.

65 En la fórmula general (I), el "grupo alquilo C1-C6" para el "grupo alquilo C1-C6 que puede tener uno o más

sustituyentes" representado por  $R_2$  o  $R_3$  es preferiblemente un grupo alquilo C1-C4, y el grupo alquilo C1-C6 es más preferiblemente un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo isopropilo, un grupo n-butilo, un grupo isobutilo, o un grupo terc-butilo, e incluso más preferiblemente un grupo metilo o un grupo etilo.

5 Con respecto al/a los "sustituyente(s)" para el "grupo alquilo C1-C6 que puede tener uno o más sustituyentes" representados por  $R_2$  o  $R_3$ , se prefiere que el grupo alquilo C1-C6 esté no sustituido, o tenga uno o más sustituyentes tales como un átomo de halógeno o un grupo alcoxi C1-C4. Es más preferible que el grupo alquilo C1-C6 esté no sustituido, o tenga uno o más sustituyentes tales como un átomo de flúor o un grupo metoxi. En un caso  
10 en el que el grupo alquilo tiene uno o más sustituyentes, el número de sustituyentes no está particularmente limitado; sin embargo, cuando el sustituyente es un átomo de halógeno, el número de sustituyentes es preferiblemente de 1 a 3, mientras que cuando el uno o más sustituyentes es un grupo alcoxi C1-C4, el número de sustituyentes es preferiblemente 1.

15 El "grupo alquilo C1-C6 que puede tener uno o más sustituyentes" representado por  $R_2$  o  $R_3$  es preferiblemente un grupo alquilo C1-C6, un grupo halógeno-alquilo C1-C6, o un grupo alquilo C1-C6 sustituido con alcoxi C1-C4; más preferiblemente un grupo alquilo C1-C4, un grupo halógeno-alquilo C1-C4, o un grupo alquilo C1-C4 sustituido con alcoxi C1-C4; incluso más preferiblemente un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo isopropilo, un grupo n-butilo, un grupo isobutilo, un grupo terc-butilo, un grupo trifluorometilo, un grupo triclorometilo, un grupo metoxietilo o un grupo etoxietilo; y aún más preferiblemente un grupo metilo, un grupo trifluorometilo o un grupo metoxietilo.  
20

En la fórmula general (I), el "grupo alcoxi C1-C6" para el "grupo alcoxi C1-C6 que puede tener uno o más sustituyentes" representado por  $R_2$  o  $R_3$  es preferiblemente "un grupo alcoxi C1-C4", y el "grupo alcoxi C1-C6" es más preferiblemente un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo isopropoxi, o un grupo n-butoxi, e incluso más preferiblemente un grupo metoxi.  
25

Con respecto al/a los "sustituyente(s)" para el "grupo alcoxi C1-C6 que puede tener uno o más sustituyentes" representado por  $R_2$  o  $R_3$ , los ejemplos incluyen sustituyentes tales como los que se han descrito anteriormente; sin embargo, se prefiere que el grupo alcoxi C1-C6 esté no sustituido.  
30

El "grupo alcoxi C1-C6 que puede tener uno o más sustituyentes" representado por  $R_2$  o  $R_3$  es preferiblemente un grupo alcoxi C1-C6; más preferiblemente un grupo alcoxi C1 a C4; incluso más preferiblemente un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo isopropoxi o un grupo n-butoxi; y aún más preferiblemente un grupo metoxi.

35 En la fórmula general (I), El "grupo cicloalquilo C3-C7" para el "grupo cicloalquilo C3-C7 que puede tener uno o más sustituyentes" representado por  $R_2$  o  $R_3$  es preferiblemente un grupo cicloalquilo C3-C6, y más preferiblemente un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclopentilo, o un grupo ciclohexilo.

40 Con respecto al/a los "sustituyente(s)" para el "grupo cicloalquilo C3-C7 que puede tener uno o más sustituyentes" representados por  $R_2$  o  $R_3$ , los ejemplos incluyen sustituyentes tales como los que se han descrito anteriormente; sin embargo, es preferible que el grupo cicloalquilo C3-C7 esté no sustituido.

45 El "grupo cicloalquilo C3-C7 que puede tener uno o más sustituyentes" representado por  $R_2$  o  $R_3$  es preferiblemente un grupo cicloalquilo C3-C6, y más preferiblemente un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclopentilo, o un grupo ciclohexilo.

50 En la fórmula general (I), el "grupo hidrocarburo aromático C6-C14" para el "grupo hidrocarburo aromático C6-C14 que puede tener uno o más sustituyentes" representado por  $R_2$  o  $R_3$  es preferiblemente un grupo fenilo o un grupo naftilo, y más preferiblemente un grupo fenilo.

55 Con respecto al/a los "sustituyente(s)" para el "grupo hidrocarburo aromático C6-C14 que puede tener uno o más sustituyentes" representados por  $R_2$  o  $R_3$ , es preferible que el grupo hidrocarburo aromático C6-C14 esté no sustituido, o tenga un átomo de halógeno. Es más preferible que el grupo hidrocarburo aromático C6-C14 esté no sustituido, o tenga un átomo de cloro o un átomo de flúor. Cuando el grupo hidrocarburo aromático C6-C14 tiene uno o más sustituyentes, el número de sustituyentes no está particularmente limitado; sin embargo, el número de sustituyentes es preferiblemente de 1 a 3.

60 El "grupo hidrocarburo aromático C6-C14 que puede tener uno o más sustituyentes" representado por  $R_2$  o  $R_3$  es preferiblemente un grupo fenilo o un grupo naftilo, que está no sustituido o puede tener uno o más sustituyentes con un átomo de halógeno, y es más preferiblemente un grupo fenilo, un grupo clorofenilo, un grupo fluorofenilo, un grupo diclorofenilo o un grupo triclorofenilo; incluso más preferiblemente un grupo fenilo o un grupo clorofenilo; y de manera particularmente preferible un grupo fenilo o un grupo 4-clorofenilo.

65 En la fórmula general (I), el "grupo heterocíclico insaturado, monocíclico o policíclico de 4 miembros a 10 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos del mismo tipo o diferentes tipos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre" para el "grupo heterocíclico insaturado, monocíclico o policíclico de 4

miembros a 10 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos del mismo tipo o diferentes tipos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, que puede tener uno o más sustituyentes" representado por  $R_2$  o  $R_3$  es preferiblemente un grupo heterocíclico insaturado monocíclico de 4 miembros a 6 miembros que contiene un átomo de nitrógeno, átomo de oxígeno o átomo de azufre; más preferiblemente un grupo heterocíclico insaturado monocíclico de 4 miembros a 6 miembros que contiene un átomo de azufre; incluso más preferiblemente un grupo tienilo; y aún más preferiblemente un grupo 2-tienilo.

Con respecto al/a los "sustituyente(s) para el "grupo heterocíclico insaturado, monocíclico o policíclico de 4 miembros a 10 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos del mismo tipo o diferentes tipos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, que puede tener uno o más sustituyentes" representado por  $R_2$  o  $R_3$ , los ejemplos incluyen sustituyentes tales como los que se han descrito anteriormente; sin embargo, es preferible que el grupo heterocíclico insaturado esté no sustituido.

El "grupo heterocíclico insaturado, monocíclico o policíclico de 4 miembros a 10 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos del mismo tipo o diferentes tipos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, que puede tener uno o más sustituyentes" representado por  $R_2$  o  $R_3$  es preferiblemente un grupo heterocíclico insaturado monocíclico de 4 miembros a 6 miembros que contiene uno de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno o un átomo de azufre; más preferiblemente un grupo heterocíclico insaturado monocíclico de 4 miembros a 6 miembros que contiene un átomo de azufre; incluso más preferiblemente un grupo tienilo; y aún más preferiblemente un grupo 2-tienilo.

En la fórmula general (I), el "grupo alquilo C1-C6" para el "grupo alquilo C1-C6 que puede tener uno o más sustituyentes" representado por  $R_4$ ,  $R_5$  o  $R_6$  es preferiblemente un grupo alquilo C1-C4; más preferiblemente un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo isopropilo, un grupo n-butilo, un grupo isobutilo o un grupo terc-butilo; e incluso más preferiblemente un grupo metilo.

Con respecto al/a los "sustituyente(s)" para el "grupo alquilo C1-C6 que puede tener uno o más sustituyentes" representados por  $R_4$ ,  $R_5$  o  $R_6$ , es preferible que el grupo alquilo C1-C6 esté no sustituido, o tenga un grupo amino sustituido con dos grupos alquilo C1-C4 (los grupos alquilo C1-C4 pueden también formar un grupo heterocicloalquilo que tiene un anillo de 4 miembros a 8 miembros, junto con el átomo de nitrógeno al que estos grupos alquilo están unidos). Es más preferible que el grupo alquilo C1-C6 esté no sustituido, o tenga un grupo dimetilamino, un grupo metiletilamino, un grupo dietilamino, un grupo metilisopropilamino, un grupo 1-piperidinilo o un grupo 1-pirrolidinilo. Cuando el "grupo alquilo C1-C6 que puede tener uno o más sustituyentes" tiene uno o más sustituyentes, el número de sustituyentes no está particularmente limitado; sin embargo, el número de sustituyentes es preferiblemente 1.

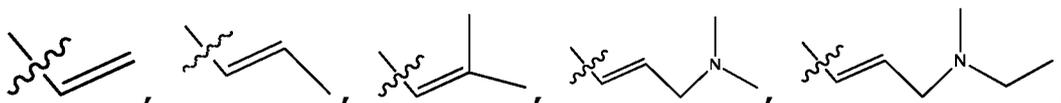
El "grupo alquilo C1-C6 que puede tener uno o más sustituyentes" representados por  $R_4$ ,  $R_5$  o  $R_6$  es preferiblemente un grupo alquilo C1-C4, o un grupo alquilo C1-C4 que está sustituido con un grupo amino sustituido con dos grupos alquilo C1-C4 (los grupos alquilo C1-C4 pueden formar un grupo heterocicloalquilo que tienen un anillo de 4 miembros a 8 miembros, junto con el átomo de nitrógeno al que estos grupos alquilo están unidos). Ejemplos más preferidos de los mismos incluyen un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo isopropilo, un grupo n-butilo, un grupo dimetilaminometilo, un grupo metiletilaminometilo, un grupo dietilaminometilo, un grupo metilisopropilaminometilo, un grupo dimetilaminoetilo, un grupo dietilaminoetilo, un grupo 1-piperidinilmetilo, y un grupo 1-pirrolidinilmetilo.

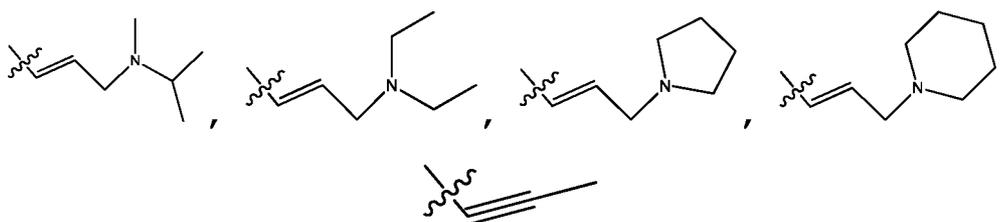
En la fórmula general (I), el "grupo alquilo C1-C6" para el "grupo alquilo C1-C6 que puede tener uno o más sustituyentes" representados por  $R_7$  es preferiblemente un grupo alquilo C1-C4; más preferiblemente un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo isopropilo o un grupo n-butilo; e incluso más preferiblemente un grupo metilo.

Con respecto al/a los "sustituyente(s)" para el "grupo alquilo C1-C6 que puede tener uno o más sustituyentes" representados por  $R_7$ , los ejemplos incluyen sustituyentes tales como los que se han descrito anteriormente; sin embargo, es preferible que el grupo alquilo C1-C6 esté no sustituido.

El "grupo alquilo C1-C6 que puede tener uno o más sustituyentes" representado por  $R_7$  es preferiblemente un grupo alquilo C1-C4; más preferiblemente un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo isopropilo o un grupo n-butilo; e incluso más preferiblemente un grupo metilo.

En la fórmula general (I),  $-C(R_4)=C(R_5)$  ( $R_6$ ) o  $-C\equiv C-R_7$  representado por Y es de manera particularmente preferible uno cualquiera seleccionado de:





5 En cuanto al compuesto de la presente invención representado por la fórmula general (I), se prefiere un compuesto, o una sal del mismo, en el que:

A representa  $-(CH_2)_n-X-$ ;

n representa 0;

10 X representa un heterocicloalquileo C3-C10 que contiene nitrógeno;

Y representa  $-C(R_4)=C(R_5)(R_6)$  o  $-C\equiv C-R_7$ ;

W y Z representan cada uno independientemente N o CH;

R<sub>1</sub> representa un grupo amino;

15 R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub>, que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C1-C6 que puede tener uno o más sustituyentes, un grupo alcoxi C1-C6 que puede tener uno o más sustituyentes, un grupo cicloalquilo C3-C7 que puede tener uno o más sustituyentes, un grupo hidrocarburo aromático C6-C14 que puede tener uno o más sustituyentes, un grupo heterocíclico insaturado, monocíclico o policíclico de 4 miembros a 10 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos del mismo tipo o diferentes tipos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, que puede tener uno o más sustituyentes, o un grupo ciano; y

20 R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub>, que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo C1-C6 que puede tener uno o más sustituyentes.

25 En este caso, en cuanto al compuesto de la presente invención representado por la fórmula general (I), es más preferido un compuesto, o una sal del mismo, en el que:

A representa  $-(CH_2)_n-X-$ ;

n representa 0;

30 X representa un heterocicloalquileo C3-C10 que contiene nitrógeno (en este caso, el átomo de nitrógeno está unido al grupo carbonilo de  $-COY$  en la fórmula general (I));

Y representa  $-C(R_4)=C(R_5)(R_6)$  o  $-C\equiv C-R_7$ ;

W y Z representan cada uno independientemente N o CH;

R<sub>1</sub> representa un grupo amino;

35 R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub>, que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C1-C6 que puede tener uno o más sustituyentes, un grupo alcoxi C1-C6 que puede tener uno o más sustituyentes, un grupo cicloalquilo C3-C7 que puede tener uno o más sustituyentes, un grupo hidrocarburo aromático C6-C14 que puede tener uno o más sustituyentes, un grupo heterocíclico insaturado, monocíclico o policíclico de 4 miembros a 10 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos del mismo tipo o diferentes tipos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, que puede tener uno o más sustituyentes, o un grupo ciano; y

40 R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub>, que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1-C6 que puede tener uno o más sustituyentes.

45 En cuanto al compuesto de la presente invención representado por la fórmula general (I), es más preferido un compuesto, o una sal del mismo, en el que:

A representa  $-(CH_2)_n-X-$ ;

n representa 0;

50 X representa azetidínico, pirrolidinílico o piperidinílico;

Y representa  $-C(R_4)=C(R_5)(R_6)$  o  $-C\equiv C-R_7$ ;

W y Z representan cada uno independientemente N o CH;

R<sub>1</sub> representa un grupo amino;

55 R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub>, que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C1-C6 que puede tener uno o más sustituyentes, un grupo alcoxi C1-C6 que puede tener uno o más sustituyentes, un grupo cicloalquilo C3-C7 que puede tener uno o más sustituyentes, un grupo hidrocarburo aromático C6-C14 que puede tener uno o más sustituyentes, un grupo heterocíclico insaturado, monocíclico o policíclico de 4 miembros a 10 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos del mismo tipo o diferentes tipos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, que puede tener uno o más sustituyentes, o un grupo ciano; y

60 R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub>, que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1-C6 que puede tener uno o más sustituyentes.

En este caso, en cuanto al compuesto de la presente invención representado por la fórmula general (I), es más preferido un compuesto, o una sal del mismo, en el que:

- 5 A representa  $-(CH_2)_n-X-$ ; n representa 0;  
 X representa azetidileno, pirrolidinileno o piperidinileno (en este caso, el átomo de nitrógeno está unido al grupo carbonilo de  $-COY$  en la fórmula general (I));  
 Y representa  $-C(R_4)=C(R_5)(R_6)$  o  $-C\equiv C-R_7$ ;  
 W y Z representan cada uno independientemente N o CH;  
 R<sub>1</sub> representa un grupo amino;  
 10 R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub>, que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C1-C6 que puede tener uno o más sustituyentes, un grupo alcoxi C1-C6 que puede tener uno o más sustituyentes, un grupo cicloalquilo C3-C7 que puede tener uno o más sustituyentes, un grupo hidrocarburo aromático C6-C14 que puede tener uno o más sustituyentes, un grupo heterocíclico insaturado, monocíclico o policíclico de 4 miembros a 10 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos del mismo tipo o  
 15 diferentes tipos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, que puede tener uno o más sustituyentes, o un grupo ciano; y  
 R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub>, que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1-C6 que puede tener uno o más sustituyentes.

- 20 En cuanto al compuesto de la presente invención representado por la fórmula general (I), es más preferido un compuesto, o una sal del mismo, en el que:

- A representa  $-(CH_2)_n-X-$ ;  
 n representa 0;  
 25 X representa azetidileno, pirrolidinileno o piperidinileno;  
 Y representa  $-C(R_4)=C(R_5)(R_6)$  o  $-C\equiv C-R_7$ ;  
 W y Z representan cada uno independientemente N o CH;  
 R<sub>1</sub> representa un grupo amino;  
 uno cualquiera de R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1-C6, mientras que el otro  
 30 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C1-C6, un grupo halógeno-alquilo C1-C6, un grupo alquilo C1-C6 sustituido con alcoxi C1-C4, un grupo alcoxi C1-C6, un grupo fenilo que puede tener uno o más sustituyentes con un átomo de halógeno, un grupo heterocíclico insaturado monocíclico de 4 miembros a 6 miembros que contiene un átomo de azufre, o un grupo ciano; y cuando Y representa  $-C(R_4)=C(R_5)(R_6)$ ,  
 35 R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub>, que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C1-C6, o un grupo alquilo C1-C6 que está sustituido con un grupo amino sustituido con dos grupos alquilo C1-C6 (los grupos alquilo C1-C6 pueden formar un grupo heterocicloalquilo que tiene un anillo de 4 miembros a 8 miembros, junto con el átomo de nitrógeno al que estos grupos alquilo están unidos);  
 cuando Y representa  $-C\equiv C-R_7$ ,  
 40 R<sub>7</sub> representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1-C6.

En este caso, en cuanto al compuesto de la presente invención representado por la fórmula general (I), es más preferido un compuesto, o una sal del mismo, en el que:

- 45 A representa  $-(CH_2)_n-X-$ ;  
 n representa 0;  
 X representa azetidileno, pirrolidinileno o piperidinileno (en este caso, el átomo de nitrógeno está unido al grupo carbonilo de  $-COY$  en la fórmula general (I));  
 Y representa  $-C(R_4)=C(R_5)(R_6)$  o  $-C\equiv C-R_7$ ;  
 50 W y Z representan cada uno independientemente N o CH;  
 R<sub>1</sub> representa un grupo amino;  
 uno cualquiera de R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1-C6, mientras que el otro  
 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C1-C6, un grupo halógeno-alquilo  
 C1-C6, un grupo alquilo C1-C6 sustituido con alcoxi C1-C4, un grupo alcoxi C1-C6, un grupo fenilo que puede  
 55 tener uno o más sustituyentes con un átomo de halógeno, un grupo heterocíclico insaturado monocíclico de 4 miembros a 6 miembros que contiene un átomo de azufre, o un grupo ciano; y cuando Y representa  $-C(R_4)=C(R_5)(R_6)$ ,  
 R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub>, que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C1-C6, o un grupo alquilo C1-C6 que está sustituido con un grupo amino sustituido con dos grupos alquilo C1-C6  
 60 (los grupos alquilo C1-C6 pueden formar un grupo heterocicloalquilo que tiene un anillo de 4 miembros a 8 miembros, junto con el átomo de nitrógeno al que estos grupos alquilo están unidos);  
 cuando Y representa  $-C\equiv C-R_7$ ,  
 R<sub>7</sub> representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1-C6.

- 65 En cuanto al compuesto de la presente invención representado por la fórmula general (I), es más preferido un compuesto, o una sal del mismo, en el que:

A representa  $-(CH_2)_n-X-$ ;

n representa 0;

X representa 1,3-azetidínico, 1,3-pirrolidiníco o 1,3-piperidiníco;

Y representa  $-C(R_4)=C(R_5)(R_6)$  o  $-C\equiv C-R_7$ ;

5 cuando Z representa N, W representa N, mientras que cuando Z representa CH, W representa N o CH;

R<sub>1</sub> representa un grupo amino;

uno cualquiera de R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1-C4, mientras que el otro representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C1-C4, un grupo halógeno-alquilo C1-C4, un grupo alquilo C1-C4 sustituido con alcoxi C1-C4, un grupo alcoxi C1-C4, un grupo fenilo que puede tener uno o más sustituyentes con un átomo de halógeno, un grupo heterocíclico insaturado monocíclico de 4 miembros a 6 miembros que contiene un átomo de azufre, o un grupo ciano; y

10

cuando Y representa  $-C(R_4)=C(R_5)(R_6)$ ,

R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub>, que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C1-C6, o un grupo alquilo C1-C6 que está sustituido con un grupo amino sustituido con dos grupos alquilo C1-C6 (los grupos alquilo C1-C6 pueden formar un grupo heterocicloalquilo que tiene un anillo de 4 miembros a 8 miembros, junto con el átomo de nitrógeno al que estos grupos alquilo están unidos);

15

cuando Y representa  $-C\equiv C-R_7$ ,

R<sub>7</sub> representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1-C4.

20

En este caso, en cuanto al compuesto de la presente invención representado por la fórmula general (I), es más preferido un compuesto, o una sal del mismo, en el que:

A representa  $-(CH_2)_n-X-$ ;

n representa 0;

25

X representa 1,3-azetidínico, 1,3-pirrolidiníco o 1,3-piperidiníco (en este caso, el átomo de nitrógeno está unido al grupo carbonilo de  $-COY$  en la fórmula general (I));

Y representa  $-C(R_4)=C(R_5)(R_6)$  o  $-C\equiv C-R_7$ ;

cuando Z representa N, W representa N, mientras que cuando Z representa CH, W representa N o CH;

R<sub>1</sub> representa un grupo amino;

30

uno cualquiera de R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1-C4, mientras que el otro representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C1-C4, un grupo halógeno-alquilo C1-C4, un grupo alquilo C1-C4 sustituido con alcoxi C1-C4, un grupo alcoxi C1-C4, un grupo fenilo que puede tener uno o más sustituyentes con un átomo de halógeno, un grupo heterocíclico insaturado monocíclico de 4 miembros a 6 miembros que contiene un átomo de azufre, o un grupo ciano; y

35

cuando Y representa  $-C(R_4)=C(R_5)(R_6)$ ,

R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub>, que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C1-C6, o un grupo alquilo C1-C6 que está sustituido con un grupo amino sustituido con dos grupos alquilo C1-C6 (los grupos alquilo C1-C6 pueden formar un grupo heterocicloalquilo que tiene un anillo de 4 miembros a 8 miembros, junto con el átomo de nitrógeno al que estos grupos alquilo están unidos);

40

cuando Y representa  $-C\equiv C-R_7$ ,

R<sub>7</sub> representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1-C4.

En cuanto al compuesto de la presente invención representado por la fórmula general (I), es más preferido un compuesto, o una sal del mismo, en el que:

45

A representa  $-(CH_2)_n-X-$ ;

n representa 0;

X representa 1,3-azetidínico, 1,3-pirrolidiníco o 1,3-piperidiníco;

Y representa  $-C(R_4)=C(R_5)(R_6)$  o  $-C\equiv C-R_7$ ;

50

cuando Z representa N, W representa N, mientras que cuando Z representa CH, W representa N o CH;

R<sub>1</sub> representa un grupo amino;

uno cualquiera de R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, mientras que el otro representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo metilo, un grupo trifluorometilo, un grupo metoxietilo, un grupo metoxi, un grupo fenilo, un grupo 4-clorofenilo, un grupo 2-tienilo o un grupo ciano; y

55

cuando Y representa  $-C(R_4)=C(R_5)(R_6)$ ,

R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub>, que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo dimetilaminometilo, un grupo metiletilaminometilo, un grupo dietilaminometilo, un grupo metilisopropilaminometilo, un grupo 1-piperidinimetilo o un grupo 1-pirrolidinimetilo;

60

cuando Y representa  $-C\equiv C-R_7$ ,

R<sub>7</sub> representa un grupo metilo.

En este caso, en cuanto al compuesto de la presente invención representado por la fórmula general (I), es más preferido un compuesto, o una sal del mismo, en el que:

65

A representa  $-(CH_2)_n-X-$ ;

n representa 0;

X representa 1,3-azetidínileno, 1,3-pirrolidinileno o 1,3-piperidinileno (en este caso, el átomo de nitrógeno está unido al grupo carbonilo de -COY en la fórmula general (I));

Y representa  $-C(R_4)=C(R_5)(R_6)$  o  $-C\equiv C-R_7$ ;

cuando Z representa N, W representa N, mientras que cuando Z representa CH, W representa N o CH;

5  $R_1$  representa un grupo amino;

uno cualquiera de  $R_2$  y  $R_3$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, mientras que el otro representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo metilo, un grupo trifluorometilo, un grupo metoxietilo, un grupo metoxi, un grupo fenilo, un grupo 4-clorofenilo, un grupo 2-tienilo o un grupo ciano; y

cuando Y representa  $-C(R_4)=C(R_5)(R_6)$ ,

10  $R_4$ ,  $R_5$  y  $R_6$ , que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo dimetilaminometilo, un grupo metiletilaminometilo, un grupo dietilaminometilo, un grupo metilisopropilaminometilo, un grupo 1-piperidinilmetilo o un grupo 1-pirrolidinilmetilo;

cuando Y representa  $-C\equiv C-R_7$ ,

$R_7$  representa un grupo metilo.

15 En cuanto al compuesto de la presente invención representado por la fórmula general (I), es más preferido un compuesto, o una sal del mismo, en el que:

A representa  $-(CH_2)_n-X$ ;

20 n representa 0;

$R_1$  representa un grupo amino;

uno cualquiera de  $R_2$  y  $R_3$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, mientras que el otro representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo trifluorometilo, un grupo metoxietilo, un grupo fenilo, un grupo 2-tienilo o un grupo ciano;

25 (1) cuando Z representa N, y W representa N,  
X representa 1,3-piperidinileno, y

Y representa un grupo vinilo;

30 (2) cuando Z representa CH, y W representa N,  
X representa 1,3-pirrolidinileno o 1,3-piperidinileno,  
Y representa  $-C(R_4)=C(R_5)(R_6)$  o  $-C\equiv C-(R_7)$ , y

cuando Y representa  $-C(R_4)=C(R_5)(R_6)$ ,

35  $R_4$ ,  $R_5$  y  $R_6$ , que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo dimetilaminometilo, un grupo metiletilaminometilo, un grupo dietilaminometilo, un grupo metilisopropilaminometilo, un grupo 1-piperidinilmetilo o un grupo 1-pirrolidinilmetilo,

cuando Y representa  $-C\equiv C-(R_7)$ ,

$R_7$  representa un grupo metilo; y

(3) cuando Z representa CH, y W representa CH,

40 X representa 1,3-azetidínileno o 1,3-pirrolidinileno,

Y representa  $-C(R_4)=C(R_5)(R_6)$ , y

$R_4$ ,  $R_5$  y  $R_6$ , que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno un átomo de hidrógeno, un grupo dimetilaminometilo, un grupo metiletilaminometilo, un grupo dietilaminometilo, un grupo metilisopropilaminometilo, un grupo 1-piperidinilmetilo o un grupo 1-pirrolidinilmetilo.

45 En este caso, en cuanto al compuesto de la presente invención representado por la fórmula general (I), es más preferido un compuesto, o una sal del mismo, en el que:

A representa  $-(CH_2)_n-X$ ;

50 n representa 0;

$R_1$  representa un grupo amino;

uno cualquiera de  $R_2$  y  $R_3$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, mientras que el otro representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo trifluorometilo, un grupo metoxietilo, un grupo fenilo, un grupo 2-tienilo o un grupo ciano;

55 (1) cuando Z representa N, y W representa N,  
X representa 1,3-piperidinileno (en este caso, el átomo de nitrógeno está unido al grupo carbonilo de -COY en la fórmula general (I)), y

Y representa un grupo vinilo;

60 (2) cuando Z representa CH, y W representa N,  
X representa 1,3-pirrolidinileno o 1,3-piperidinileno (en este caso, el átomo de nitrógeno está unido al grupo carbonilo de -COY en la fórmula general (I)),  
Y representa  $-C(R_4)=C(R_5)(R_6)$  o  $-C\equiv C-(R_7)$ , y

cuando Y representa  $-C(R_4)=C(R_5)(R_6)$ ,

65  $R_4$ ,  $R_5$  y  $R_6$ , que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo dimetilaminometilo, un grupo metiletilaminometilo, un grupo dietilaminometilo, un grupo

metilisopropilaminometilo, un grupo 1-piperidinilmetilo o un grupo 1-pirrolidinilmetilo, e cuando Y representa  $-C\equiv C-(R_7)$ ,  $R_7$  representa un grupo metilo; y  
 (3) cuando Z representa CH, y W representa CH,

5 X representa 1,3-azetidínileno o 1,3-pirrolidinileno (en este caso, el átomo de nitrógeno está unido al grupo carbonilo de  $-COY$  en la fórmula general (I)),  
 Y representa  $-C(R_4)=C(R_5)(R_6)$ , y  
 10  $R_4$ ,  $R_5$  y  $R_6$ , que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno un átomo de hidrógeno, un grupo dimetilaminometilo, un grupo metiletilaminometilo, un grupo dietilaminometilo, un grupo metilisopropilaminometilo, un grupo 1-piperidinilmetilo o un grupo 1-pirrolidinilmetilo.

En cuanto al compuesto de la presente invención representado por la fórmula general (I), es más preferido un compuesto, o una sal del mismo, en el que:

15 A representa  $-(CH_2)_n-X-$ ;  
 n representa 0;  
 X representa 1,3-piperidinileno;  
 Y representa un grupo vinilo;  
 20 Z representa CH;  
 W representa N;  
 $R_1$  representa un grupo amino; y  
 uno cualquiera de  $R_2$  y  $R_3$  representa un átomo de hidrógeno, mientras que el otro representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, o un grupo ciano.

25 En este caso, en cuanto al compuesto de la presente invención representado por la fórmula general (I), es más preferido un compuesto, o una sal del mismo, en el que:

30 A representa  $-(CH_2)_n-X-$ ;  
 n representa 0;  
 X representa 1,3-piperidinileno (en este caso, el átomo de nitrógeno está unido al grupo carbonilo de  $-COY$  en la fórmula general (I));  
 Y representa un grupo vinilo;  
 35 Z representa CH;  
 W representa N;  
 $R_1$  representa un grupo amino; y  
 uno cualquiera de  $R_2$  y  $R_3$  representa un átomo de hidrógeno, mientras que el otro representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, o un grupo ciano.

40 En cuanto al compuesto de la presente invención representado por la fórmula general (I), es más preferido un compuesto, o una sal del mismo, en el que:

A representa  $-(CH_2)_n-X-$ ;  
 n representa 0;  
 45 X representa 1,3-piperidinileno;  
 Y representa un grupo vinilo;  
 Z representa CH;  
 W representa N;  
 $R_1$  representa un grupo amino; y  
 50 uno cualquiera de  $R_2$  y  $R_3$  representa un átomo de hidrógeno, mientras que el otro representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno.

En este caso, en cuanto al compuesto de la presente invención representado por la fórmula general (I), es más preferido un compuesto, o una sal del mismo, en el que:

55 A representa  $-(CH_2)_n-X-$ ;  
 n representa 0;  
 X representa 1,3-piperidinileno (en este caso, el átomo de nitrógeno está unido al grupo carbonilo de  $-COY$  en la fórmula general (I));  
 60 Y representa un grupo vinilo;  
 Z representa CH;  
 W representa N;  
 $R_1$  representa un grupo amino; y  
 uno cualquiera de  $R_2$  y  $R_3$  representa un átomo de hidrógeno, mientras que el otro representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno.  
 65

Ejemplos específicos del compuesto de la presente invención incluyen aquellos compuestos producidos en los Ejemplos que se describen a continuación; sin embargo, el compuesto no pretende limitarse a los mismos.

Ejemplos adecuados del compuesto de la presente invención incluyen los siguientes compuestos:

- 5 (1) (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-N-(5-clorobenzo[d]oxazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida (compuesto de ejemplo 1)
- (2) (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-N-(5-bromobenzo[d]oxazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida (compuesto de ejemplo 2)
- 10 (3) (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-N-(5-(tiofen-2-il)benzo[d]oxazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida (compuesto de ejemplo 3)
- (4) (R)-4-amino-N-(5-clorobenzo[d]oxazol-2-il)-1-(1-metacriloilpiperidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida (compuesto de ejemplo 4)
- 15 (5) (R,E)-4-amino-N-(5-clorobenzo[d]oxazol-2-il)-1-(1-(but-2-enoil)piperidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida (compuesto de ejemplo 5)
- (6) (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-N-(5-cianobenzo[d]oxazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida (compuesto de ejemplo 6)
- (7) (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-N-(5-metoxibenzo[d]oxazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida (compuesto de ejemplo 7)
- 20 (8) (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-N-(5-(2-metoxietil)benzo[d]oxazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida (compuesto de ejemplo 8)
- (9) (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-N-(oxazolo[4,5-b]piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida (compuesto de ejemplo 9)
- 25 (10) (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-N-(4-metilbenzo[d]oxazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida (compuesto de ejemplo 10)
- (11) (R)-4-amino-N-(5-fluorobenzo[d]oxazol-2-il)-1-(1-metacriloilpiperidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida (compuesto de ejemplo 11)
- (12) (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-N-(5-fluorobenzo[d]oxazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida (compuesto de ejemplo 12)
- 30 (13) (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-N-(benzo[d]oxazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida (compuesto de ejemplo 13)
- (14) (R,E)-4-amino-N-(benzo[d]oxazol-2-il)-1-(1-(but-2-enoil)piperidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida (compuesto de ejemplo 14)
- 35 (15) (R,E)-4-amino-N-(5-clorobenzo[d]oxazol-2-il)-1-(1-(4-(dimetilamino)but-2-enoil)piperidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida (compuesto de ejemplo 15).
- (16) (R,E)-4-amino-N-(5-clorobenzo[d]oxazol-2-il)-1-(1-(4-(etil(metil)amino)but-2-enoil)piperidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida (compuesto de ejemplo 16)
- (17) (R,E)-4-amino-N-(5-clorobenzo[d]oxazol-2-il)-1-(1-(4-(dietilamino)but-2-enoil)piperidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida (compuesto de ejemplo 17)
- 40 (18) (R,E)-4-amino-N-(5-clorobenzo[d]oxazol-2-il)-1-(1-(4-(isopropil(metil)amino)but-2-enoil)piperidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida (compuesto de ejemplo 18)
- (19) (R,E)-4-amino-N-(5-clorobenzo[d]oxazol-2-il)-1-(1-(4-(pirrolidin-1-il)but-2-enoil)piperidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida (compuesto de ejemplo 19)
- 45 (20) (R,E)-4-amino-N-(5-clorobenzo[d]oxazol-2-il)-1-(1-(4-(piperidin-1-il)but-2-enoil)piperidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida (compuesto de ejemplo 20)
- (21) (R,E)-4-amino-N-(5-(tiofen-2-il)benzo[d]oxazol-2-il)-1-(1-(4-(dimetilamino)but-2-enoil)piperidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida (compuesto de ejemplo 21)
- 50 (22) (R)-4-amino-N-(benzo[d]oxazol-2-il)-1-(1-[but-2-inoil)piperidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida (compuesto de ejemplo 22)
- (23) (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-N-(5,6-dimetilbenzo[d]oxazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida (compuesto de ejemplo 23)
- 55 (24) (R)-1-(1-acriloilpirrolidin-3-il)-4-amino-N-(5-clorobenzo[d]oxazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida (compuesto de ejemplo 24)
- (25) (R,E)-4-amino-N-(5-clorobenzo[d]oxazol-2-il)-1-(1-(but-2-enoil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida (compuesto de ejemplo 25)
- 60 (26) (R,E)-4-amino-N-(5-clorobenzo[d]oxazol-2-il)-1-(1-(3-metilbut-2-enoil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida (compuesto de ejemplo 26)
- (27) (R)-1-(1-acriloilpirrolidin-3-il)-4-amino-N-(benzo[d]oxazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida (compuesto de ejemplo 27)
- 65 (28) (R)-1-(1-acriloilpirrolidin-3-il)-4-amino-N-(5-(tiofen-2-il)benzo[d]oxazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida (compuesto de ejemplo 28)
- (29) (R)-1-(1-acriloilpirrolidin-3-il)-4-amino-N-(5-metilbenzo[d]oxazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida (compuesto de ejemplo 29)
- (30) (R)-1-(1-acriloilpirrolidin-3-il)-4-amino-N-(5-fluorobenzo[d]oxazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida (compuesto de ejemplo 30)
- (31) (R)-1-(1-acriloilpirrolidin-3-il)-4-amino-N-(5-(4-clorofenil)benzo[d]oxazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-

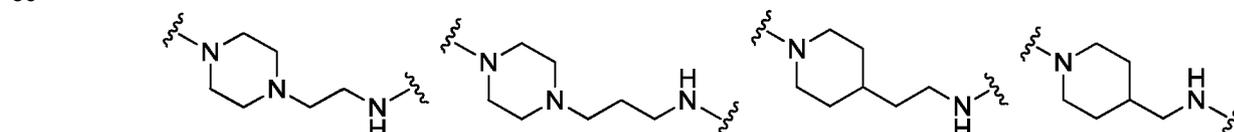
- carboxamida (compuesto de ejemplo 31)
- (32) (R,E)-4-amino-N-(5-clorobenzo[d]oxazol-2-il)-1-(1-(4-(dimetilamino)but-2-enoil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida (compuesto de ejemplo 32)
- (33) (R,E)-4-amino-N-(5-clorobenzo[d]oxazol-2-il)-1-(1-(4-(etil(metil)amino)but-2-enoil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida (compuesto de ejemplo 33)
- (34) (R,E)-4-amino-N-(5-clorobenzo[d]oxazol-2-il)-1-(1-(4-(dietilamino)but-2-enoil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida (compuesto de ejemplo 34)
- (35) (R,E)-4-amino-N-(5-clorobenzo[d]oxazol-2-il)-1-(1-(4-(isopropil(metil)amino)but-2-enoil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida (compuesto de ejemplo 35)
- (36) (R,E)-4-amino-N-(5-clorobenzo[d]oxazol-2-il)-1-(1-(4-(pirrolidin-1-il)but-2-enoil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida (compuesto de ejemplo 36)
- (37) (R,E)-4-amino-N-(5-clorobenzo[d]oxazol-2-il)-1-(1-(4-(piperidin-1-il)but-2-enoil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida (compuesto de ejemplo 37)
- (38) (R)-1-(1-acriloilpirrolidin-3-il)-4-amino-N-(5-metoxibenzo[d]oxazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida (compuesto de ejemplo 38)
- (39) (R)-1-(1-acriloilpirrolidin-3-il)-4-amino-N-(5-cianobenzo[d]oxazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida (compuesto de ejemplo 39)
- (40) (R)-1-(1-acriloilpirrolidin-3-il)-4-amino-N-(5-(2-metoxietil)benzo[d]oxazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida (compuesto de ejemplo 40)
- (41) (R)-1-(1-acriloilpirrolidin-3-il)-4-amino-N-(5-fenilbenzo[d]oxazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida (compuesto de ejemplo 41)
- (42) (R,E)-4-amino-N-(5-fenilbenzo[d]oxazol-2-il)-1-(1-(4-(dimetilamino)but-2-enoil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida (compuesto de ejemplo 42)
- (43) (R)-1-(1-acriloilpirrolidin-3-il)-4-amino-N-(5-(trifluorometil)benzo[d]oxazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida (compuesto de ejemplo 43)
- (44) (R,E)-4-amino-N-(5-(trifluorometil)benzo[d]oxazol-2-il)-1-(1-(4-(dimetilamino)but-2-enoil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida (compuesto de ejemplo 44)
- (45) 1-(1-acriloilazetidín-3-il)-4-amino-N-(5-clorobenzo[d]oxazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida (compuesto de ejemplo 45)
- (46) 7-(1-acriloilazetidín-3-il)-4-amino-N-(5-clorobenzo[d]oxazol-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carboxamida (compuesto de ejemplo 46)
- (47) (E)-4-amino-N-(5-clorobenzo[d]oxazol-2-il)-7-(1-(4-(dimetilamino)but-2-enoil)azetidín-3-il) 7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carboxamida (compuesto de ejemplo 47)
- (48) (R)-7-(1-acriloilpirrolidin-3-il)-4-amino-N-(5-clorobenzo[d]oxazol-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carboxamida (compuesto de ejemplo 48)
- (49) (R,E)-4-amino-N-(5-clorobenzo[d]oxazol-2-il)-7-(1-(4-(dimetilamino)but-2-enoil)pirrolidin-3-il) 7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carboxamida (compuesto de ejemplo 49)
- (50) (R,E)-4-amino-N-(5-clorobenzo[d]oxazol-2-il)-7-(1-(4-(etil(metil)amino)but-2-enoil)pirrolidin-3-il) 7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carboxamida (compuesto de ejemplo 50)
- (51) (R,E)-4-amino-N-(5-clorobenzo[d]oxazol-2-il)-7-(1-(4-(dietilamino)but-2-enoil)pirrolidin-3-il) 7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carboxamida (compuesto de ejemplo 51)
- (52) (R,E)-4-amino-N-(5-clorobenzo[d]oxazol-2-il)-7-(1-(4-(isopropil(metil)amino)but-2-enoil)pirrolidin-3-il) 7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carboxamida (compuesto de ejemplo 52)
- (53) (R,E)-4-amino-N-(5-clorobenzo[d]oxazol-2-il)-7-(1-(4-(pirrolidin-1-il)but-2-enoil)pirrolidin-3-il) 7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carboxamida (compuesto de ejemplo 53)
- (54) (R,E)-4-amino-N-(5-clorobenzo[d]oxazol-2-il)-7-(1-(4-(piperidin-1-il)but-2-enoil)pirrolidin-3-il) 7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carboxamida (compuesto de ejemplo 54)
- (55) (R)-7-(1-acriloilpirrolidin-3-il)-4-amino-N-(5-fenilbenzo[d]oxazol-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carboxamida (compuesto de ejemplo 55)
- (56) (R,E)-4-amino-N-(5-fenilbenzo[d]oxazol-2-il)-7-(1-(4-(dimetilamino)but-2-enoil)pirrolidin-3-il) 7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carboxamida (compuesto de ejemplo 56)
- (57) (R,E)-4-amino-N-(5-fenilbenzo[d]oxazol-2-il)-7-(1-(4-(etil(metil)amino)but-2-enoil)pirrolidin-3-il) 7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carboxamida (compuesto de ejemplo 57)
- (58) (R,E)-4-amino-N-(5-fenilbenzo[d]oxazol-2-il)-7-(1-(4-(dietilamino)but-2-enoil)pirrolidin-3-il) 7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carboxamida (compuesto de ejemplo 58)
- (59) (R,E)-4-amino-N-(5-fenilbenzo[d]oxazol-2-il)-7-(1-(4-(isopropil(metil)amino)but-2-enoil)pirrolidin-3-il) 7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carboxamida (compuesto de ejemplo 59)
- (60) (R,E)-4-amino-N-(5-fenilbenzo[d]oxazol-2-il)-7-(1-(4-(pirrolidin-1-il)but-2-enoil)pirrolidin-3-il) 7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carboxamida (compuesto de ejemplo 60)
- (61) (R,E)-4-amino-N-(5-fenilbenzo[d]oxazol-2-il)-7-(1-(4-(piperidin-1-il)but-2-enoil)pirrolidin-3-il) 7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carboxamida (compuesto de ejemplo 61)
- (64) (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-N-(7-clorobenzo[d]oxazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida (compuesto de ejemplo 64)
- (65) (S)-1-(1-acriloilpirrolidin-3-il)-4-amino-N-(benzo[d]oxazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida (compuesto de ejemplo 65)
- (66) 1-((1-acriloilpirrolidin-3-il)metil)-4-amino-N-(benzo[d]oxazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida

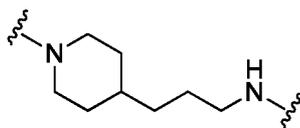
- (compuesto de ejemplo 66)  
 (67) 1-((1-acriloilpiperidin-3-il)metil)-4-amino-N-(benzo[d]oxazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida (compuesto de ejemplo 67)  
 5 (68) 1-((1-acriloilpiperidin-4-il)metil)-4-amino-N-(benzo[d]oxazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida (compuesto de ejemplo 68)  
 (69) 1-(1-acriloilpiperidin-4-il)-4-amino-N-(benzo[d]oxazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida (compuesto de ejemplo 69)  
 (70) 1-((1-acriloilazetidín-3-il)metil)-4-amino-N-(benzo[d]oxazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida (compuesto de ejemplo 70)  
 10 (71) 1-((1S,4S)-4-acrilamidociclohexil)-4-amino-N-(benzo[d]oxazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida (compuesto de ejemplo 71)  
 (72) 1-((1R,4R)-4-acrilamidociclohexil)-4-amino-N-(benzo[d]oxazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida (compuesto de ejemplo 72)  
 (73) (S,E)-4-amino-N-(benzo[d]oxazol-2-il)-1-(1-(4-(dimetilamino)but-2-enoil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida (compuesto de ejemplo 73)  
 15 (74) 1-(1-acriloilazetidín-3-il)-4-amino-N-(benzo[d]oxazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida (compuesto de ejemplo 74)  
 (75) 1-((1-acriloilazetidín-3-il)metil)-4-amino-N-(5-fluorobenzo[d]oxazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida (compuesto de ejemplo 75)  
 20 (76) 1-((1-acriloilazetidín-3-il)metil)-4-amino-N-(5-clorobenzo[d]oxazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida (compuesto de ejemplo 76)  
 (77) 1-((1-acriloilpiperidin-4-il)metil)-4-amino-N-(5-fluorobenzo[d]oxazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida (compuesto de ejemplo 77)  
 (78) 1-((1S,4S)-4-acrilamidociclohexil)-4-amino-N-(5-clorobenzo[d]oxazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida (compuesto de ejemplo 78)  
 25 (79) 1-(1-acriloilazetidín-3-il)-4-amino-N-(5-fluorobenzo[d]oxazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida (compuesto de ejemplo 79)  
 (80) 1-((1-acriloilpiperidin-4-il)metil)-4-amino-N-(5-clorobenzo[d]oxazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida (compuesto de ejemplo 80)  
 30 (81) 1-((1S,4S)-4-acrilamidociclohexil)-4-amino-N-(5-fluorobenzo[d]oxazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida (compuesto de ejemplo 81)  
 (82) 1-(1-acriloilpirrolidin-3-il)-4-amino-N-(benzo[d]oxazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida (compuesto de ejemplo 82)  
 (83) 1-(1-acriloilpirrolidin-3-il)-4-amino-N-(5-fluorobenzo[d]oxazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida (compuesto de ejemplo 83)  
 35 (84) 1-(1-acriloilpirrolidin-3-il)-4-amino-N-(5-clorobenzo[d]oxazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida (compuesto de ejemplo 84)  
 (85) 1-(3-acrilamidopropil)-4-amino-N-(benzo[d]oxazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida (compuesto de ejemplo 85)  
 40 (86) 1-(2-acrilamidoetil)-4-amino-N-(benzo[d]oxazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida (compuesto de ejemplo 86).

El compuesto de sonda de acuerdo con la presente invención incluye una etiqueta detectable o marcador de afinidad que pueden combinarse con el compuesto de la presente invención, y un ligador. El ligador une el compuesto de la presente invención al marcador a la etiqueta.

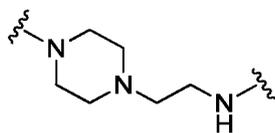
No hay limitaciones particulares en cuanto a la etiqueta detectable o el marcador de afinidad siempre que la etiqueta o el marcador de afinidad pueda detectar la unión de la sonda de acuerdo con la presente invención con BTK; sin embargo, se desea una etiqueta o marcador de afinidad que contiene un grupo funcional que puede unirse a la unidad de ligador a través de, por ejemplo, alquilación o amidación. Preferiblemente, por ejemplo, BODIPY (marca comercial registrada) FL, BODIPY (marca comercial registrada) R6G, BODIPY (marca comercial registrada) TMR, BODIPY (marca comercial registrada) 581/591, y BODIPY (marca comercial registrada) TR, se emplean como luminóforos y, por ejemplo, se emplea biotina como grupo de unión. Más preferentemente, se emplean BODIPY (marca comercial registrada) FL y biotina.

El ligador no está particularmente limitado siempre que el ligador sea una parte que une la etiqueta o el marcador con el compuesto de la presente invención. Sin embargo, es deseable que el ligador tenga una longitud apropiada, propiedades que no afectan significativamente al compuesto de la presente invención, y un grupo funcional que puede extender la etiqueta o el marcador. Ejemplos preferidos del ligador incluyen:





y un ejemplo más preferido es:



5

Ejemplos preferidos de la sonda de acuerdo con la presente invención incluyen 4-amino-N-(benzo[d]oxazol-2-il)-1-((R)-1-((E)-4-(4-(2-(5-((3aS,4S,6aR)-2-oxohexahidro-1H-tieno[3,4-d]imidazol-4-il)pentanamido)etil)piperazin-1-il)but-2-enoil)piperidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida, y (R,E)-7-(3-((2-(4-(4-(3-(4-amino-3-(benzo[d]oxazol-2-ilcarbamoil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-il)-4-oxobut-2-en-1-il)piperazin-1-il)etil)amino)-3-oxopropil)5,5-difluoro-1,3-dimetil-5H-dipirrolo[1,2-c:2',1'-f][1,3,2]diazaborinin-4-ilo-5-uido.

10

El estado de unión del compuesto de la presente invención y BTK puede detectarse o analizarse cuantitativamente tratando conjuntamente la sonda de acuerdo con la presente invención con, por ejemplo, una muestra en la sangre o en el bazo, o mediante tratamiento conjunto de la sonda con un extracto celular derivado de, por ejemplo, la sangre o el bazo. Para la detección o el análisis cuantitativo, por ejemplo, pueden usarse técnicas bioquímicas (por ejemplo, luminiscencia y fluorescencia).

15

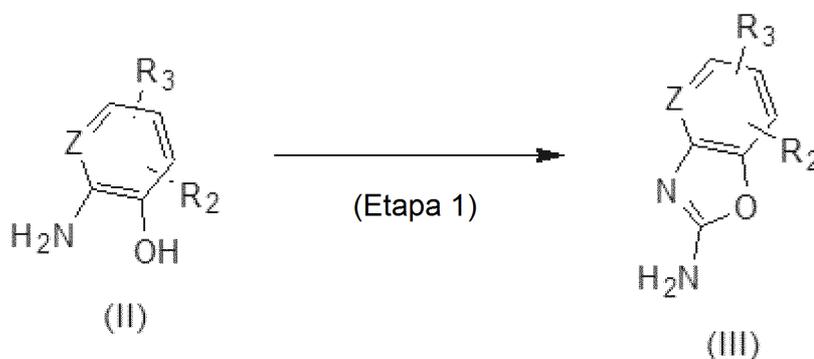
A continuación, se explica un método para producir el compuesto relacionado con la presente invención.

20

El compuesto (I) de la presente invención puede producirse mediante, por ejemplo, el método de producción que se describe a continuación o mediante el método divulgado en los Ejemplos. Sin embargo, el método para producir el compuesto (I) de la presente invención no pretende limitarse a estos ejemplos de reacción.

25

Método de producción 1



30

en la que Z, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> respectivamente tienen los mismos significados que se han definido anteriormente.

(Etapa 1) La presente etapa es un proceso para sintetizar un compuesto de benzoxazol representado mediante la fórmula general (III) a partir de un aminofenol representado por la fórmula general (II).

35

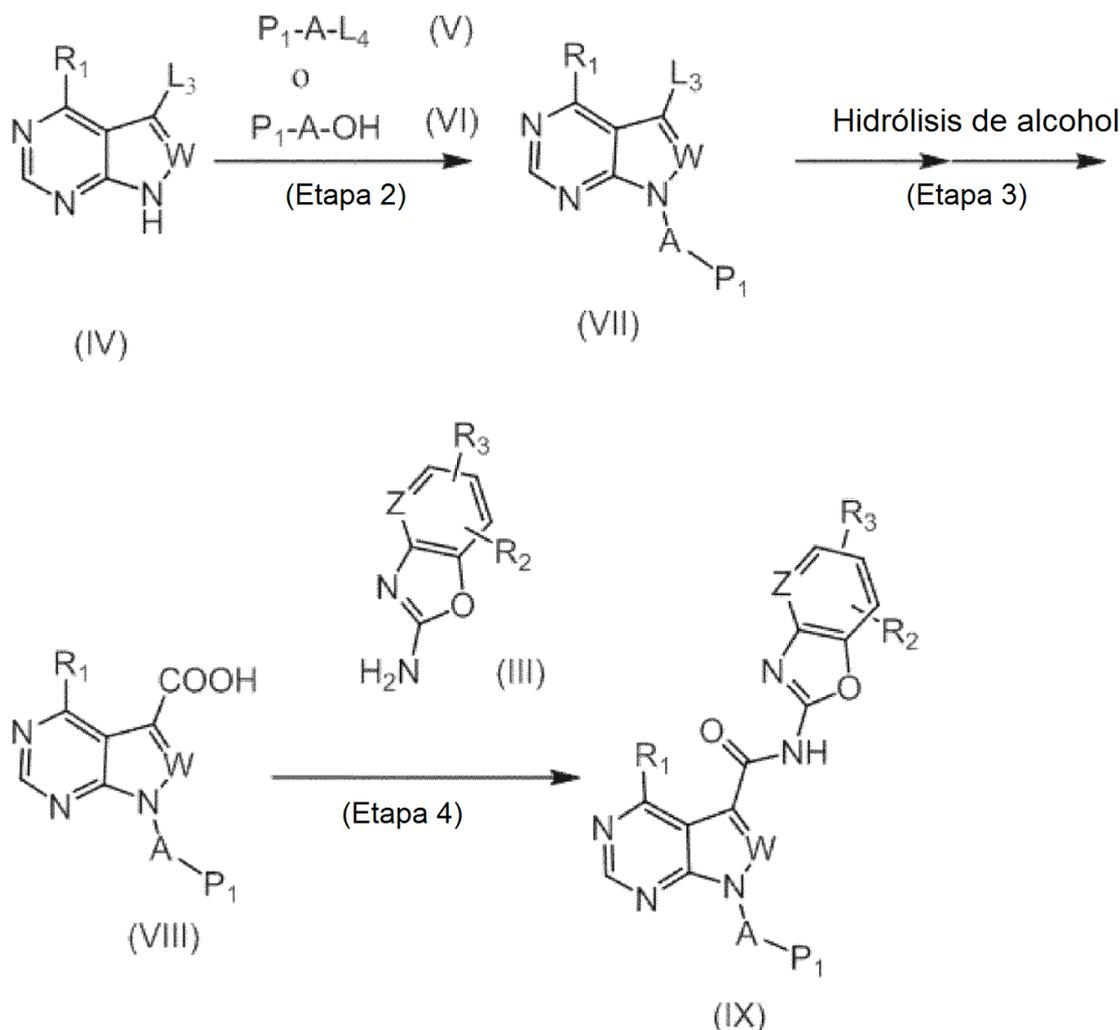
Ejemplos del reactivo usado incluyen compuestos de ciano tales como bromociano, clorociano, yodociano, y 1,1-carbonimidoidilbis-1H-imidazol. La reacción se realiza usando de 0,5 a 5 moles, y preferiblemente de 0,9 a 1,5 moles, del compuesto de ciano con respecto a 1 mol del compuesto representado por la fórmula general (II). Al mismo tiempo, con respecto al compuesto de ciano pertinente, puede usarse un producto comercialmente disponible, o el compuesto de ciano puede producirse de acuerdo con un método conocido. El disolvente usado en la reacción puede ser cualquier disolvente siempre que no afecte negativamente a la reacción y, por ejemplo, se usan alcoholes (por ejemplo, metanol y etanol), hidrocarburos (por ejemplo, benceno, tolueno y xileno), hidrocarburos halogenados (por ejemplo, cloruro de metileno, cloroformo y 1,2-dicloroetano), nitrilos (por ejemplo, acetonitrilo), éteres (por ejemplo, dimetoxietano y tetrahidrofurano), disolventes polares apróticos (por ejemplo, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido y hexametilsforamida), agua, o mezclas de los mismos. El tiempo de reacción es de 0,1 a 100 horas, y preferiblemente de 0,5 a 24 horas. La temperatura de reacción es de 0 °C a 120 °C, y preferiblemente de 0 °C a 90 °C.

45

El compuesto representado por la fórmula general (III) que puede obtenerse como tal se aísla y se purifica mediante medios de separación y purificación conocidos, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, cristalización, extracción con disolvente, reprecipitación y cromatografía, o puede someterse a la etapa siguiente sin aislarse y purificarse.

5

Método de producción 2



10 en la que  $L_3$  y  $L_4$  representan cada uno un grupo saliente;  $P_1$  representa un grupo protector del grupo amino contenido en A; y W, A, Y, Z,  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  respectivamente tienen los mismos significados que se han definido anteriormente.

15 (Etapa 2) La presente etapa es un proceso para producir un compuesto representado por la fórmula general (VII) usando un compuesto representado por la fórmula general (IV) y un compuesto representado por la fórmula general (V) o la fórmula general (VI).

20 Cuando el compuesto representado por la fórmula general (V) se usa como reactivo de alquilación, el compuesto representado por la fórmula general (VII) puede producirse en presencia de una base. En la fórmula general (V),  $L_4$  representa un grupo saliente, por ejemplo, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo, un éster de ácido metanosulfónico, o un éster de ácido p-toluenosulfónico, y puede usarse un producto comercialmente disponible, o el compuesto puede producirse de acuerdo con un método conocido. El compuesto representado por la fórmula general (V) puede usarse en una cantidad de 1 a 10 moles, y preferiblemente de 1 a 5 moles, con respecto a 1 mol del compuesto representado por la fórmula general (IV).

25

Los ejemplos de la base incluyen bases inorgánicas tales como hidrogenocarbonato de sodio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, hidróxido de cesio, hidruro de sodio e hidruro de potasio; y aminas orgánicas tales como trimetilamina, trietilamina, tripropilamina, diisopropilamina, N-metilmorfolina, piridina, 4-(N,N-

dimetilamino}piridina, lutidina y colidina. Con respecto a la cantidad de uso de la base, la base puede usarse en una cantidad de 1 a 100 moles, y preferiblemente de 2 a 10 moles, con respecto a 1 mol del compuesto representado por la fórmula general (IV).

- 5 Para el disolvente, por ejemplo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, N-metilpirrolidin-2-ona, y acetonitrilo pueden usarse individualmente o como mezclas. El tiempo de reacción es de 0,1 a 100 horas, y preferiblemente de 0,5 a 24 horas. La temperatura de reacción es de 0 °C a una temperatura a la que ebulle el disolvente, y preferiblemente de 0 °C a 100 °C.
- 10 Cuando el compuesto de fórmula general (VI) se usa como un reactivo de alquilación, el compuesto representado por la fórmula general (VII) puede producirse usando la reacción de Mitsunobu. Normalmente, el presente proceso puede realizarse de acuerdo con un método conocido (por ejemplo, Chemical Reviews, Vol. 109, págs. 2551,2009) y, por ejemplo, el proceso puede realizarse en presencia de un reactivo de Mitsunobu y un reactivo de fosfina, en un disolvente que no afecta adversamente a la reacción. El presente proceso se lleva a cabo habitualmente usando el
- 15 compuesto representado por la fórmula general (VI) en una cantidad de 1 a 10 moles, y preferiblemente de 1 a 5 moles, con respecto a 1 mol del compuesto representado por la fórmula general (IV).

Ejemplos del reactivo de Mitsunobu incluyen azodicarboxilato de dietilo y azodicarboxilato de diisopropilo. Con respecto a la cantidad de uso del reactivo de Mitsunobu, el proceso se realiza usando el reactivo en una cantidad de 1 a 10 moles, y preferiblemente de 1 a 5 moles, con respecto a 1 mol del compuesto representado por la fórmula general (IV).

20

Ejemplos del reactivo de fosfina incluyen trifenilfosfina y tributilfosfina. Con respecto al reactivo de fosfina, el proceso se realiza usando el reactivo en una cantidad de 1 a 10 moles, y preferiblemente de 1 a 5 moles, con respecto a 1 mol del compuesto representado por la fórmula general (IV).

25

El disolvente de reacción no está particularmente limitado, siempre que el disolvente de reacción no interrumpa la reacción; sin embargo, por ejemplo, tolueno, benceno tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metilpirrolidinona, dimetilsulfóxido, o disolventes mixtos de los mismos son adecuados.

30

La temperatura de reacción es habitualmente de -78°C a 200°C, y preferiblemente de 0°C a 50°C. El tiempo de reacción es habitualmente de 5 minutos a 3 días, y preferiblemente de 10 minutos a 10 horas.

El compuesto representado por la fórmula general (VII) que puede obtenerse como tal se aísla y se purifica mediante medios de separación y purificación conocidos, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, cristalización, extracción con disolvente, reprecipitación y cromatografía, o se somete al proceso siguiente sin aislarse y purificarse.

35

(Etapa 3) La presente etapa es un proceso para producir un compuesto representado por la fórmula general (VIII) permitiendo que el compuesto representado por la fórmula general (VII) reaccione con, por ejemplo, un metal de transición y opcionalmente una base, en una atmósfera de monóxido de carbono en presencia de un alcohol, en un disolvente que no afecta adversamente a la reacción.

40

En la fórmula general (VII), el grupo saliente representado por  $L_3$  es un átomo de bromo o un átomo de yodo, y con respecto al compuesto pertinente, puede usarse un producto comercialmente disponible, o el compuesto puede producirse de acuerdo con un método conocido.

45

En el presente proceso, la presión de monóxido de carbono es habitualmente de 1 atmósfera a 10 atmósferas, y preferiblemente de 1 atmósfera a 5 atmósferas. Con respecto a la cantidad de uso del compuesto de alcohol, el compuesto puede usarse en una cantidad de 1 a 10 moles, y preferiblemente de 1 a 5 moles, con respecto a 1 mol del compuesto representado por la fórmula general (VII). Los ejemplos del compuesto de alcohol incluyen metanol, etanol, propanol, alcohol isopropílico, dietilaminoetanol, isobutanol, 4-(2-hidroxi)etil)morfolina, 3-morfolinopropanol y dietilaminopropanol.

50

El catalizador de metal de transición que puede usarse en el presente proceso es, por ejemplo, un catalizador de paladio (por ejemplo, acetato de paladio, tris(dibencilidenoacetona)dipaladio, dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) o complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno-paladio (II)-diclorometano), y si es necesario, un ligando (por ejemplo, trifenilfosfina, xantphos, o tri-terc-butilfosfina) se añade al mismo. La cantidad de uso del catalizador de metal de transición puede variar dependiendo del tipo del catalizador; sin embargo, la cantidad de uso es habitualmente de 0,0001 a 1 moles, y preferiblemente de 0,001 a 0,5 moles, con respecto a 1 mol del compuesto representado por la fórmula general (VII). La cantidad de uso del ligando es habitualmente de 0,0001 a 4 moles, y preferiblemente de 0,01 a 2 moles, con respecto a 1 mol del compuesto representado por la fórmula general (VII).

55

60

Además, puede añadirse una base a la reacción, según sea necesario. Los ejemplos de la base incluyen bases orgánicas tales como trietilamina, diisopropiletamina, piridina, lutidina, colidina, 4-dimetilaminopiridina, N-metilmorfolina, terc-butirato de potasio, terc-butirato de sodio, metóxido de sodio, etóxido de sodio,

65

hexametildisilazida de litio, hexametildisilazida de sodio, hexametildisilazida de potasio, y butil-litio; y bases inorgánicas tales como hidrogenocarbonato de sodio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, hidróxido de sodio, e hidruro de sodio. La cantidad de uso de la base es habitualmente de 0,1 a 50 moles, y preferiblemente de 1 a 20 moles, con respecto a 1 mol del compuesto representado por la fórmula general (VII).

5 El disolvente de reacción no está particularmente limitado siempre que el disolvente de reacción no interrumpa la reacción, y los ejemplos de los mismos incluyen hidrocarburos (por ejemplo, benceno, tolueno y xileno), nitrilos (por ejemplo, acetonitrilo), éteres (por ejemplo, dimetoxietano, tetrahidrofurano y 1,4-dioxano), alcoholes (por ejemplo, metanol y etanol), disolventes polares apróticos (por ejemplo, dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metilpirrolidinona, dimetilsulfóxido y hexametilfosforamida), agua, o mezclas de los mismos. El tiempo de reacción es de 0,1 a 100 horas, y preferiblemente de 0,5 a 24 horas. La temperatura de reacción es de 0 °C a una temperatura a la que ebulle el disolvente, y preferiblemente de 0 °C a 150 °C.

15 Después de esta reacción, puesto que se obtiene una mezcla del compuesto de ácido carboxílico (VIII) y una forma de éster correspondiente al alcohol usado, se lleva a cabo una reacción de hidrólisis con el fin de hacer que la mezcla converja para dar el compuesto representado por la fórmula general (VIII). La hidrólisis se realiza usando una base, y los ejemplos de las mismas incluyen bases orgánicas tales como dietilamina, diisopropilamina, terc-butirato de potasio, terc-butirato de sodio, metóxido de sodio, etóxido de sodio, hexametildisilazida de litio, hexametildisilazida de sodio, hexametildisilazida de potasio, y butil-litio; y bases inorgánicas tales como hidrogenocarbonato de sodio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio e hidróxido de sodio.

25 El disolvente de reacción no está particularmente limitado siempre que el disolvente de reacción no interrumpa la reacción, y los ejemplos de los mismos incluyen hidrocarburos (por ejemplo, benceno, tolueno y xileno), nitrilos (por ejemplo, acetonitrilo), éteres (por ejemplo, dimetoxietano, tetrahidrofurano y 1,4-dioxano), alcoholes (por ejemplo, metanol y etanol), disolventes polares apróticos (por ejemplo, dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metilpirrolidinona, dimetilsulfóxido y hexametilfosforamida), agua, o mezclas de los mismos. El tiempo de reacción es de 0,1 a 100 horas, y preferiblemente de 0,5 a 24 horas. La temperatura de reacción es de 0 °C a una temperatura a la que ebulle el disolvente, y preferiblemente de 0 °C a 150 °C.

30 El compuesto representado por la fórmula general (VIII) que puede obtenerse como tal se aísla y se purifica mediante medios de separación y purificación conocidos, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, cristalización, extracción con disolvente, reprecipitación y cromatografía, o se somete al proceso siguiente sin aislarse y purificarse.

35 (Etapa 4) La presente etapa es un proceso para producir un compuesto representado por la fórmula general (IX) realizando una reacción de amidación usando compuestos representados por la fórmula general (VIII) y la fórmula general (III).

40 El proceso se realiza usando el compuesto de fórmula general (III) en una cantidad de 0,5 a 10 moles, y preferiblemente de 1 a 3 moles, con respecto a 1 mol del compuesto representado por la fórmula general (VIII), en presencia de agente de condensación apropiado o un agente de activación como agente de amidación.

45 El disolvente de reacción no está particularmente limitado, siempre que el disolvente de reacción no interrumpa la reacción y, por ejemplo, isopropanol, alcohol terc-butílico, tolueno, benceno, cloruro de metileno, cloroformo, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metilpirrolidinona, dimetilsulfóxido, o disolventes mixtos de los mismos son adecuados. La temperatura de reacción es habitualmente de -78 °C a 200 °C, y preferiblemente de 0 °C a 50 °C. El tiempo de reacción es habitualmente de 5 minutos a 3 días, y preferiblemente de 5 minutos a 10 horas.

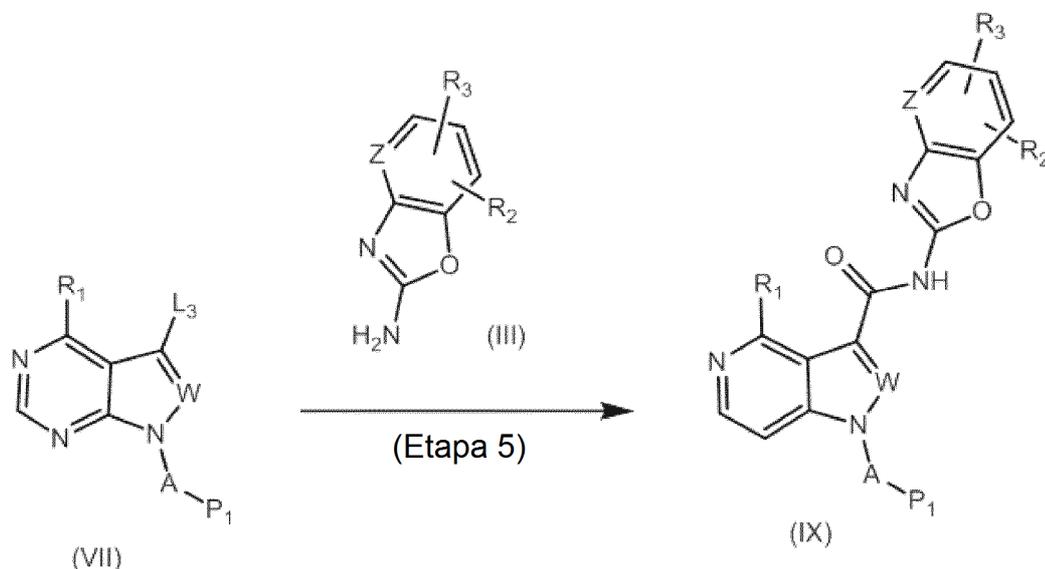
50 Ejemplos del agente de condensación y agente de activación incluyen azida de ácido difenilfosfórico, N,N'-diclohexilcarbodiimida, sal de benzotriazol-1-iloxi-trisdimetilaminofosfonio, cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio, 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida, una combinación de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida y 1-hidroxibenzotriazol, cloruro de 2-cloro-1,3-dimetilimidazolinio, hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazo-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilhexauronio, 1,1-carbonildiimidazol e imida de ácido N-hidroxisuccínico.

60 Además, con respecto a la reacción descrita anteriormente, puede añadirse una base al mismo, en caso necesario. Los ejemplos de la base incluyen bases orgánicas tales como trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, lutidina, colidina, 4-dimetilaminopiridina, terc-butirato de potasio, terc-butirato de sodio, metóxido de sodio, etóxido de sodio, hexametildisilazida de litio, hexametildisilazida de sodio, hexametildisilazida de potasio, diazabiciclundeceno, diazabiciclononeno y butil-litio; y bases inorgánicas tales como hidrogenocarbonato de sodio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, hidróxido de sodio, e hidruro de sodio. La cantidad de adición de la misma es de 1 a 100 moles, y preferiblemente de 1 a 10 moles, con respecto a 1 mol del compuesto representado por la fórmula general (VIII).

65 El compuesto representado por la fórmula general (IX) que puede obtenerse como tal se aísla y se purifica mediante

medios de separación y purificación conocidos, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, cristalización, extracción con disolvente, reprecipitación y cromatografía, o puede usarse en la producción del compuesto (I) de la presente invención sin aislarse y purificarse.

### 5 Método de producción 3



10 en la que  $L_3$  representa un grupo saliente; y  $W$ ,  $A$ ,  $Y$ ,  $Z$ ,  $P_1$ ,  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  respectivamente tienen los mismos significados que se han definido anteriormente.

15 (Etapa 5) La presente etapa es un proceso para producir un compuesto representado por la fórmula general (IX) permitiendo que el compuesto representado por la fórmula general (VII) reaccione con, por ejemplo, un metal de transición y opcionalmente una base, en una atmósfera de monóxido de carbono en presencia del compuesto (III), en un disolvente que no afecta adversamente a la reacción.

20 En la fórmula general (VII), el grupo saliente representado por  $L_3$  es un átomo de bromo o un átomo de yodo, y puede usarse un producto comercialmente disponible, o el compuesto pertinente puede producirse de acuerdo con un método conocido.

En el presente proceso, la presión de monóxido de carbono es de 1 atmósfera a 10 atmósferas, y preferiblemente de 1 atmósfera a 5 atmósferas.

25 El catalizador de metal de transición que puede usarse en el presente proceso es, por ejemplo, un catalizador de paladio (por ejemplo, acetato de paladio, tris(dibencilidenoacetona)dipaladio, dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) y complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II)-diclorometano, y si es necesario, un ligando (por ejemplo, trifenilfosfina, xantphos, o tri-terc-butilfosfina) se añade al mismo. La cantidad de uso del catalizador de metal de transición puede variar con el tipo del catalizador; sin embargo, la cantidad de uso es habitualmente de 0,0001 a 1 moles, y preferiblemente de 0,001 a 0,5 moles, con respecto a 1 mol del compuesto representado por la fórmula general (IX). La cantidad de uso del ligando es habitualmente de 0,0001 a 4 moles, y preferiblemente de 0,01 a 2 moles, con respecto a 1 mol del compuesto representado por la fórmula general (VII).

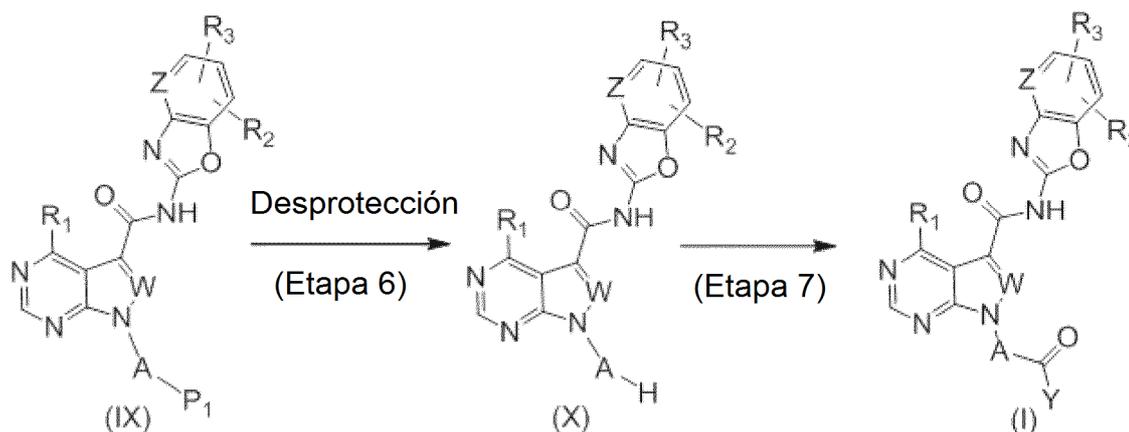
30 Además, con respecto a la reacción descrita anteriormente, puede añadirse una base al mismo, en caso necesario. Los ejemplos de la base incluyen bases orgánicas tales como trietilamina, diisopropilamina, piridina, lutidina, colidina, 4-dimetilaminopiridina, N-metilmorfolina, terc-butirato de potasio, terc-butirato de sodio, metóxido de sodio, etóxido de sodio, hexametildisilazida de litio, hexametildisilazida de sodio, hexametildisilazida de potasio, y butil-litio; y bases inorgánicas tales como hidrogenocarbonato de sodio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, hidróxido de sodio, e hidruro de sodio. La cantidad de uso de la base es habitualmente de 0,1 a 50 moles, y preferiblemente de 1 a 20 moles, con respecto a 1 mol del compuesto representado por la fórmula general (VII).

40 El disolvente de reacción no está particularmente limitado siempre que el disolvente de reacción no interrumpa la reacción, y los ejemplos de los mismos incluyen hidrocarburos (por ejemplo, benceno, tolueno y xileno), nitrilos (por ejemplo, acetonitrilo), éteres (por ejemplo, dimetoxietano, tetrahidrofurano y 1,4-dioxano), alcoholes (por ejemplo, metanol y etanol), disolventes polares apróticos (por ejemplo, dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metilpirrolidinona, dimetilsulfóxido y hexametilfosforamida), agua, o mezclas de los mismos. El tiempo de reacción es de 0,1 a 100 horas, y preferiblemente de 0,5 a 24 horas. La temperatura de reacción es de 0 °C a una temperatura a

la que ebulle el disolvente, y preferiblemente de 0 °C a 150 °C.

El compuesto representado por la fórmula general (IX) que puede obtenerse como tal se aísla y se purifica mediante medios de separación y purificación conocidos, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, cristalización, extracción con disolvente, reprecipitación y cromatografía, o puede usarse en la producción del compuesto (I) de la presente invención sin aislarse y purificarse.

Método de producción 4



10

en la que P<sub>1</sub>, A, X, Y, Z, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> respectivamente tienen los mismos significados que se han definido anteriormente.

15 (Etapa 6) La presente etapa es un proceso para producir un compuesto representado por la fórmula general (X) desprotegiendo la protección de grupo amino del compuesto representado por la fórmula general (IX). El método para la desprotección puede realizarse habitualmente mediante un método conocido, por ejemplo, el método descrito en Protective Groups in Organic Synthesis, T.W. Greene, John Wiley & Sons (1981), o un método equivalente al mismo. Un ejemplo del grupo protector es terc-butiloxicarbonilo. En un caso en el que el grupo terc-butiloxicarbonilo se use como grupo protector, se prefiere la desprotección en condiciones ácidas, y los ejemplos del ácido incluyen ácido clorhídrico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico y ácido tosílico. Como alternativa, se prefiere también la desprotección usando un ácido de Lewis, y los ejemplos de los mismos incluyen trimetilsililuro y un complejo de trifluoruro de boro-éter dietílico. La cantidad de uso del ácido es preferiblemente de 1 a 100 moles con respecto a 1 mol del compuesto (IX).

25

El disolvente usado en la reacción puede ser cualquier disolvente siempre que no afecte negativamente a la reacción y, por ejemplo, alcoholes (por ejemplo, metanol), hidrocarburos (por ejemplo, benceno, tolueno y xileno), hidrocarburos halogenados (por ejemplo, cloruro de metileno, cloroformo y 1,2-dicloroetano), nitrilos (por ejemplo, acetonitrilo), éteres (por ejemplo, dimetoxietano y tetrahydrofurano), disolventes polares apróticos (por ejemplo, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, y hexametilfosforamida), o mezclas de los mismos se usan. El tiempo de reacción es de 0,1 a 100 horas, y preferiblemente de 0,5 a 24 horas. La temperatura de reacción es de 0 °C a 120 °C, y preferiblemente de 0 °C a 90 °C.

30

El compuesto representado por la fórmula general (X) que puede obtenerse como tal se aísla y se purifica mediante medios de separación y purificación conocidos, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, cristalización, extracción con disolvente, reprecipitación y cromatografía, o puede someterse al proceso siguiente sin aislarse y purificarse.

35

(Etapa 7) La presente etapa es un proceso para producir el compuesto de la presente invención representado por la fórmula general (I), mediante una reacción de amidación entre el compuesto representado por la fórmula general (X) y un ácido carboxílico representado por Y-COOH o un haluro de ácido representado por Y-C(=O)-L (en la que L representa un átomo de cloro o un átomo de bromo).

40

Cuando se usa un ácido carboxílico representado por Y-COOH como reactivo de amidación, la reacción de amidación se realiza usando de 0,5 a 10 moles, y preferiblemente de 1 a 3 moles, del ácido carboxílico con respecto a 1 mol del compuesto representado por la fórmula general (X), en presencia de un agente de condensación apropiado. Al mismo tiempo, con respecto al ácido carboxílico pertinente, puede usarse un producto comercialmente disponible, o el ácido carboxílico puede producirse de acuerdo con un método conocido.

45

El disolvente de reacción no está particularmente limitado, siempre que el disolvente de reacción no interrumpa la reacción y, por ejemplo, isopropanol, alcohol terc-butílico, tolueno, benceno, cloruro de metileno, cloroformo, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metilpirrolidinona, dimetilsulfóxido, o disolventes mixtos de los mismos son adecuados. La temperatura de reacción es habitualmente de -78 °C a 200 °C, y preferiblemente de 0 °C a 50 °C. El tiempo de reacción es habitualmente de 5 minutos a 3 días, y preferiblemente de 5 minutos a 10 horas.

Los ejemplos del agente de condensación incluyen azida de ácido difenilfosfórico, N,N'-diclohexilcarbodiimida, sal de benzotriazol-1-iloxitridimetilaminofosfonio, cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio, 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida, una combinación de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida y 1-hidroxibenzotriazol, cloruro de 2-cloro-1,3-dimetilimidazolinio y hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazo-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilhexauronio.

Además, con respecto a la reacción, puede añadirse una base al mismo, en caso necesario. Los ejemplos de la base incluyen bases orgánicas tales como trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, lutidina, colidina, 4-dimetilaminopiridina, terc-butilato de potasio, terc-butilato de sodio, metóxido de sodio, etóxido de sodio, hexametildisilazida de litio, hexametildisilazida de sodio, hexametildisilazida de potasio, y butil-litio; y bases inorgánicas tales como hidrogenocarbonato de sodio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, hidróxido de sodio, e hidruro de sodio. La cantidad de adición de la misma es de 1 a 100 moles, y preferiblemente de 1 a 10 moles, con respecto a 1 mol del compuesto representado por la fórmula general (X).

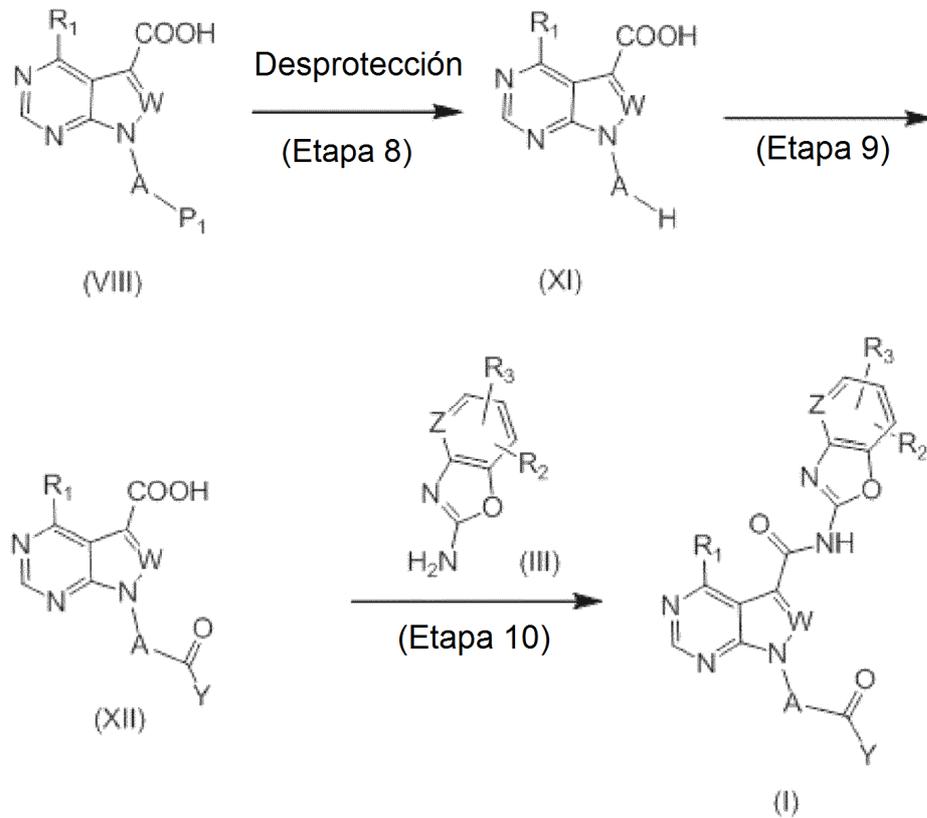
Cuando se usa un haluro de ácido representado por Y-C(=O)-L (en la que L representa un átomo de cloro o un átomo de bromo) como reactivo de amidación, la reacción se realiza usando de 0,5 a 5 moles, y preferiblemente de 0,9 a 1,1 moles, del haluro de ácido con respecto a 1 mol del compuesto representado por la fórmula general (X). Al mismo tiempo, con respecto al haluro de ácido pertinente, puede usarse un producto comercialmente disponible, o el haluro de ácido puede producirse de acuerdo con un método conocido.

El disolvente de reacción no está particularmente limitado, siempre que el disolvente de reacción no interrumpa la reacción y, por ejemplo, agua, tolueno, benceno, cloruro de metileno, cloroformo, tetrahidrofurano, acetonitrilo, 1,4-dioxano, dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metilpirrolidinona, o disolventes mixtos de los mismos son adecuados. La temperatura de reacción es habitualmente de -78 °C a 200 °C, y preferiblemente de -20 °C a 50 °C. El tiempo de reacción es habitualmente de 5 minutos a 3 días, y preferiblemente de 5 minutos a 10 horas.

Además, con respecto a la reacción descrita anteriormente, puede añadirse una base al mismo, en caso necesario. Los ejemplos de la base incluyen bases orgánicas tales como trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, lutidina, colidina, 4-dimetilaminopiridina, terc-butilato de potasio, terc-butilato de sodio, metóxido de sodio, etóxido de sodio, hexametildisilazida de litio, hexametildisilazida de sodio, hexametildisilazida de potasio, y butil-litio; y bases inorgánicas tales como hidrogenocarbonato de sodio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, hidróxido de sodio, e hidruro de sodio. Con respecto a la cantidad de adición, la base puede usarse en una cantidad de 1 a 100 moles, y preferiblemente de 1 a 10 moles, con respecto a 1 mol del compuesto representado por la fórmula general (X).

El compuesto representado por la fórmula general (I) que puede obtenerse como tal puede aislarse y purificarse mediante medios de separación y purificación conocidos, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, cristalización, extracción con disolvente, reprecipitación y cromatografía.

Método de producción 5



en la que P<sub>1</sub>, W, A, Y, Z, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> respectivamente tienen los mismos significados que se han definido anteriormente.

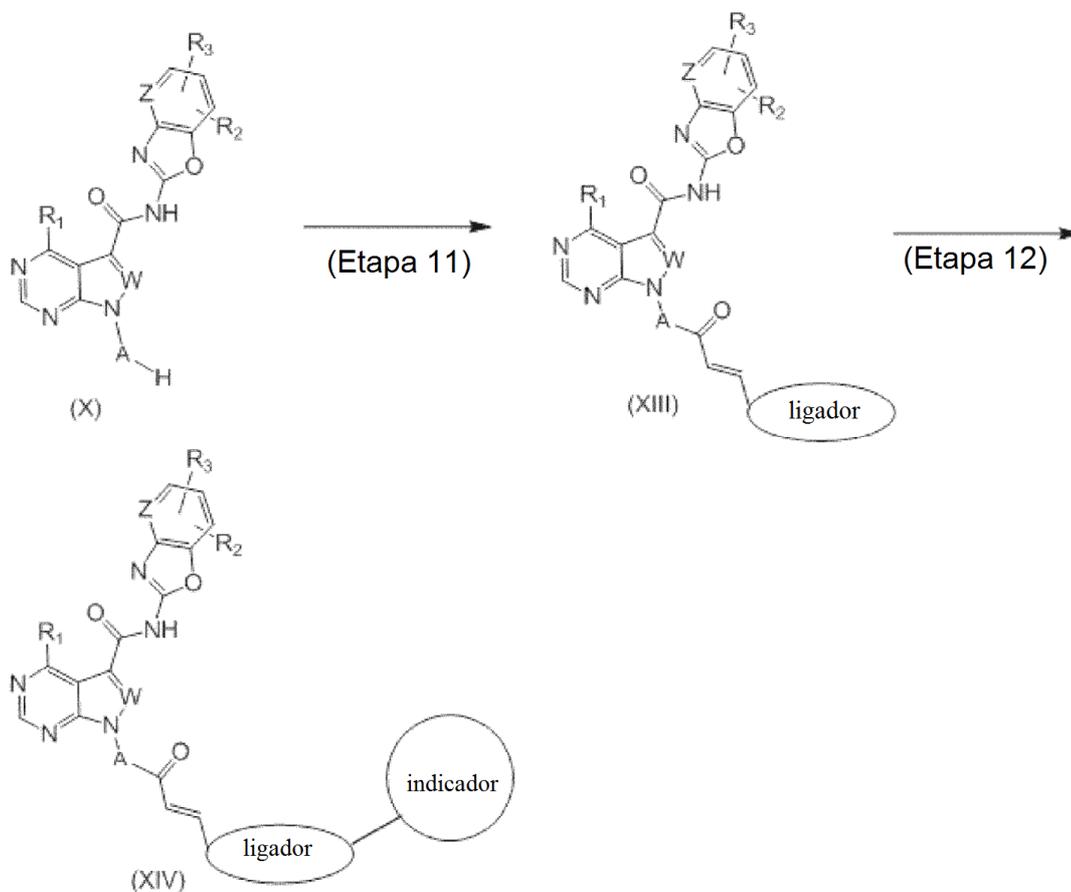
5 (Etapa 8 y Etapa 9)

Las presentes etapas son procesos para producir un compuesto representado por la fórmula general (XII) sometiendo el compuesto representado por la fórmula general (VIII) a procedimientos similares al método de producción 4, Etapas 6 y 7.

10 (Etapa 10) La presente etapa es un proceso para producir el compuesto representado por la fórmula general (I) sometiendo el compuesto representado por la fórmula general (XII) a procedimientos similares al método de producción 2, Etapa 4.

15 El compuesto representado por la fórmula general (I) que puede obtenerse como tal puede aislarse y purificarse mediante medios de separación y purificación conocidos, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, cristalización, extracción con disolvente, reprecipitación y cromatografía.

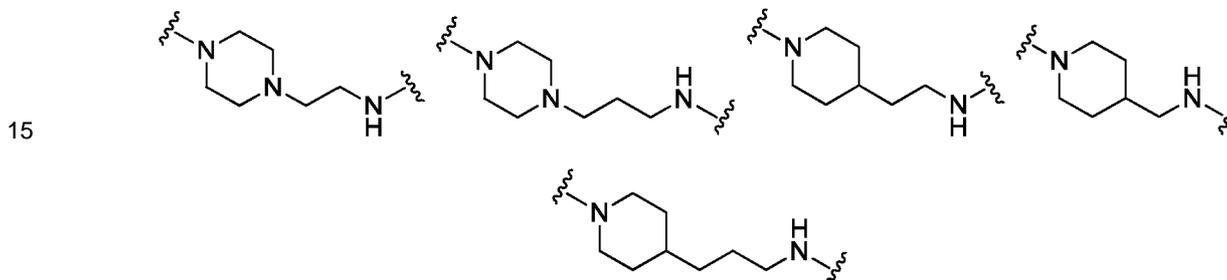
20 Método de producción 6



en la que W, A, Z, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> respectivamente tienen los mismos significados que se han definido anteriormente.

5 (Etapa 11) La presente etapa es un proceso para producir un compuesto representado por la fórmula general (XIII) a través de una reacción de amidación entre el compuesto representado por la fórmula general (X) y un ácido carboxílico representado por "ligador-CH=CH-COOH" o un haluro de ácido representado por "ligador-CH=CH-CO-L" (en la que L representa un átomo de cloro o un átomo de bromo). Esta reacción puede realizarse con referencia al método de producción 4, Etapa 7.

10 Es deseable que la unidad de ligador contenga, en la parte para conectar la unidad de indicador y el compuesto, un grupo funcional que tenga una longitud apropiada y propiedades que no afecten significativamente a los perfiles del compuesto, y sea capaz de extender la unidad de indicador. Los ejemplos de la unidad de ligador incluyen:

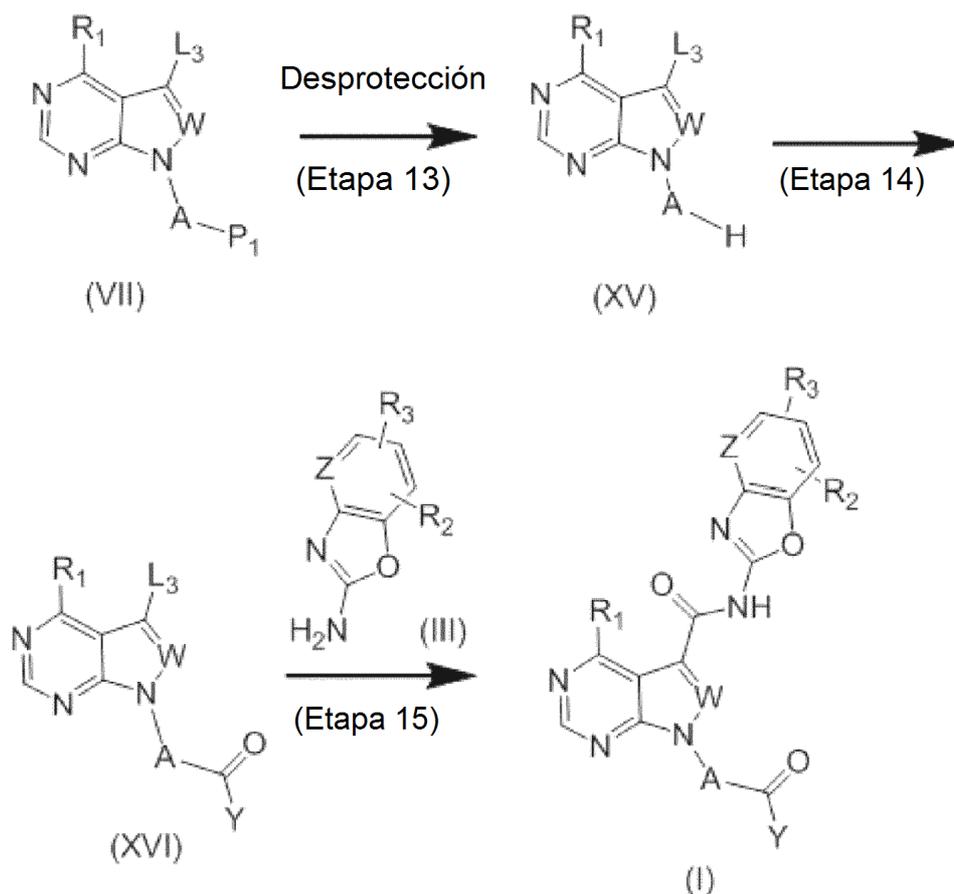


20 (Etapa 12) La presente etapa es una reacción para sintetizar un compuesto de sonda representado por la fórmula general (XIV) extendiendo una unidad de indicador para dar el compuesto representado por la fórmula general (XIII). Esta reacción puede realizarse seleccionando, por ejemplo, alquilación o amidación dependiendo de los tipos de ligador e indicador, y las reacciones pueden realizarse haciendo referencia al método de producción 2, Etapa 2 y método de producción 4, Etapa 7, respectivamente.

25 La unidad de indicador es un sitio destinado a facilitar la detección del estado de unión con BTK usando técnicas bioquímicas (por ejemplo, luminiscencia y fluorescencia), tratando conjuntamente un compuesto de sonda que

contiene la unidad de indicador con, por ejemplo, una muestra en la sangre o en el bazo, o mediante tratamiento conjunto del compuesto de sonda con un extracto celular derivado de, por ejemplo, la sangre o el bazo. Es deseable que la unidad de indicador contenga un grupo funcional que pueda conectarse a la unidad de ligador, por ejemplo, alquilación o amidación como se ha descrito anteriormente. Con respecto a la unidad de indicador, por ejemplo, BODIPY (marca comercial registrada) FL, BODIPY (marca comercial registrada) R6G, BODIPY (marca comercial registrada) TMR, BODIPY (marca comercial registrada) 581/591, y BODIPY (marca comercial registrada) TR se emplean como luminóforos y, por ejemplo, se emplea biotina como grupo de unión.

## Método de producción 7



en la que  $L_3$  representa un grupo saliente; y  $P_1$ ,  $W$ ,  $A$ ,  $Y$ ,  $Z$ ,  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  respectivamente tienen los mismos significados que se han definido anteriormente.

(Etapas 13 y 14)

Las presentes etapas son procesos para producir un compuesto representado por la fórmula general (XV) sometiendo el compuesto representado por la fórmula general (VII) a procedimientos similares al método de producción 4, Etapas 6 y 7.

(Etapa 15)

La presente etapa es un proceso para producir el compuesto de fórmula general (I) sometiendo un compuesto representado por la fórmula general (XVI) a procedimientos similares al método de producción 3, Etapa 5.

El compuesto representado por la fórmula general (I) que puede obtenerse como tal puede aislarse y purificarse mediante medios de separación y purificación conocidos, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, cristalización, extracción con disolvente, reprecipitación y cromatografía.

Con respecto a los métodos de producción 1 a 7, para un grupo amino, un grupo imino, un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo, un grupo carbonilo, un grupo amida, y un grupo funcional que tiene un protón activo, tal como indol, puede usarse un reactivo protegido en etapas apropiadas en los diversos métodos de producción, o un grupo protector puede introducirse en el grupo funcional pertinente de acuerdo con un método convencional, y luego puede retirarse

el grupo protector.

El "grupo protector para un grupo amino o un grupo imino" no está particularmente limitado siempre que el grupo tenga su función, y los ejemplos de los mismos incluyen, por ejemplo, grupos aralquilo tales como un grupo bencilo, un grupo p-metoxibencilo, un grupo 3,4-dimetoxibencilo, un grupo o-nitrobencilo, un grupo p-nitrobencilo, un grupo benzhidrilo, un grupo tritilo, y un grupo cumilo; por ejemplo, grupos alcanóilo inferiores tales como un grupo formilo, un grupo acetilo, un grupo propionilo, un grupo butirilo, un grupo pivaloilo, un grupo trifloroacetilo, y un grupo tricloroacetilo; por ejemplo, un grupo benzoilo; por ejemplo, grupos arilalcanoilo tales como un grupo fenilacetilo y un grupo fenoxiacetilo; por ejemplo, grupos alcoxicarbonilo inferiores tales como un grupo metoxicarbonilo, un grupo etoxicarbonilo, un grupo propiloxicarbonilo, y un grupo terc-butoxicarbonilo; por ejemplo, grupos aralquiloxicarbonilo tales como un grupo p-nitrobenciloicarbonilo y un grupo fenetiloicarbonilo; por ejemplo, grupos alquilsililo inferiores tales como un grupo trimetilsililo y un grupo terc-butildimetilsililo; por ejemplo, un grupo tetrahidropiranilo; por ejemplo, un grupo trimetilsililetoximetilo; por ejemplo, grupos alquilsulfonilo inferiores tales como un grupo metilsulfonilo, un grupo etilsulfonilo, y un grupo terc-butilsulfonilo; por ejemplo, grupos alquilsulfonilo inferiores tales como un grupo terc-butilsulfonilo; por ejemplo, grupos arilsulfonilo tales como un grupo bencenosulfonilo y un grupo toluensulfonilo; y, por ejemplo, grupos imida tales como un grupo ftalimida. En particular, un grupo trifluoroacetilo, un grupo acetilo, un grupo terc-butoxicarbonilo, un grupo benciloicarbonilo, un grupo trimetilsililetoximetilo, y un grupo cumilo son preferidos.

El "grupo protector para un grupo hidroxilo" no está particularmente limitado siempre que el grupo protector tenga su función, y ejemplos de los mismos incluyen grupos alquilo inferiores tales como un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, y un grupo terc-butilo; por ejemplo, grupos alquilsililo inferiores tales como un grupo trimetilsililo y un grupo terc-butildimetilsililo; por ejemplo, grupos alcoximetilo inferiores tales como un grupo metoximetilo y un grupo 2-metoxietoximetilo; por ejemplo, un grupo tetrahidropiranilo; por ejemplo, un grupo trimetilsililetoximetilo; por ejemplo, grupos aralquilo tales como un grupo bencilo, un grupo p-metoxibencilo, un grupo 2,3-dimetoxibencilo, un grupo o-nitrobencilo, un grupo p-nitrobencilo, y un grupo tritilo; y, por ejemplo, grupos acilo tales como un grupo formilo, un grupo acetilo, y un grupo trifluoroacetilo. En particular, por ejemplo, un grupo metilo, un grupo metoximetilo, un grupo tetrahidropiranilo, un grupo trimetilsililetoximetilo, un grupo terc-butildimetilsililo, y un grupo acetilo son preferidos.

El "grupo protector para un grupo carboxilo" no está particularmente limitado siempre que el grupo protector tenga su función, y ejemplos de los mismos incluyen grupos alquilo inferiores tales como un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, y un grupo terc-butilo; por ejemplo, grupos halo-alquilo inferiores tales como un grupo 2,2,2-tricloroetilo; por ejemplo, grupos alquenoilo inferiores tales como un grupo alilo; por ejemplo, un grupo trimetilsililetoximetilo; y, por ejemplo, grupos aralquilo tales como un grupo bencilo, un grupo p-metoxibencilo, un grupo p-nitrobencilo, un grupo benzhidrilo, y un grupo tritilo. En particular, por ejemplo, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo terc-butilo, un grupo alilo, un grupo bencilo, un grupo p-metoxibencilo, y un grupo trimetilsililetoximetilo son preferidos.

El "grupo protector para un grupo carbonilo" no está particularmente limitado siempre que el grupo protector tenga su función, y los ejemplos de los mismos incluyen cetales y acetales tales como un etilen cetal, trimetilen cetal, dimetil cetal, etilen acetal, trimetilen acetal, y dimetil acetal.

El método para retirar un grupo protector puede variar dependiendo del tipo del grupo protector pertinente y la estabilidad del compuesto objetivo. Sin embargo, por ejemplo, la retirada de un grupo protector se realiza de acuerdo con métodos que se describen en el documento (véase Protective Groups in Organic Synthesis, 3ª Ed., escrito por T.W. Greene, John Wiley & Sons, 1999) o métodos equivalente al mismo, por ejemplo, mediante un método de realizar solvólisis usando un ácido o una base, es decir, por ejemplo, empleando de 0,01 moles a un gran exceso de un ácido, preferiblemente ácido trifluoroacético, ácido fórmico o ácido clorhídrico; o un igual número de moles a un gran exceso de una base, preferiblemente hidróxido de potasio o hidróxido de calcio; o mediante reducción química usando, por ejemplo, un complejo de hidruro de metal, o mediante reducción catalítica usando, por ejemplo, un catalizador de paladio-carbono o un catalizador de níquel Raney.

El compuesto de la presente invención puede aislarse y purificarse fácilmente mediante medios de separación convencionales. Ejemplos de tales medios incluyen extracción con disolvente, recristalización, cromatografía líquida de alta resolución de fase inversa para fraccionamiento, cromatografía en columna, y cromatografía de capa fina para fraccionamiento.

En un caso en el que el compuesto de la presente invención tenga isómeros tales como isómeros ópticos, estereoisómeros, regioisómeros y rotámeros, se incluyen todas las mezclas de cualquiera de los isómeros en el compuesto de la presente invención. Por ejemplo, cuando el compuesto de la presente invención tiene isómeros ópticos, se incluyen también los isómeros ópticos resueltos a partir de los racematos en el compuesto de la presente invención. Cada uno de estos isómeros puede obtenerse como compuestos individuales mediante técnicas de síntesis que son en sí conocidas y técnicas de separación (por ejemplo, concentración, extracción con disolvente, cromatografía en columna, y recristalización).

El compuesto de la presente invención o una sal del mismo puede ser cristalino, e independientemente de si la forma cristalina es una forma única o una mezcla polimórfica, los cristales se incluyen también en el compuesto de la presente o una sal del mismo. Un cristal puede producirse aplicando un método de cristalización que es en sí conocido, y realizando la cristalización. El compuesto de la presente invención o una sal del mismo puede ser un solvato (por ejemplo, hidrato) o puede ser un no solvato, que se incluyen ambos en el compuesto de la presente invención o una sal del mismo. Compuestos marcados con isótopos (por ejemplo,  $^3\text{H}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{35}\text{S}$ , y  $^{125}\text{I}$ ) se incluyen también en el compuesto de la presente invención o una sal del mismo.

Un profármaco del compuesto de la presente invención o una sal del mismo se refiere a un compuesto que se convierte en el compuesto de la presente invención o una sal del mismo como resultado de una reacción causada por una enzima o ácido gástrico en el organismo vivo en condiciones fisiológicas, es decir, un compuesto que causa enzimáticamente, por ejemplo, oxidación, reducción o hidrólisis y se convierte en el compuesto de la presente invención o una sal del mismo, o un compuesto que causa, por ejemplo, hidrólisis por medio de ácido gástrico y se convierte en el compuesto de la presente invención o una sal del mismo. Además, el profármaco del compuesto de la presente invención o una sal del mismo también puede ser un compuesto que se convierte en el compuesto de la presente invención o una sal del mismo bajo las condiciones fisiológicas que se describen en Hirokawa Shoten Annual de 1990 "Iyakuhin no Kaihatsu" (Desarrollo de Productos Farmacéuticos), Vol. 7, Molecule Design, págs. 163-198.

Una sal del compuesto de la presente invención significa una sal que se usa convencionalmente en el campo de la química orgánica, y los ejemplos de las mismas incluyen sales tales como una sal de adición de base asociada con un grupo carboxilo en un caso en que el compuesto de la presente invención tiene un grupo carboxilo pertinente; y una sal de adición de ácido asociada con un grupo amino o un grupo heterocíclico básico en un caso en que el compuesto de la presente invención tiene el grupo amino o grupo heterocíclico básico pertinente.

Ejemplos de la sal de adición de base incluyen, por ejemplo, sales de metal alcalino, tales como sal de sodio y sal de potasio; por ejemplo, sales de metales alcalinotérreos, tales como sal de calcio y sal de magnesio; por ejemplo, sal de amonio; y, por ejemplo, sales de amina orgánicas, tales como sal de trimetilamina, sal de trietilamina, sal de dicitclohexilamina, sal de etanolamina, sal de dietanolamina, sal de trietanolamina, sal de procaína y sal de N,N'-dibenciletilenediamina.

Los ejemplos de las sales de adición de ácido incluyen, por ejemplo, sales de ácidos inorgánicos tales como clorhidrato, sulfato, nitrato, fosfato y perclorato; por ejemplo, sales de ácidos orgánicos tales como acetato, formiato, maleato, tartrato, citrato, ascorbato y trifluoroacetato; y, por ejemplo, sales de ácido sulfónico tales como metanosulfonato, isetionato, bencenosulfonato y p-toluenosulfonato.

El compuesto de la presente invención o una sal del mismo tiene una actividad inhibidora de BTK excelente, y es útil como agente antitumoral. Además, el compuesto o una sal del mismo tiene una selectividad excelente para BTK, y tiene la ventaja de tener efectos secundarios adversos reducidos que son provocados por la inhibición de también otras quinasas.

El compuesto de la presente invención o una sal del mismo tiene una actividad inhibidora de BTK excelente. "BTK" de acuerdo con la presente memoria descriptiva incluye BTK de mamífero humano o no humano, y la BTK es preferiblemente BTK. Asimismo, el término "BTK" incluye isoformas.

Además, debido a su excelente actividad inhibidora de BTK, el compuesto de la presente invención o una sal del mismo es útil como una medicina para la prevención o el tratamiento de enfermedades asociadas con BTK. Las "enfermedades asociadas con BTK" incluyen enfermedades que experimentan una disminución en la tasa de incidencia y remisión, alivio y/o recuperación completa de los síntomas, como resultado de la deleción, supresión y/o inhibición de las funciones de BTK. Los ejemplos de tales enfermedades incluyen cánceres y tumores, pero no se tiene por objeto que las enfermedades se limiten a estos. No hay limitación particular alguna sobre los cánceres y tumores objeto, y los ejemplos de los mismos incluyen cánceres epiteliales (por ejemplo, cánceres del sistema respiratorio, cánceres del sistema gastrointestinal, cánceres del sistema reproductor y cánceres del sistema excretor), sarcomas, tumores del sistema hematopoyético, tumores del sistema nervioso central, y tumores de nervios periféricos. Ejemplos preferidos son tumores del sistema hematopoyético (por ejemplo, leucemia, mieloma múltiple y linfoma maligno). Además, no hay limitación particular alguna sobre el tipo de órganos de desarrollo tumoral, y los ejemplos de los mismos incluyen carcinoma de cabeza y cuello, cáncer de esófago, cáncer de estómago, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer de hígado, cáncer de vesícula biliar/conducto biliar, cáncer de las vías biliares, cáncer de páncreas, cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de cuello uterino, cáncer de útero, cáncer de riñón, cáncer de vejiga urinaria, cáncer de próstata, tumor testicular, sarcoma de tejido óseo/blando, tumor hematológico, mieloma múltiple, cáncer de piel, tumor cerebral y cáncer mesotelial. Los ejemplos preferidos de los tumores del sistema hematopoyético incluyen leucemia aguda, leucemia promielocítica aguda, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mielógena crónica, linfoma linfobástico, neoplasias mieloproliferativas, leucemia linfocítica crónica, linfoma linfocítico pequeño, síndromes mielodisplásicos, linfoma folicular, linfoma MALT, linfoma de la zona marginal, linfoma linfoplasmacítico, macroglobulinemia de Waldenstroem, linfoma de células del manto, linfoma difuso de linfocitos B grandes, linfoma de Burkitt, linfoma de células NK/T extranodal, linfoma de

5 Hodgkin y mieloma múltiple. Los ejemplos particularmente preferidos incluyen tumores hematológicos tales como linfoma/leucemia linfocítica B, linfoma folicular, linfoma de células del manto, linfoma de la zona marginal nodal folicular, linfoma difuso de linfocitos B grandes, linfoma de Burkitt, leucemia linfocítica crónica, linfoma linfocítico pequeño, macroglobulinemia de Waldenstroem, linfoma de células NK/T extranodal, linfoma de Hodgkin, síndromes mielodisplásicos, leucemia mielógena aguda y leucemia linfocítica aguda.

10 En el caso de usar el compuesto de la presente invención o una sal del mismo como una medicina, pueden emplearse diversas formas farmacéuticas de acuerdo con el fin de la prevención o el tratamiento mediante la incorporación de vehículos farmacéuticos según sea necesario. La forma farmacéutica puede ser, por ejemplo, cualquiera de una preparación oral, una preparación inyectable, una preparación en supositorio, una pomada y un parche. Estas formas farmacéuticas se pueden producir respectivamente mediante métodos de formulación que se usan de forma convencional y que son conocidos por los expertos en la materia.

15 Con respecto a los vehículos farmacéuticos, se usan diversos materiales de vehículo orgánicos o inorgánicos que se usan convencionalmente como materiales de formulación, y los vehículos farmacéuticos se incorporan como, por ejemplo, un excipiente, un aglutinante, un disgregante, un lubricante y un agente de recubrimiento en preparaciones sólidas; y como un disolvente, un adyuvante de disolución, un agente de suspensión, un agente isotónico, un agente de ajuste de pH, un agente tamponante, y un agente analgésico en preparaciones líquidas. Además, si fuera necesario, también se pueden usar aditivos de formulación tales como un antiséptico, un antioxidante, un colorante, un agente aromatizante/saborizante y un estabilizante.

Los ejemplos del excipiente incluyen lactosa, sacarosa, D-manitol, almidón, celulosa cristalina y silicato de calcio.

25 Los ejemplos del aglutinante incluyen hidroxipropil celulosa, metilcelulosa, polivinilpirrolidona, azúcar en polvo e hipromelosa.

Los ejemplos del disgregante incluyen almidón glicolato de sodio, carmelosa cálcica, croscarmelosa sódica, crospovidona, hidroxipropil celulosa de baja sustitución, y almidón parcialmente gelatinizado.

30 Los ejemplos del lubricante incluyen talco, estearato de magnesio, ésteres de ácido graso de sacarosa, ácido esteárico y estearil fumarato de sodio.

35 Ejemplos del agente de recubrimiento incluyen etil celulosa, copolímero de metacrilato de aminoalquilo RS, hipromelosa y sacarosa.

Los ejemplos del disolvente incluyen agua, propilenglicol y solución salina fisiológica.

Ejemplos del adyuvante de disolución incluyen polietilenglicol, etanol,  $\alpha$ -ciclodextrina, Macrogol 400 y Polisorbato 80.

40 Los ejemplos del agente de suspensión incluyen carragenano, celulosa cristalina, carmelosa sódica y aceite de ricino endurecido con polioxietileno.

Los del agente isotónico incluyen cloruro de sodio, glicerina y cloruro de potasio.

45 Los ejemplos del agente de ajuste de pH y el agente tamponante incluyen citrato de sodio, ácido clorhídrico, ácido láctico, ácido fosfórico y dihidrogenofosfato de sodio.

Los ejemplos del agente analgésico incluyen clorhidrato de procaína y lidocaína.

50 Los ejemplos del agente antiséptico incluyen para-oxibenzoato de etilo, cresol y cloruro de benzalconio.

Los ejemplos del antioxidante incluyen sulfito de sodio, ácido ascórbico y vitamina E natural.

55 Los ejemplos del colorante incluyen óxido de titanio, sesquióxido de hierro, Azul Comestible n.º 1, y clorofila de cobre.

Los ejemplos del agente aromatizante/saborizante incluyen aspartamo, sacarina, sucralosa, 1-mentol y aroma de menta.

60 Los ejemplos del estabilizante incluyen piro-sulfito sódico, edetato de sodio, ácido eritórbico, óxido de magnesio y dibutilhidroxitolueno.

65 En el caso de la preparación de una preparación sólida oral, un excipiente, opcionalmente un excipiente, un aglutinante, un disgregante, un lubricante, un colorante, y un agente aromatizante/saborizante se añaden al compuesto de la presente invención, y entonces por ejemplo, un comprimido, un comprimido recubierto, una preparación granular, una preparación en polvo y una preparación en cápsula se pueden producir por métodos

convencionales. En el caso de la preparación de una preparación inyectable, un agente de ajuste de pH, un agente tamponante, un estabilizante, un agente isotónico y un anestésico local se añaden al compuesto de la presente invención, y se pueden producir preparaciones inyectables subcutáneas, intramusculares e intravenosas por métodos convencionales.

5 Las cantidades del compuesto de la presente invención que se van a incorporar en las diversas formas de dosificación unitarias pueden variar dependiendo de los síntomas del paciente al que debe aplicarse este compuesto, o dependiendo de la forma de formulación; sin embargo, en general es deseable ajustar la cantidad de 0,05 a 1000 mg en una preparación oral, de 0,01 a 500 mg en una preparación inyectable, y de 1 a 1000 mg en una  
10 preparación en supositorio, por forma farmacéutica unitaria.

Además, la cantidad de administración por día de un medicamento que tiene la forma farmacéutica que se ha descrito en lo anterior puede variar con por ejemplo, los síntomas, el peso corporal, la edad y el sexo del paciente, y no puede determinarse indiscriminadamente. Sin embargo, la cantidad de administración puede usarse  
15 habitualmente en una cantidad de 0,05 a 5000 mg, y preferiblemente de 0,1 a 1000 mg, por día para un adulto (peso corporal: 50 kg), y es preferible administrar la misma una vez al día, o en porciones divididas en aproximadamente de 2 a 3 veces.

**Ejemplos**

20 En lo sucesivo en el presente documento, la presente invención se describirá de forma más concreta por medio de Ejemplos, pero no se tiene por objeto que la presente invención se limite a estos.

Con respecto a los diversos reactivos usados en los Ejemplos, a menos que se indique particularmente otra cosa, se  
25 usan productos comercialmente disponibles. Par la cromatografía en columna sobre gel de sílice, se usó PURIF-PACK (marca comercial registrada) SI fabricado por Schott Moritex Corp., una columna preempaquetada de sílice KP-Sil (marca comercial registrada) fabricada por Biotage AB, o una columna preempaquetada de sílice HP-Sil (marca comercial registrada) fabricada por Biotage AB. Para la cromatografía básica en columna sobre gel de sílice, se usó PURIF-PACK (marca comercial registrada) NH fabricado por Moritex Corp., o una columna preempaquetada  
30 KP-NH (marca comercial registrada) fabricada por Biotage AB. Para la cromatografía de capa fina para fraccionamiento, se usó KIESELGEL TM60F254, Art. 5744 fabricado por Merck KGaA, o una placa 60F254 de gel de sílice NH<sub>2</sub> fabricada por Wako Pure Chemical Industries, Ltd. El espectro de RMN se midió usando un aparato AL400 (400 MHz; JEOL, Ltd.), un espectrómetro de tipo MERCURY400 (400 MHz; Agilent Technologies, Inc.), o un aparato INOVA400 (400 MHz; Agilent Technologies, Inc.) equipado con un espectrómetro de tipo sonda de OMRMN  
35 (Protasis Corp.), y usando tetrametilsilano como la referencia interna en un caso en el que el disolvente deuterado contenga tetrametilsilano, aunque en otros casos, usando un disolvente para RMN como la referencia interna. Todos los valores de δ se expresaron en ppm. La reacción de microondas se realizó usando un aparato DISCOVER clase S fabricado por CEM Corp.

40 El espectro de CLEM se midió usando un aparato ACQUITY SQD (de tipo cuadrupolo) fabricado por Waters Corp. bajo las condiciones que se describen en lo sucesivo.

Columna: YMC-TRIART C18 fabricada por YMC Co., Ltd., 2,0x50 mm, 1,9 μm  
 Detección de EM: ESI positiva  
 Detección UV: 254 nm y 210 nm  
 Velocidad de flujo de columna: 0,5 ml/min  
 Fase móvil: Agua/acetronitrilo (ácido fórmico al 0,1 %)  
 Cantidad de inyección: 1 μl

50

Tiempo (min)	Gradiente (Tabla 1)	
	Agua	Acetonitrilo
0	95	5
0,1	95	5
2,1	5	95
3,0	PARADA	

Además, la purificación de HPLC preparativa de fase inversa se realizó usando un sistema preparativo fabricado por Waters Corp. bajo las condiciones que se describen en lo sucesivo.

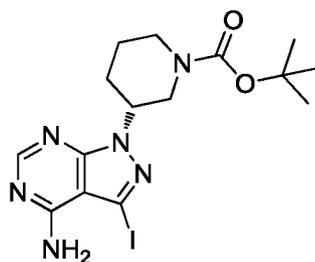
55 Columna: Se usó una YMC-ACTUS TRIART C18 fabricada por YMC Co., Ltd., 20x50 mm, 5 μm, conectada con una YMC-ACTUS TRIART C18 fabricada por YMC Co., Ltd. 20x10 mm, 5 μm.

Detección UV: 254 nm  
 Detección de EM: ESI positiva  
 60 Velocidad de flujo de columna: 25 ml/min

Fase móvil: Agua/acetonitrilo (ácido fórmico al 0,1 %)  
 Cantidad de inyección: de 0,1 a 0,5 ml

Los significados de las abreviaturas se muestran a continuación.

- 5  
 s: Singlete  
 d: Doblete  
 t: Triplete  
 c: Cuartete
- 10  
 dd: Doble doblete  
 dt: doble triplete  
 td: Triple doblete  
 tt: Triple triplete
- 15  
 ddd: Doble doble doblete  
 ddt: Doble doble triplete  
 dtd: doble triple doblete  
 tdd: Triple doble doblete  
 m: Multiplete  
 a: Ancho
- 20  
 sa: singlete ancho  
 CDI: Carbonildiimidazol  
 DMSO-d<sub>6</sub>: dimetilsulfóxido deuterado  
 CDCl<sub>3</sub>: cloroformo deuterado  
 CD<sub>3</sub>OD: metanol deuterado
- 25  
 THF: Tetrahidrofurano  
 DMF: N,N-dimetilformamida  
 DMA: N,N-dimetilacetamida  
 NMP: 1-Metil-2-pirrolidiona  
 DMSO: Dimetilsulfóxido
- 30  
 TFA: Ácido trifluoroacético  
 WSC: clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida  
 HOBt: monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol  
 HATU: hexafluorofosfato de (dimetilamino)-N,N-dimetil(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-iloxi)metanoiminio
- 35  
 DIAD: Azodicarboxilato de diisopropilo  
 TBAF: Fluoruro de tetrabutilamonio  
 DIPEA: Diisopropiletilamina  
 BoC<sub>2</sub>O: Dicarbonato de di-terc-butilo  
 DMAP: Dimetilaminopiridina
- 40 Ejemplo de síntesis 1 Síntesis de (R)-3-(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



- 45 (Etapa 1) Síntesis de (S)-3-(metilsulfonilo)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

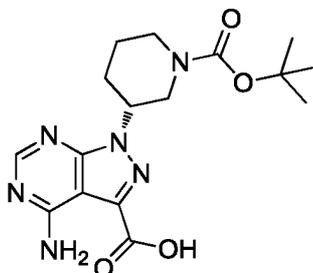
20 g de (S)-N-Boc-3-piridinol se disolvieron en 100 ml de tolueno, y se le añadieron 21 ml de trietilamina y 9,2 ml de cloruro de metanosulfonilo a 0 °C. La mezcla se agitó durante 1 hora bajo enfriamiento con hielo, subsiguientemente se le añadieron acetato de etilo y agua, y se separó una capa orgánica. La capa orgánica se lavó con una solución saturada acuosa de hidrogenocarbonato de sodio, una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y agua, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida y, de este modo, se obtuvieron 26,8 g del compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

- 55 (Etapa 2) Síntesis de (R)-3-(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Una solución en suspensión de 14,6 g de 3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina sintetizada por el método descrito en el documento WO 2007/126841, 25 g de (S)-3-(metilsulfonilo)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

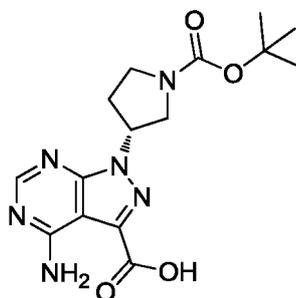
obtenido en la Etapa 1, y 69 g de carbonato de potasio en 150 ml de DMA se calentó a 100 °C y se agitó durante 10 horas. La solución en suspensión se enfrió a temperatura ambiente, y entonces se le añadieron 300 ml de agua. Un sólido obtenido de este modo se recogió por filtración y se lavó con agua, y el sólido se secó. De este modo, se obtuvieron 26,9 g del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. Valor de propiedad física: m/z [M+H]<sup>+</sup> 446,2

Ejemplo Sintético 2 Síntesis de ácido (R)-4-amino-1-(1-(terc-butiloxicarbonil)piperidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxílico



2 g de (R)-3-(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo Sintético 1, 3 ml de 2-dietilaminoetanol, y 158 mg de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se disolvieron en 20 ml de NMP. Después el sistema se purgó sobre monóxido de carbono, y entonces la solución se calentó a 120 °C. Después de que la solución se hubiera agitado durante 1 hora, la solución se enfrió a temperatura ambiente. Se le añadieron 10 ml de metanol, y entonces se le añadieron 6 ml de una solución acuosa 5 N de hidróxido de sodio. La mezcla se agitó durante 10 minutos. Se le añadió agua, y entonces la capa acuosa se lavó con acetato de etilo. La capa acuosa se ajustó a pH 4 con ácido clorhídrico, y un sólido precipitado de este modo se recogió por filtración, se lavó con agua, y después se secó. De este modo, se obtuvieron 1,26 g del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido. Valor de propiedad física: m/z [M+H]<sup>+</sup> 363,1

Ejemplo Sintético 3 Síntesis de ácido (R)-4-amino-1-(1-(terc-butiloxicarbonil)pirrolidina-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxílico



(Etapa 1) Síntesis de (S)-3-(metilsulfonilo)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

935 mg de (S)-(-)-N-Boc-3-pirrolidinol se disolvieron en 15 ml de cloroformo, y se le añadieron 1,04 ml de trietilamina y 467 µl de cloruro de metanosulfonilo bajo enfriamiento con hielo. La mezcla se agitó durante 1,5 horas a temperatura ambiente, subsiguientemente se le añadieron acetato de etilo y agua, y se separó una capa orgánica. La capa orgánica se lavó con una solución saturada acuosa de hidrogenocarbonato de sodio, una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y agua, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida y, de este modo, se obtuvieron 1,3 g del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa incolora. Valor de propiedad física: m/z [M+H]<sup>+</sup> 266,1

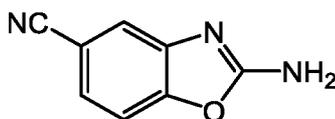
(Etapa 2) Síntesis de (R)-3-(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

Una suspensión de 20,0 g de 3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina sintetizada por el método descrito en el documento WO 2007/126841, 23 g de (S)-3-(metilsulfonilo)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en la Etapa 1, y 32 g de carbonato de potasio en 200 ml de DMA, se calentó a 85 °C y se agitó durante 3 horas. La solución se enfrió a temperatura ambiente, y entonces un sólido obtenido mediante la adición de 400 ml de agua a la misma se recogió por filtración, se lavó con agua, y después se secó. De este modo, se obtuvieron 23,5 g del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido. Valor de propiedad física: m/z [M+H]<sup>+</sup> 431,0

(Etapa 3) Síntesis de ácido (R)-4-amino-1-(1-(terc-butiloxycarbonil)piperidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxílico

5 2,0 g de (R)-3-(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en la Etapa 2 anterior, 3,1 ml de 2-dietilaminoetanol, y 163 mg de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se disolvieron en 20 ml de NMP. El sistema se purgó sobre monóxido de carbono, y después se calentó a 120 °C. Después de que la solución se hubiera agitado durante 1 hora, la solución se enfrió a temperatura ambiente, y se le añadieron 10 ml de metanol. Posteriormente, se le añadieron 6 ml de una solución acuosa 5 N de hidróxido de sodio, y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Se le añadió agua, subsiguientemente la capa acuosa se lavó con cloroformo, y la capa acuosa se ajustó a pH 4 con ácido clorhídrico. Un sólido precipitado de este modo se recogió por filtración, se lavó con agua, y después se secó. De este modo, se obtuvieron 1,35 g del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido. Valor de propiedad física: m/z [M+H]<sup>+</sup> 349,1

15 Ejemplo Sintético 4 Síntesis de 5-cianobenzo[d]oxazol-2-amina



20 15,1 g de 3-amino-4-hidroxibenzonitrilo se disolvieron en 75 ml de etanol y 75 ml de agua, y se añadieron 14,7 g de bromociano en porciones pequeñas a la solución bajo enfriamiento con hielo. La mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente, y se enfrió con hielo de nuevo. Se añadieron 112 ml de una solución acuosa 2 N de NaOH a la solución, y la mezcla se agitó durante otros 30 minutos. La mayor parte del etanol se retiró de forma aproximada usando un evaporador, y el residuo se recogió por filtración. La torta de filtro se lavó con agua y, de este modo, se obtuvieron 12,12 g del compuesto del título. Valor de propiedad física: m/z [M+H]<sup>+</sup> 161,1

25 **Ejemplo 1 Síntesis de (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-N-(5-clorobenzo[d]oxazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida (Compuesto de ejemplo 1)**

(Etapa 1) Síntesis de (R)-3-(4-amino-3-((5-clorobenzo[d]oxazol-2-il)carbamoil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

30 A una solución en suspensión de 94 mg de ácido (R)-4-amino-1-(1-(terc-butiloxycarbonil)piperidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxílico obtenido en el Ejemplo Sintético 2 en 4 ml de THF, se añadieron 50 mg de CDI, y la mezcla se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. Se le añadieron 66 mg de 5-clorobenzo[d]oxazol-2-amina bajo enfriamiento con hielo, y se le añadió una solución 1,0 M en THF de hexametildisilazano de litio gota a gota. La mezcla se agitó durante 30 minutos bajo enfriamiento con hielo, se le añadió 1 ml de agua, y se retiró el disolvente THF. Un sólido obtenido mediante la adición de 4 ml de agua al residuo se separó por filtración, y se lavó con 5 ml de hexano/acetato de etilo = 1/1. De este modo, se obtuvieron 106 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. Valor de propiedad física: m/z [M+H]<sup>+</sup> 513,2

40 (Etapa 2) Síntesis del compuesto de ejemplo 1

45 Se añadió 1 ml de ácido clorhídrico 4 N/1,4-dioxano a 5,6 mg de (R)-3-(4-amio-3-(5-clorobenzo[d] oxazol-2-il)carbonil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en (Etapa 1), la mezcla se agitó durante 1 hora, y entonces el disolvente se retiró usando un evaporador. Se añadieron 2 ml de cloroformo y 7,6 µl de trietilamina al residuo, la mezcla se enfrió con hielo, y entonces se le añadieron 0,9 µl de cloruro de acrililo. Después de que la mezcla se agitara durante 1,5 horas, la reacción se terminó con una solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio, y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, y entonces un residuo obtenido después de la retirada del disolvente se purificó usando una columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo:metanol). De este modo, se obtuvieron 2,6 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

**Ejemplo 2 Síntesis de (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-N-(5-bromobenzo[d]oxazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida (Compuesto de ejemplo 2)**

55 El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco a partir de ácido (R)-4-amino-1-(1-(terc-butiloxycarbonil)piperidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxílico del Ejemplo Sintético 2 y 5-bromobenzo[d]oxazol-2-amina de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1.

60 **Ejemplo 3 Síntesis de (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-N-(5-(tiofen-2-il)benzo[d]oxazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida (Compuesto de ejemplo 3)**

(Etapa 1) Síntesis de 5-(tiofen-2-il)benzo[d]oxazol-2-amina

100 mg de 5-bromobenzo[d]oxazol-2-amina, 249 mg de fosfato de potasio, y 90 mg de ácido tiofen-2-ilborónico se suspendieron en 2,5 ml de DME y 0,5 ml de agua. Se le añadieron 38 mg de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II)-diclorometano, y la mezcla se irradió a 140 °C durante 20 minutos usando un aparato de reacción de microondas. El disolvente se retiró de la solución de reacción, y el residuo se purificó por cromatografía en gel de amina (eluyente: cloroformo/metanol) y, de este modo, se obtuvieron 93 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color pardo pálido. Valor de propiedad física: m/z [M+H]<sup>+</sup> 216,8

(Etapa 2) Síntesis de (R)-3-(4-amino-3-((5-tiofen-2-il)benzo[d]oxazol-2-il)carbamoil)-1H-pirazolo[3,4-d] pirimidin-1-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

A una solución en suspensión de 19 mg de ácido (R)-4-amino-1-(1-(terc-butiloxicarbonil)piperidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxílico obtenido en el Ejemplo Sintético 2 en 2 ml de THF, se añadieron 10 mg de CDI, y la mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Se le añadieron 17 mg de 5-(tiofen-2-il)benzo[d]oxazol-2-amina obtenida en la Etapa 1 bajo enfriamiento con hielo, y se le añadieron 105 µl de una solución 1,0 M en THF de hexametildisilazano de litio gota a gota. La mezcla se agitó durante 30 minutos bajo enfriamiento con hielo, subsiguientemente se le añadió 1 ml de agua, y se retiró el disolvente THF. Un sólido obtenido mediante la adición de 4 ml de agua al residuo se separó por filtración, y se lavó con 5 ml de hexano/acetato de etilo = 1/1. De este modo, se obtuvieron 13 mg de la sustancia objetivo en forma de un sólido de color pardo pálido. Valor de propiedad física: m/z [M+H]<sup>+</sup> 561,3

(Etapa 3) Síntesis del compuesto de ejemplo 3

Se añadió 1 ml de ácido clorhídrico 4 N/1,4-dioxano a 9 mg de (R)-3-(4-amino-3-((5-(tiofen-2-il)benzo[d]oxazol-2-il)carbamoil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en (Etapa 2), la mezcla se agitó durante 1 hora, y entonces el disolvente se retiró usando un evaporador. Se añadieron 2 ml de cloroformo y 12 µl de trietilamina al residuo, la mezcla se enfrió con hielo, y entonces se le añadieron 1,3 µl de cloruro de acrilóilo. Después de que la mezcla se agitara durante 1,5 horas, la reacción se terminó con una solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio, y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, y entonces el residuo obtenido después de la retirada del disolvente se purificó por purificación de HPLC preparativa de fase inversa (agua/acetonitrilo (ácido fórmico al 0,1 %)). De este modo, se obtuvieron 2,1 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

**Ejemplo 4 Síntesis de (R)-4-amino-N-(5-clorobenzo[d]oxazol-2-il)-1-(1-metacrilóilpiperidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida (Compuesto de ejemplo 4)**

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, usando cloruro de metacrilóilo en lugar de cloruro de acrilóilo.

**Ejemplo 5 Síntesis de (R,E)-4-amino-N-(5-clorobenzo[d]oxazol-2-il)-1-(1-(but-2-enóil)piperidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida (Compuesto de ejemplo 5)**

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, usando cloruro de ácido crotonico en lugar de cloruro de acrilóilo.

**Ejemplo 6 Síntesis de (R)-1-(1-acrilóilpiperidin-3-il)-4-amino-N-(5-cianobenzo[d]oxazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida (Compuesto de ejemplo 6)**

(Etapa 1) Síntesis de (R)-3-(4-amino-3-((5-cianobenzo[d]oxazol-2-il)carbamoil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

2,32 g de ácido (R)-4-amino-1-(1-(terc-butiloxicarbonil)piperidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxílico obtenido en el Ejemplo Sintético 2 se disolvieron en 25 ml de DMA, se le añadieron 2,01 g de CDI, y la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Se añadieron 1,12 g de 5-cianobenzo[d]oxazol-2-amina a la solución de reacción, y después, se le añadieron 1,23 g de terc-butirato de sodio. La mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente, y se le añadió agua. Posteriormente, el pH se ajustó con ácido clorhídrico 2 N y, de este modo, se precipitó un sólido a partir de la misma. El sólido se recogió por filtración y se secó. De este modo, se obtuvieron 2,66 g del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido. Valor de propiedad física: m/z [M+H]<sup>+</sup> 505,3

(Etapa 2) Síntesis del compuesto de ejemplo 6

2,1 g de (R)-3-(4-amino-3-((5-cianobenzo[d]oxazol-2-il)carbamoil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en la Etapa 1 se suspendieron en 10 ml de diclorometano, y se le añadieron 10 ml de TFA a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 2 horas, y entonces el TFA se retiró usando un evaporador. Además, el residuo se destiló azeotrópicamente con tolueno, el residuo se mezcló con 20 ml de NMP y 2 ml de agua, y la mezcla se enfrió con hielo. Se le añadieron 2,88 g de carbonato de potasio y 0,4 ml de cloruro de

acrilóilo, y la mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo. Después de 2 horas, se le añadieron agua y ácido clorhídrico 2 N para ajustar el pH, y un sólido obtenido de este modo se recogió por filtración. Posteriormente, el sólido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (cloroforno-metanol) y, de este modo, se obtuvieron 0,7 g de la sustancia objetivo en forma de un sólido de color blanco.

5 **Ejemplo 7 Síntesis de (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-N-(5-metoxibenzo[d]oxazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto de ejemplo 7)**

10 El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color pardo pálido de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 6, a partir de ácido (R)-4-amino-1-(1-(terc-butiloxicarbonil)piperidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxílico del Ejemplo Sintético 2 y 5-metoxibenzo[d]oxazol-2-amina.

15 **Ejemplo 8 Síntesis de (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-N-(5-(2-metoxietil)benzo[d]oxazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida (Compuesto de ejemplo 8)**

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 6, a partir de ácido (R)-4-amino-1-(1-(terc-butiloxicarbonil)piperidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxílico del Ejemplo Sintético 2 y 5-(2-metoxietil)benzo[d]oxazol-2-amina.

20 **Ejemplo 9 Síntesis de (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-N-(oxazolo[4,5-b]piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida (Compuesto de ejemplo 9)**

25 El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 6, a partir de ácido (R)-4-amino-1-(1-(terc-butiloxicarbonil)piperidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxílico del Ejemplo Sintético 2 y oxazolo[4,5-b]piridin-2-amina.

**Ejemplo 10 Síntesis de (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-N-(4-metilbenzo[d]oxazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida (Compuesto de ejemplo 10)**

30 El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 6, a partir de ácido (R)-4-amino-1-(1-(terc-butiloxicarbonil)piperidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxílico del Ejemplo Sintético 2 y 4-metilbenzo[d]oxazol-2-amina.

35 **Ejemplo 11 Síntesis de (R)-4-amino-N-(5-fluorobenzo[d]oxazol-2-il)-1-(1-metacriloilpiperidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida (Compuesto de ejemplo 11)**

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 6, usando (R)-4-amino-N-(5-fluorobenzo[d]oxazol-2-il)-1-(piperidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida obtenida en el Ejemplo 12 (Etapa 2), y usando cloruro de metacrilóilo en lugar de cloruro de acrilóilo.

40 **Ejemplo 12 Síntesis de (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-N-(5-fluorobenzo[d]oxazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida (Compuesto de ejemplo 12)**

45 (Etapa 1) Síntesis de (R)-3-(4-amino-3-((5-fluorobenzo[d]oxazol-2-il)carbamoil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

A una solución de 1,0 g de ácido (R)-4-amino-1-(1-(terc-butiloxicarbonil)piperidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxílico obtenido en el Ejemplo Sintético 2 en 10 ml de DMA, se añadieron 895 mg de CDI, y la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Se le añadieron 462 mg de 5-fluorobenzo[d]oxazol-2-amina, y se le añadieron 9 ml de una solución 1,0 M en THF de terc-butirato de sodio gota a gota. La mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente, y entonces se le añadieron 10 ml de una solución acuosa 1 N de NaOH, y se retiró el disolvente THF. Después de que el residuo se agitara durante 1 hora, se le añadieron HCl 2 N y agua-MeOH para precipitar la mezcla. Posteriormente, un sólido obtenido de este modo se recogió por filtración y, de este modo, se obtuvieron 1,14 g del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro. Valor de propiedad física: m/z [M+H]<sup>+</sup> 497,2

(Etapa 2) Síntesis de (R)-4-amino-N-(5-fluorobenzo[d]oxazol-2-il)-1-(piperidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida

60 3,06 g de (R)-3-(4-amino-3-(5-fluorobenzo[d]oxazol-2-il)carbonil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en la Etapa 1 y 5,5 g de yoduro de sodio se suspendieron en 30 ml de acetonitrilo, y se le añadieron 4,7 ml de cloruro de trimetilsililo a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente, se le añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y, de este modo, se precipitó un sólido. Después de que el sistema se agitara durante 10 minutos, el sólido se recogió por filtración y se secó y, de este modo, se obtuvieron 2,07 g del compuesto del título en forma de un sólido de color pardo claro. Valor de propiedad física: m/z [M+H]<sup>+</sup> 398,0

(Etapa 3) Síntesis del compuesto de ejemplo 12

2 g de (R)-4-amino-N-(5-fluorobenzo[d]oxazol-2-il)-1-(piperidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida obtenida en la Etapa 2 y 2,1 g de carbonato de potasio se disolvieron en 20 ml de NMP y 2 ml de agua, y la solución se agitó bajo enfriamiento con hielo. Se le añadieron 0,4 ml de cloruro de acrilóilo, y la mezcla se agitó durante 1 hora. Se le añadió agua, y el pH se ajustó con ácido clorhídrico. Un sólido precipitado a partir de la misma se recogió por filtración. El sólido recogido de este modo por filtración se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: cloroformo-metanol), y se obtuvieron 1,79 g del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

10 **Ejemplo 13 Síntesis de (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-N-(benzo[d]oxazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida (Compuesto de ejemplo 13)**

(Etapa 1) Síntesis de (R)-3-(4-amino-3-((benzo[d]oxazol-2-il)carbamoil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

15 300 mg de (R)-3-(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo Sintético 1 se disolvieron en 3 ml de NMP. Se le añadieron 118 mg de benzo[d]oxazol-2-amina, 20 mg de xantphos y 0,15 ml de N-metilmorfolina, y se realizó una operación de desgasificación. Posteriormente, se le añadieron 7,6 mg de acetato de paladio, y en una atmósfera de monóxido de carbono, la mezcla se calentó a 110 °C y se agitó durante 2 horas. Después de que la mezcla se enfriara, se le añadieron 4,5 ml de metanol y 0,45 ml de una solución acuosa 5 N de hidróxido de sodio, y la mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Posteriormente, el pH se ajustó a 5,3 con HCl 2 N, y un sólido obtenido de este modo se recogió por filtración. El producto en bruto se purificó usando una columna de gel de sílice (eluyente:cloroformo-metanol) y, de este modo, se obtuvieron 257 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. Valor de propiedad física: m/z [M+H]<sup>+</sup> 479,3

(Etapa 2) Síntesis del compuesto de ejemplo 13

30 5 g de (R)-3-(4-amino-3-((benzo[d]oxazol-2-il)carbamoil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en la Etapa 1 se suspendieron en 50 ml de acetonitrilo, y se le añadieron 7,85 g de yoduro de sodio. Se le añadieron 6,65 ml de cloruro de trimetilsililo gota a gota con agitación a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 1 hora. Se le añadieron 87,5 ml de agua y 12,5 ml de una solución acuosa 5 N de hidróxido de sodio, y entonces el sistema se enfrió con hielo. Se le añadieron 0,895 ml de cloruro de acrilóilo gota a gota, y la mezcla se agitó durante 1 hora bajo enfriamiento con hielo. Un sólido obtenido mediante la adición de agua a la misma se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó. De este modo, se obtuvieron 4,13 g del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

40 **Ejemplo 14 Síntesis de (R,E)-4-amino-N-(benzo[d]oxazol-2-il)-1-(1-(but-2-enoil)piperidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida (Compuesto de ejemplo 14)**

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 13, usando cloruro de ácido crotónico en lugar de cloruro de acrilóilo.

45 **Ejemplo 15 Síntesis de (R,E)-4-amino-N-(5-clorobenzo[d]oxazol-2-il)-1-(1-(4-(dimetilamino)but-2-enoil)piperidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida (Compuesto de ejemplo 15)**

50 Se añadió 1 ml de ácido clorhídrico 4 N/1,4-dioxano a 5 mg de (R)-3-(4-amino-3-((5-clorobenzo[d]oxazol-2-il)carbamoil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en la Etapa 1 del Ejemplo 1, y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Posteriormente, el disolvente se retiró usando un evaporador, y el sistema se destiló azeotrópicamente con tolueno. El residuo se disolvió en 1 ml de DMF, y se le añadieron 8,5 µl de diisopropiletilamina, 2,4 mg de clorhidrato del ácido (E)-4-(dimetilamino)but-2-enoico, y 5,5 mg de HATU. La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente, y entonces la solución se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por purificación de HPLC preparativa de fase inversa (agua/acetonitrilo (ácido fórmico al 0,1 %)) y, de este modo, se obtuvieron 3,96 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

55 **Ejemplo 16 Síntesis de (R,E)-4-amino-N-(5-clorobenzo[d]oxazol-2-il)-1-(1-(4-(etil(metil)amino)but-2-enoil)piperidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida (Compuesto de ejemplo 16).**

60 El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 15, usando clorhidrato del ácido (E)-4-(etil(metil)amino)but-2-enoico en lugar de clorhidrato del ácido (E)-4-(dimetilamino)but-2-enoico.

65 **Ejemplo 17 Síntesis de (R,E)-4-amino-N-(5-clorobenzo[d]oxazol-2-il)-1-(1-(4-(dietilamino)but-2-enoil)piperidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida (Compuesto de ejemplo 17).**

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco de acuerdo con el procedimiento descrito en

el Ejemplo 15, usando clorhidrato del ácido (E)-4-(dietilamino)but-2-enoico en lugar de clorhidrato del ácido (E)-4-(dimetilamino)but-2-enoico.

**Ejemplo 18 Síntesis de (R,E)-4-amino-N-(5-clorobenzo[d]oxazol-2-il)-1-(1-(4-(isopropil(metil)amino)but-2-enoil)h)piperidin-3-y1)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida (Compuesto de ejemplo 18).**

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 15, usando clorhidrato del ácido (E)-4-(isopropil(metil)amino)but-2-enoico en lugar de clorhidrato del ácido (E)-4-(dimetilamino)but-2-enoico.

**Ejemplo 19 Síntesis de (R,E)-4-amino-N-(5-clorobenzo[d]oxazol-2-il)-1-(1-(4-(pirrolidin-1-il)but-2-enoil)piperidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida (Compuesto de ejemplo 19).**

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 15, usando clorhidrato del ácido (E)-4-(pirrolidin-1-il)but-2-enoico en lugar de clorhidrato del ácido (E)-4-(dimetilamino)but-2-enoico.

**Ejemplo 20 Síntesis de (R,E)-4-amino-N-(5-clorobenzo[d]oxazol-2-il)-1-(1-(4-(piperidin-1-il)but-2-enoil)piperidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida (Compuesto de ejemplo 20)**

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 15, usando clorhidrato del ácido (E)-4-(piperidin-1-il)but-2-enoico en lugar de clorhidrato del ácido (E)-4-(dimetilamino)but-2-enoico.

**Ejemplo 21 Síntesis de (R,E)-4-amino-N-(5-(tiofen-2-il)benzo[d]oxazol-2-il)-1-(1-(4-(dimetilamino)but-2-enoil)piperidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida (Compuesto de ejemplo 21)**

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 15, usando (R)-3-(4-amino-3-((5-(tiofen-2-il)benzo[d]oxazol-2-il)carbamoil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo 3 (Etapa 2).

**Ejemplo 22 Síntesis de (R)-4-amino-N-(benzo[d]oxazol-2-il)-1-(1-but-2-inoil)piperidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida (Compuesto de ejemplo 22)**

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo pálido de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 15, usando (R)-3-(4-amino-3-((benzo[d]oxazol-2-il)carbamoil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo 13 (Etapa 1), y ácido but-2-inoico en lugar de clorhidrato del ácido (E)-4-(dimetilamino)but-2-enoico.

**Ejemplo 23 Síntesis de (R)-1-(1-acriolilpiperidin-3-il)-4-amino-N-(5,6-dimetilbenzo[d]oxazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida (Compuesto de ejemplo 23)**

(Etapa 1) Síntesis de ácido (R)-1-(1-aciloxipiperidin-3-il)-4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxílico

A 1 g de ácido (R)-4-amino-1-(1-(terc-butiloxicarbonil)piperidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxílico del Ejemplo Sintético 3, se añadieron 15 ml de ácido clorhídrico 4 N/1,4-dioxano, y la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Posteriormente, el disolvente se retiró, y el sistema se destiló azeotrópicamente mediante la adición de tolueno al mismo. Se añadieron 50 ml de cloroformo y 3,8 ml de trietilamina al residuo. Mientras se agitaba la mezcla, se añadieron 780 µl de cloruro de acrilóilo lentamente a la misma. Después de que se confirmara la completación de la reacción, la reacción se terminó mediante la adición de 2-propanol. El disolvente se retiró, y se añadió una solución acuosa de ácido fórmico al residuo. Cuando la mezcla se ajustó a pH 3, se precipitó un sólido. Un sólido obtenido de este modo se recogió por filtración y se secó y, de este modo, se obtuvieron 840 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. Valor de propiedad física: m/z [M+H]<sup>+</sup> 318,1

(Etapa 2) Síntesis del compuesto de ejemplo 23

5 mg de ácido (R)-1-(1-aciloxipiperidin-3-il)-4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxílico obtenido en la Etapa 1 anterior se disolvieron en 150 µl de DMF. A esa solución se añadieron 8,26 µl de diisopropiletilamina, 3,85 mg de 5,6-dimetilbenzo[d]oxazol-2-amina, y 9 mg de HATU. Después de que la mezcla se agitara durante una noche, se le añadieron 850 µl de DMSO, y la mezcla se purificó por purificación de HPLC preparativa de fase inversa (agua/acetonitrilo (ácido fórmico al 0,1 %)). De este modo, se obtuvieron 1,2 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

**Ejemplo 24 Síntesis de (R)-1-(1-acriloilpirrolidin-3-il)-4-amino-N-(5-clorobenzo[d]oxazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d] pirimidina-3-carboxamida (Compuesto de ejemplo 24)**

(Etapa 1) Síntesis de (R)-3-(4-amino-3-((5-clorobenzo[d]oxazol-2-il)carbamoil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridina-1-carboxilato de terc-butilo

A una solución de 100 mg de ácido (R)-4-amino-1-(1-(terc-butiloxicarbonil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxílico obtenido en el Ejemplo Sintético 3 en 5 ml de DMF, se añadieron 56 mg de CDI, y la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Se le añadieron 73 mg de 5-clorobenzo[d]oxazol-2-amina bajo enfriamiento con hielo, y se le añadieron 17 mg de hidruro de sodio al 60 %. Después de que la mezcla se agitara durante 30 minutos bajo enfriamiento con hielo, se añadió 1 ml de agua a la misma para terminar la reacción. La solución de reacción se concentró, y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: cloroformo-metanol). De este modo, se obtuvieron 114 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. Valor de propiedad física: m/z [M+H]<sup>+</sup> 499,1

(Etapa 2) Síntesis del compuesto de ejemplo 24

15 mg de (R)-3-(4-amino-3-((5-clorobenzo[d]oxazol-2-il)carbamoil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en la Etapa 1 se mezcló con 1,5 ml de ácido clorhídrico 4 N/1,4-dioxano, la mezcla se agitó durante 1 hora, y entonces el disolvente se retiró usando un evaporador. Se añadieron 2 ml de cloroformo y 21 µl de trietilamina al residuo, la mezcla se enfrió con hielo, y entonces se le añadieron 2,4 µl de cloruro de acrilóilo. Después de que la mezcla se agitara durante 3 horas, la reacción se terminó con una solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio, y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, y entonces un residuo obtenido después de la retirada del disolvente se purificó usando una columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo:metanol). De este modo, se obtuvieron 6,8 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

**Ejemplo 25 Síntesis de (R,E)-4-amino-N-(5-clorobenzo[d]oxazol-2-il)-1-(1-(but-2-enoil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida (Compuesto de ejemplo 25)**

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 24, usando cloruro de ácido crotónico en lugar de cloruro de acrilóilo.

**Ejemplo 26 Síntesis de (R,E)-4-amino-N-(5-clorobenzo[d]oxazol-2-il)-1-(1-(3-metilbut-2-enoil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida (Compuesto de ejemplo 26)**

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 24, usando cloruro de 3-metilbut-2-enoilo en lugar de cloruro de acrilóilo.

**Ejemplo 27 Síntesis de (R)-1-(1-acriloilpirrolidin-3-il)-4-amino-N-(benzo[d]oxazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida (Compuesto de ejemplo 27)**

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 24, a partir de ácido (R)-4-amino-1-(1-(terc-butiloxicarbonil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxílico del Ejemplo Sintético 3 y benzo[d]oxazol-2-amina.

**Ejemplo 28 Síntesis de (R)-1-(1-acriloilpirrolidin-3-il)-4-amino-N-(5-(tiofen-2-il)benzo[d]oxazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida (Compuesto de ejemplo 28)**

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 24, a partir de ácido (R)-4-amino-1-(1-(terc-butiloxicarbonil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxílico del Ejemplo Sintético 3 y 5-(tiofen-2-il)benzo[d]oxazol-2-amina.

**Ejemplo 29 Síntesis de (R)-1-(1-acriloilpirrolidin-3-il)-4-amino-N-(5-metilbenzo[d]oxazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida (Compuesto de ejemplo 29)**

El compuesto del título se obtuvo como un color amarillo pálido de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 24, a partir de ácido (R)-4-amino-1-(1-(terc-butiloxicarbonil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxílico del Ejemplo Sintético 3 y 5-metilbenzo[d]oxazol-2-amina.

**Ejemplo 30 Síntesis de (R)-1-(1-acriloilpirrolidin-3-il)-4-amino-N-(5-fluorobenzo[d]oxazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d] pirimidina-3-carboxamida (Compuesto de ejemplo 30)**

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo pálido de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 24, a partir de ácido (R)-4-amino-1-(1-(terc-butiloxicarbonil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxílico del Ejemplo Sintético 3 y 5-fluorobenzo[d]oxazol-2-amina.

**Ejemplo 31 Síntesis de (R)-1-(1-acriloilpirrolidin-3-il)-4-amino-N-(5-(4-clorofenil)benzo[d]oxazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida (Compuesto de ejemplo 31)**

(Etapa 1) Síntesis de 5-(4-clorofenil)benzo[d]oxazol-2-amina

5 El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 1 del Ejemplo 3, usando ácido 4-clorofenilborónico en lugar de ácido tiofen-2-ilborónico. Valor de propiedad física: m/z [M+H]<sup>+</sup> 245,1

10 (Etapa 2) Síntesis del compuesto de ejemplo 31

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 24, a partir de ácido (R)-4-amino-1-(1-(terc-butiloxicarbonil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxílico del Ejemplo Sintético 3 y 5-(4-clorofenil)benzo[d]oxazol-2-amina obtenida en la Etapa 1 anterior.

15 **Ejemplo 32 Síntesis de (R,E)-4-amino-N-(5-clorobenzo[d]oxazol-2-il)-1-(1-(4-(dimetilamino)but-2-enoil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida (Compuesto de ejemplo 32)**

20 A 15 mg de (R)-3-(4-amino-3-((5-clorobenzo[d]oxazol-2-il)carbamoil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en la Etapa 1 del Ejemplo 24, se añadieron 1,5 ml de ácido clorhídrico 4 N/1,4-dioxano, y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Posteriormente, el disolvente se retiró usando un evaporador, y el residuo se destiló azeotrópicamente con tolueno. El residuo se disolvió en 1 ml de DMF, y se le añadieron 13 µl de diisopropiletilamina, 3,7 mg de clorhidrato del ácido (E)-4-(dimetilamino)but-2-enoico, y 8,4 mg de HATU. Después de que la mezcla se agitara durante 1 hora a temperatura ambiente, la solución se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por purificación de HPLC preparativa de fase inversa (agua/acetonitrilo (ácido fórmico al 0,1 %)) y, de este modo, se obtuvieron 4,2 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

30 **Ejemplo 33 Síntesis de (R,E)-4-amino-N-(5-clorobenzo[d]oxazol-2-il)-1-(1-(4-(etil(metil)amino)but-2-enoil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida (Compuesto de ejemplo 33)**

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 32, usando clorhidrato del ácido (E)-4-(etil(metil)amino)but-2-enoico en lugar de clorhidrato del ácido (E)-4-(dimetilamino)but-2-enoico.

35 **Ejemplo 34 Síntesis de (R,E)-4-amino-N-(5-clorobenzo[d]oxazol-2-il)-1-(1-(4-(dietilamino)but-2-enoil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida (Compuesto de ejemplo 34)**

40 El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 32, usando clorhidrato del ácido (E)-4-(dietilamino)but-2-enoico en lugar de clorhidrato del ácido (E)-4-(dimetilamino)but-2-enoico.

**Ejemplo 35 Síntesis de (R,E)-4-amino-N-(5-clorobenzo[d]oxazol-2-il)-1-(1-(4-(isopropil(metil)amino)but-2-enoil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida (Compuesto de ejemplo 35).**

45 El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 32, usando clorhidrato del ácido (E)-4-(isopropil(metil)amino)but-2-enoico en lugar de clorhidrato del ácido (E)-4-(dimetilamino)but-2-enoico.

50 **Ejemplo 36 Síntesis de (R,E)-4-amino-N-(5-clorobenzo[d]oxazol-2-il)-1-(1-(4-(pirrolidin-1-il)but-2-enoil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida (Compuesto de ejemplo 36).**

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 32, usando clorhidrato del ácido (E)-4-(pirrolidin-1-il)but-2-enoico en lugar de clorhidrato del ácido (E)-4-(dimetilamino)but-2-enoico.

55 **Ejemplo 37 Síntesis de (R,E)-4-amino-N-(5-clorobenzo[d]oxazol-2-il)-1-(1-(4-(piperidin-1-il)but-2-enoil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida (Compuesto de ejemplo 37)**

60 El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 32, usando clorhidrato del ácido (E)-4-(piperidin-1-il)but-2-enoico en lugar de clorhidrato del ácido (E)-4-(dimetilamino)but-2-enoico.

**Ejemplo 38 Síntesis de (R)-1-(1-acriloilpirrolidin-3-il)-4-amino-N-(5-metoxibenzo[d]oxazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida (Compuesto de ejemplo 38)**

65 El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco de acuerdo con el procedimiento descrito en

el Ejemplo 6, a partir de ácido (R)-4-amino-1-(1-(terc-butiloxycarbonil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxílico del Ejemplo Sintético 3 y 5-metoxibenzo[d]oxazol-2-amina.

**Ejemplo 39 Síntesis de (R)-1-(1-acriloilpirrolidin-3-il)-4-amino-N-(5-cianobenzo[d]oxazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida (Compuesto de ejemplo 39)**

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 6, a partir de ácido (R)-4-amino-1-(1-(terc-butiloxycarbonil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxílico del Ejemplo Sintético 3 y 5-cianobenzo[d]oxazol-2-amina.

**Ejemplo 40 Síntesis de (R)-1-(1-acriloilpirrolidin-3-il)-4-amino-N-(5-(2-metoxietil)benzo[d]oxazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida (Compuesto de ejemplo 40)**

El compuesto se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo pálido de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 6, a partir de ácido (R)-4-amino-1-(1-(terc-butiloxycarbonil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxílico del Ejemplo Sintético 3 y 5-(2-metoxietil)benzo[d]oxazol-2-amina.

**Ejemplo 41 Síntesis de (R)-1-(1-acriloilpirrolidin-3-il)-4-amino-N-(5-fenilbenzo[d]oxazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida (Compuesto de ejemplo 41)**

(Etapa 1) Síntesis de (R)-3-(4-amino-3-((5-fenilbenzo[d]oxazol-2-il)carbamoil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

20 mg de ácido (R)-4-amino-1-(1-(terc-butiloxycarbonil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxílico del Ejemplo Sintético 3 se suspendieron en 1 ml de THF, y se le añadieron 12 mg de CDI a temperatura ambiente con agitación. La mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente, se le añadieron 24 mg de 5-fenilbenzo[d]oxazol-2-amina, y entonces la mezcla se enfrió con hielo. Se le añadieron 172 µl de una solución 1,0 M en THF de hexametildisilazano de litio gota a gota. Después de que la mezcla se agitara durante 1 hora, la reacción se terminó mediante la adición de 30 µl de ácido acético a la misma. Después de que el disolvente se retirara, el residuo se purificó por purificación de HPLC preparativa de fase inversa (agua/acetonitrilo (ácido fórmico al 0,1 %)) y, de este modo, se obtuvieron 12,8 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. Valor de propiedad física: m/z [M+H]<sup>+</sup> 541,1

(Etapa 2) Síntesis del compuesto de ejemplo 41

A 12,8 mg de (R)-3-(4-amino-3-((5-fenilbenzo[d]oxazol-2-il)carbamoil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en la Etapa 1 anterior, se añadieron 1,5 ml de ácido clorhídrico 4 N/1,4-dioxano, y la mezcla se agitó durante 1 hora. Posteriormente, el disolvente se retiró, y el sistema se destiló azeotrópicamente con 1 ml de tolueno. Se añadieron 1 ml de cloroformo y 16 µl de trietilamina al residuo, y la mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo. Se añadieron 1,9 µl de cloruro de acrilóilo a la solución, y la mezcla se agitó durante 1 hora. Posteriormente, la reacción se terminó con una solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio, y se extrajo usando cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, y entonces un residuo obtenido después de la retirada del disolvente se purificó por purificación de HPLC preparativa de fase inversa (agua/acetonitrilo (ácido fórmico al 0,1 %)). De este modo, se obtuvieron 3,46 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

**Ejemplo 42 Síntesis de (R,E)-4-amino-N-(5-fenilbenzo[d]oxazol-2-il)-1-(1-(4-(dimetilamino)but-2-enoil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida (Compuesto de ejemplo 42)**

A 5 mg de (R)-3-(4-amino-3-((5-fenilbenzo[d]oxazol-2-il)carbamoil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en la Etapa 1 del Ejemplo 41, se añadió 1 ml de ácido clorhídrico N/1,4-dioxano, y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Posteriormente, el disolvente se retiró, y el residuo se destiló azeotrópicamente con 1 ml de tolueno. El residuo se disolvió en 1 ml de DMF, se le añadieron 7,9 µl de diisopropilamina, 2,2 mg de clorhidrato del ácido (E)-4-(dimetilamino)but-2-enoico, y 5,18 mg de HATU. La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente, y entonces la solución se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por purificación de HPLC preparativa de fase inversa (agua/acetonitrilo (ácido fórmico al 0,1 %)). De este modo, se obtuvieron 3,04 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

**Ejemplo 43 Síntesis de (R)-1-(1-acriloilpirrolidin-3-il)-4-amino-N-(5-(trifluorometil)benzo[d]oxazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida (Compuesto de ejemplo 43)**

(Etapa 1) Síntesis de (R)-3-(4-amino-3-((5-(trifluorometil)benzo[d]oxazol-2-il)carbamoil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

32 mg de ácido (R)-4-amino-1-(1-(terc-butiloxycarbonil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxílico del Ejemplo Sintético 3 se suspendieron en 2 ml de THF, y se le añadieron 55 mg de CDI a temperatura ambiente con

agitación. La mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente, y se le añadieron 28 mg de 5-(trifluorometil)benzo[d]oxazol-2-amina. Posteriormente, la mezcla se enfrió con hielo, y se le añadieron 183 µl de una solución 1,0 M en THF de hexametildisilazano de litio gota a gota. Después de que la mezcla se agitara durante 1 hora, un sólido obtenido mediante la adición de agua a la misma se recogió por filtración. El sólido se lavó con un disolvente mixto de hexano/acetato de etilo y, de este modo, se obtuvieron 35 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido. Valor de propiedad física: m/z [M+H]<sup>+</sup> 533,3

(Etapa 2) Síntesis del compuesto del Ejemplo 43

Se añadieron 500 µl de diclorometano a 8 mg de (R)-3-(4-amino-3-((5-(trifluorometil)benzo[d]oxazol-2-il)carbamoil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en la Etapa 1 anterior, y se le añadieron 200 µl de ácido trifluoroacético. La mezcla se agitó durante 30 minutos. Posteriormente, el disolvente se retiró, y el residuo se destiló azeotrópicamente con 1 ml de tolueno. Se añadieron 2 ml de cloroformo y 11 µl de trietilamina al residuo, y la mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo. Se añadieron 1,2 µl de cloruro de acrilóilo a la solución, y la mezcla se agitó durante 1 hora. Posteriormente, la reacción se terminó con una solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio, y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, y entonces un residuo obtenido después de la retirada del disolvente se purificó por purificación de HPLC preparativa de fase inversa (agua/acetonitrilo (ácido fórmico al 0,1 %)). De este modo, se obtuvieron 1,58 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

**Ejemplo 44 Síntesis de (R,E)-4-amino-N-(5-(trifluorometil)benzo[d]oxazol-2-il)-1-(1-(4-(dimetilamino)but-2-enoil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida (Compuesto de ejemplo 44)**

A 5 mg de (R)-3-(4-amino-3-((5-(trifluorometil)benzo[d]oxazol-2-il)carbamoil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en la Etapa 1 del Ejemplo 43, se añadieron 500 µl de diclorometano, y se le añadieron adicionalmente 200 µl de ácido trifluoroacético. La mezcla se agitó durante 30 minutos. Posteriormente, el disolvente se retiró, y el residuo se destiló azeotrópicamente con 1 ml de tolueno. El residuo se disolvió en 1 ml de DMF, y se le añadieron 6,5 µl de diisopropiletilamina, 1,9 mg de clorhidrato del ácido (E)-4-(dimetilamino)but-2-enoico y 4,3 mg de HATU. La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente, y entonces la solución se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por purificación de HPLC preparativa de fase inversa (agua/acetonitrilo (ácido fórmico al 0,1 %)) y, de este modo, se obtuvieron 2,88 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

**Ejemplo 45 Síntesis de 1-(1-acrilóilazetidina-3-il)-4-amino-N-(5-clorobenzo[d]oxazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida (Compuesto de ejemplo 45)**

(Etapa 1) Síntesis de 3-(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

240 mg de 3-hidroxiacetidina-1-carboxilato de terc-butilo se disolvieron en 2 ml de cloroformo, y se le añadieron 290 µl de trietilamina y 130 µl de cloruro de metanosulfonilo a 0 °C. Después de que la mezcla se agitara durante 1 hora bajo enfriamiento con hielo, se le añadieron cloroformo y agua, y se separó una capa orgánica. La capa orgánica se lavó con una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y agua y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. Se añadieron 300 mg de 3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina sintetizada por el método descrito en el documento WO 2007/126841, 570 mg de carbonato de potasio, y 3 ml de DMA al residuo, y la mezcla se calentó a 100 °C y se agitó durante 11 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El residuo se purificó por cromatografía en gel de amina (hexano/acetato de etilo = 1:1 → 0:1) y, de este modo, se obtuvieron 232 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido. Valor de propiedad física: m/z [M+H]<sup>+</sup> 417,1

(Etapa 2) Síntesis de 4-amino-1-(1-ácido (terc-butiloxicarbonil)azetidina-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxílico

262 mg de 3-(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en la Etapa 1 se disolvieron en 10 ml de metanol y 1 ml de trietilamina. Después de que la atmósfera se cambiara a una atmósfera de monóxido de carbono, se le añadieron 51 mg de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno-paladio (II)-diclorometano, y la mezcla se calentó a 80 °C durante 14 horas. Después de que la mezcla se enfriara, el disolvente se retiró de la solución, se añadió 1 ml de 1,4-dioxano al residuo, y se le añadieron adicionalmente 500 µl de una solución acuosa 5 N de NaOH. La mezcla se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente, y entonces la mezcla se ajustó a pH 4 con ácido clorhídrico 2 N. La mezcla se enfrió con hielo, y un sólido precipitado mediante la adición de agua a la misma se recogió por filtración y se secó. De este modo, se obtuvieron 42 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color pardo pálido. Valor de propiedad física: m/z [M+H]<sup>+</sup> 335,2

(Etapa 3) Síntesis de 3-(4-amino-3-((5-clorobenzo[d]oxazol-2-il)carbamoil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo

42 mg de 4-amino-1-(1-ácido (terc-butiloxicarbonil)azetidina-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxílico obtenido en

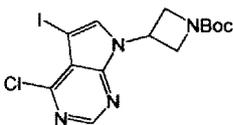
la Etapa 2 anterior se disolvieron en 3 ml de DMF, se le añadieron 24 mg de CDI, y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Se le añadieron adicionalmente 4 mg de CDI, y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Se añadieron 42 mg de 5-clorobenzo[d]oxazol-2-amina a la solución, la mezcla se enfrió con hielo, y se le añadieron 10 mg de hidruro de sodio (60 %). Después de que la mezcla se agitara durante 1 hora, la reacción se terminó con agua, y se retiró el disolvente. El residuo se purificó por purificación de HPLC preparativa de fase inversa (agua/acetoneitrilo (ácido fórmico al 0,1 %)) y, de este modo, se obtuvieron 34 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. Valor de propiedad física: m/z [M+H]<sup>+</sup> 485,2

(Etapa 4) Síntesis del compuesto de ejemplo 45

A 10 mg de 3-(4-amino-3-((5-clorobenzo[d]oxazol-2-il)carbamoil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en la Etapa 3 anterior, se añadió 1 ml de ácido clorhídrico 4 N/1,4-dioxano, y la mezcla se agitó durante 1 hora. Posteriormente, el disolvente se retiró, y el residuo se destiló azeotrópicamente con 1 ml de tolueno. Se añadieron 1 ml de cloroformo y 14 µl de trietilamina al residuo, y la mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo. Se añadieron 1,7 µl de cloruro de acrilóilo a la solución, y la mezcla se agitó durante 1 hora. Posteriormente, la reacción se terminó con una solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio, y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, y entonces un residuo obtenido después de la retirada del disolvente se purificó por purificación de HPLC preparativa de fase inversa (agua/acetoneitrilo (ácido fórmico al 0,1 %)). De este modo, se obtuvieron 0,69 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

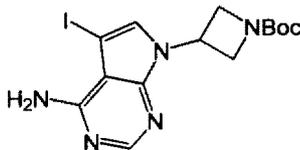
**Ejemplo 46 Síntesis de 7-(1-acrilóilazetidín-3-il)-4-amino-N-(5-clorobenzo[d]oxazol-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carboxamida (Compuesto de ejemplo 46)**

(Etapa 1) Síntesis de 3-(4-cloro-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo



Se añadieron 2,3 ml de DEAD a 80 ml de una solución en tetrahydrofurano de 2,00 g de 4-cloro-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina, 1,86 g de N-Boc-3-hydroxiazetidina y 3,75 g de trifenilfosfina, y el líquido de reacción se agitó durante 1 hora. El líquido de reacción se concentró y se lavó con acetato de etilo y, de este modo, se obtuvieron 2,55 g del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. Valor de propiedad física: m/z [M+H]<sup>+</sup> 435,0

(Etapa 2) Síntesis de 3-(4-amino-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo



A 1,5 g de 3-(4-cloro-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en la Etapa 1 anterior, se añadieron 6 ml de tetrahydrofurano y 6 ml de amoníaco acuoso al 28 %, y la mezcla de reacción se agitó durante 1,5 horas a 100 °C en un aparato de reacción de microondas. Se le añadieron cloroformo y agua, y se separó una capa orgánica. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. De este modo, se obtuvieron 1,5 g del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. Valor de propiedad física: m/z [M+H]<sup>+</sup> 416,0

(Etapa 3) Síntesis de 3-(4-amino-5-((5-clorobenzo[d]oxazol-2-il)carbamoil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo

32 mg de 3-(4-amino-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en la Etapa 2 anterior, 20 mg de 5-clorobenzo[d]oxazol-2-amina, y 28 µl de diazabicycloundeceno se disolvieron en 1 ml de DMF, y se le añadieron adicionalmente 9 mg de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II)-diclorometano. La mezcla se agitó durante 1,5 horas a 80 °C en una atmósfera de monóxido de carbono. La mezcla se repartió con cloroformo y agua, y la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio. Posteriormente, un residuo obtenido tras la retirada del disolvente se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente:hexano/acetato de etilo = 1/1 → acetato de etilo/metanol = 10/1) y, de este modo, se obtuvieron 20 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color pardo pálido. Valor de propiedad física: m/z [M+H]<sup>+</sup> 484,2

(Etapa 4) Síntesis del compuesto de ejemplo 46

A 5 mg de 3-(4-amino-5-((5-clorobenzo[d]oxazol-2-il)carbamoil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en la Etapa 3 anterior, se añadió 1 ml de ácido clorhídrico 4 N/1,4-dioxano, y la mezcla se agitó durante 1 hora. Posteriormente, el disolvente se retiró, y el residuo se destiló azeotrópicamente con 1 ml de tolueno. Se añadieron 1 ml de cloroformo y 14 µl de trietilamina al residuo, y la mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo. Se añadieron 1,7 µl de cloruro de acrilóilo a la solución, y la mezcla se agitó durante 1 hora. Posteriormente, la reacción se terminó con una solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio, y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, y entonces un residuo obtenido después de la retirada del disolvente se purificó por purificación de HPLC preparativa de fase inversa (agua/acetoneitrilo (ácido fórmico al 0,1 %)). De este modo, se obtuvieron 2,21 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

**Ejemplo 47 Síntesis de (E)-4-amino-N-(5-clorobenzo[d]oxazol-2-il)-7-(1-(4-(dimetilamino)but-2-enoil)azetidina-3-il)7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carboxamida (Compuesto de ejemplo 47)**

A 5 mg de 3-(4-amino-5-((5-clorobenzo[d]oxazol-2-il)carbamoil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en la Etapa 3 del Ejemplo 46, se añadió 1 ml de ácido clorhídrico 4 N/1,4-dioxano, y la mezcla se agitó durante 1 hora. Posteriormente, el disolvente se retiró, y el residuo se destiló azeotrópicamente con 1 ml de tolueno. El residuo se disolvió en 1 ml de DMF, se le añadieron 14,4 µl de diisopropilamina, 4,1 mg de clorhidrato del ácido (E)-4-(dimetilamino)but-2-enoico y 9,4 mg de HATU. Después de que la mezcla se agitara durante 1 hora a temperatura ambiente, la solución se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por purificación de HPLC preparativa de fase inversa (agua/acetoneitrilo (ácido fórmico al 0,1 %)) y, de este modo, se obtuvieron 4,67 mg del compuesto del título.

**Ejemplo 48 Síntesis de (R)-7-(1-acrilóilpirrolidina-3-il)-4-amino-N-(5-clorobenzo[d]oxazol-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carboxamida (Compuesto de ejemplo 48)**

(Etapa 1) Síntesis de (R)-3-(4-cloro-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

5,00 g de 4-cloro-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina sintetizada por el método descrito en el documento WO 2005/042556, 19,1 g de (S)-3-(metilsulfonilo)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo, y 23,5 g de carbonato de cesio se suspendieron en 25 ml de acetoneitrilo, y la mezcla se calentó durante 3 horas a 60 °C. Después de que la suspensión se enfriara, se le añadieron agua y metanol, y un sólido obtenido de este modo se recogió por filtración y se secó. De este modo, se obtuvieron 5,65 g del compuesto del título en forma de un sólido de color pardo pálido.

(Etapa 2) (R)-3-(4-amino-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

A 5 g de (R)-3-(4-cloro-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en la Etapa 1 anterior, se añadieron 40 ml de amoniaco acuoso al 28 %, y el líquido de reacción se agitó durante 1,5 horas a 100 °C en un aparato de reacción de microondas. La mezcla se agitó durante 1 hora bajo enfriamiento con hielo, y un sólido precipitado a partir de la misma se recogió por filtración y se lavó con metanol frío. De este modo, se obtuvieron 3,91 g del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

(Etapa 3) Síntesis de (R)-3-(4-amino-5-((5-clorobenzo[d]oxazol-2-il)carbamoil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

93 mg de 3-(4-amino-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en la Etapa 2 anterior, 110 mg de 5-clorobenzo[d]oxazol-2-amina, y 100 µl de diazabicycloundeceno se disolvieron en 2 ml de DMF, y se le añadieron 35 mg de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno-paladio (II)-diclorometano. La mezcla se agitó durante 2,5 horas a 80 °C en una atmósfera de monóxido de carbono. La mezcla se repartió con cloroformo y agua, y la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio. Posteriormente, un residuo obtenido tras la retirada del disolvente se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 1/1 → acetato de etilo/metanol = 10/1) y, de este modo, se obtuvieron 106 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color pardo pálido. Valor de propiedad física: m/z [M+H]<sup>+</sup> 498,1

(Etapa 4) Síntesis del compuesto de ejemplo 48

A 20 mg de (R)-3-(4-amino-5-((5-clorobenzo[d]oxazol-2-il)carbamoil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en la Etapa 3 anterior, se añadió 1 ml de ácido clorhídrico 4 N/1,4-dioxano, y la mezcla se agitó durante 1 hora. Posteriormente, el disolvente se retiró, y el residuo se destiló azeotrópicamente con 1 ml de tolueno. Se añadieron 2 ml de cloroformo y 28 µl de trietilamina al residuo, y la mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo. Se añadieron 3,2 µl de cloruro de acrilóilo a la solución, y la mezcla se agitó durante 1 hora. Posteriormente, la reacción se terminó con una solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio, y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, y entonces un residuo obtenido después de la retirada del disolvente se purificó por purificación de HPLC preparativa de fase inversa (agua/acetoneitrilo (ácido fórmico al 0,1 %)). De este modo, se obtuvieron 3,52 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

**Ejemplo 49 Síntesis de (R,E)-4-amino-N-(5-clorobenzo[d]oxazol-2-il)-7-(1-(4-(dimetilamino)but-2-enil)pirrolidin-3-il) 7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carboxamida (Compuesto de ejemplo 49)**

5 A 13 mg de (R)-3-(4-amino-5-((5-clorobenzo[d]oxazol-2-il)carbamoil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en la Etapa 3 del Ejemplo 48, se añadió 1 ml de ácido clorhídrico 4 N/1,4-dioxano, y la mezcla se agitó durante 1 hora. Posteriormente, el disolvente se retiró, y el residuo se destiló azeotrópicamente con 1 ml de tolueno. El residuo se disolvió en 1 ml de DMF, y se le añadieron 14,4 µl de diisopropiletilamina, 4,1 mg de clorhidrato del ácido (E)-4-(dimetilamino)but-2-enoico y 9,6 mg de HATU. La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente, y entonces la solución se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por purificación de HPLC preparativa de fase inversa (agua/acetronitrilo (ácido fórmico al 0,1 %)) y, de este modo, se obtuvieron 6,66 mg del compuesto del título.

**Ejemplo 50 Síntesis de (R,E)-4-amino-N-(5-clorobenzo[d]oxazol-2-il)-7-(1-(4-(etil(metil)amino)but-2-enil)pirrolidin-3-il) 7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carboxamida (Compuesto de ejemplo 50)**

15 El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 49, usando clorhidrato del ácido (E)-4-(etil(metil)amino)but-2-enoico en lugar de clorhidrato del ácido (E)-4-(dimetilamino)but-2-enoico.

**Ejemplo 51 Síntesis de (R,E)-4-amino-N-(5-clorobenzo[d]oxazol-2-il)-7-(1-(4-(dietilamino)but-2-enil)pirrolidin-3-il) 7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carboxamida (Compuesto de ejemplo 51)**

20 El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 49, usando clorhidrato del ácido (E)-4-(dietilamino)but-2-enoico en lugar de clorhidrato del ácido (E)-4-(dimetilamino)but-2-enoico.

**Ejemplo 52 Síntesis de (R,E)-4-amino-N-(5-clorobenzo[d]oxazol-2-il)-7-(1-(4-(isopropil(metil)amino)but-2-enil)pirrolidin-3-il) 7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carboxamida (Compuesto de ejemplo 52).**

30 El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 49, usando clorhidrato del ácido (E)-4-(isopropil(metil)amino)but-2-enoico en lugar de clorhidrato del ácido (E)-4-(dimetilamino)but-2-enoico.

**Ejemplo 53 Síntesis de (R,E)-4-amino-N-(5-clorobenzo[d]oxazol-2-il)-7-(1-(4-(pirrolidin-1-il)but-2-enil)pirrolidin-3-il) 7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carboxamida (Compuesto de ejemplo 53)**

35 El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 49, usando clorhidrato del ácido (E)-4-(pirrolidin-1-il)but-2-enoico en lugar de clorhidrato del ácido (E)-4-(dimetilamino)but-2-enoico.

**Ejemplo 54 Síntesis de (R,E)-4-amino-N-(5-clorobenzo[d]oxazol-2-il)-7-(1-(4-(piperidin-1-il)but-2-enil)pirrolidin-3-il) 7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carboxamida (Compuesto de ejemplo 54)**

40 El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 49, usando clorhidrato del ácido (E)-4-(piperidin-1-il)but-2-enoico en lugar de clorhidrato del ácido (E)-4-(dimetilamino)but-2-enoico.

**Ejemplo 55 Síntesis de (R)-7-(1-acriolpirrolidin-3-il)-4-amino-N-(5-fenilbenzo[d]oxazol-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carboxamida (Compuesto de ejemplo 55)**

50 (Etapa 1) Síntesis de (R)-3-(4-amino-5-((5-fenilbenzo[d]oxazol-2-il)carbamoil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo.

55 El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color pardo de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 3 del Ejemplo 48, usando 5-fenilbenzo[d]oxazol-2-amina en lugar de 5-clorobenzo[d]oxazol-2-amina. Valor de propiedad física: m/z [M+H]<sup>+</sup> 540,3

(Etapa 2) Síntesis del compuesto de ejemplo 55

60 El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Ejemplo 48, usando (R)-3-(4-amino-5-((5-fenilbenzo[d]oxazol-2-il)carbamoil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en la Etapa 1 anterior.

**Ejemplo 56 Síntesis de (R,E)-4-amino-N-(5-fenilbenzo[d]oxazol-2-il)-7-(1-(4-(dimetilamino)but-2-enoil)pirrolidin-3-il) 7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carboxamida (Compuesto de ejemplo 56)**

5 A 13 mg de (R)-3-(4-amino-5-((5-fenilbenzo[d]oxazol-2-il)carbamoil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)pirrolidina-1-caxboxilato de terc-butilo obtenido en la Etapa 1 del Ejemplo 55, se añadió 1 ml de ácido clorhídrico 4 N/1,4-dioxano, y la mezcla se agitó durante 1 hora. Posteriormente, el disolvente se retiró, y el residuo se destiló azeotrópicamente con 1 ml de tolueno. El residuo se disolvió en 1 ml de DMF, y se le añadieron 14,4 µl de diisopropiletilamina, 4,1 mg de clorhidrato del ácido (E)-4-(dimetilamino)but-2-enoico, y 9,6 mg de HATU. Después de que la mezcla se agitara durante 1 hora a temperatura ambiente, la solución se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por purificación de HPLC preparativa de fase inversa (agua/acetonitrilo (ácido fórmico al 0,1 %)) y, de este modo, se obtuvieron 6,66 mg del compuesto del título.

**Ejemplo 57 Síntesis de (R,E)-4-amino-N-(5-fenilbenzo[d]oxazol-2-il)-7-(1-(4-(etil(metil)amino)but-2-enoil)pirrolidin-3-il) 7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carboxamida (Compuesto de ejemplo 57).**

15 El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 56, usando clorhidrato del ácido (E)-4-(etil(metil)amino)but-2-enoico en lugar de clorhidrato del ácido (E)-4-(dimetilamino)but-2-enoico.

**Ejemplo 58 Síntesis de (R,E)-4-amino-N-(5-fenilbenzo[d]oxazol-2-il)-7-(1-(4-(dietilamino)but-2-enoil)pirrolidin-3-il) 7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carboxamida (Compuesto de ejemplo 58)**

20 El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 56, usando clorhidrato del ácido (E)-4-(dietilamino)but-2-enoico en lugar de clorhidrato del ácido (E)-4-(dimetilamino)but-2-enoico.

**Ejemplo 59 Síntesis de (R,E)-4-amino-N-(5-fenilbenzo[d]oxazol-2-il)-7-(1-(4-(isopropil(metil)amino)but-2-enoil)pirrolidin-3-il) 7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carboxamida (Compuesto de ejemplo 59).**

30 El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 56, usando clorhidrato del ácido (E)-4-(isopropil(metil)amino)but-2-enoico en lugar de clorhidrato del ácido (E)-4-(dimetilamino)but-2-enoico.

**Ejemplo 60 Síntesis de (R,E)-4-amino-N-(5-fenilbenzo[d]oxazol-2-il)-7-(1-(4-(pirrolidin-1-il)but-2-enoil)pirrolidin-3-il) 7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carboxamida (Compuesto de ejemplo 60).**

35 El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 56, usando clorhidrato del ácido (E)-4-(pirrolidin-1-il)but-2-enoico en lugar de clorhidrato del ácido (E)-4-(dimetilamino)but-2-enoico.

**Ejemplo 61 Síntesis de (R,E)-4-amino-N-(5-fenilbenzo[d]oxazol-2-il)-7-(1-(4-(piperidin-1-il)but-2-enoil)pirrolidin-3-il) 7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carboxamida (Compuesto de ejemplo 61).**

40 El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 56, usando clorhidrato del ácido (E)-4-(piperidin-1-il)but-2-enoico en lugar de clorhidrato del ácido (E)-4-(dimetilamino)but-2-enoico.

**Ejemplo 62 Síntesis de (R,E)-7-(3-((2-(4-(4-(3-(4-amino-3-(benzo[d]oxazol-2-il)carbamoil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-il)-4-oxobut-2-en-1-il)piperazin-1-il)etil)amino)-3-oxopropil) 5,5-difluoro-1,3-dimetil-5H-dipirrolo[1,2-c:2',1'-f][1,3,2]diazaborinin-4-ilo-5-uido (Compuesto de ejemplo P-1).**

50

(Etapa 1) Síntesis de ácido (E)-4-(4-(2((terc-butoxicarbonil)amino)etil)piperazin-1-il)but-2-enoico

55 2 g de (2-(piperazin)-1-il)etil)carbamoato de terc-butilo se disolvieron en 20 ml de DMSO, y se le añadieron 1,35 ml de trietilamina. A esa solución se añadió (E)-4-bromobut-2-enoato de metilo en una cantidad total de 1,14 ml a temperatura ambiente. Después de que la mezcla se agitara durante 1,5 horas, la solución se añadió a una solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio, y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de sodio, subsiguientemente el disolvente se retiró, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: cloroformo:metanol). Se añadieron 10 ml de trietilamina y 10 ml de agua al producto obtenido, y la mezcla se agitó durante una noche a 100 °C. El disolvente se retiró de la solución de reacción, y se obtuvieron 2,05 g del compuesto del título en forma de un material amorfo de color naranja.

(Etapa 2) Síntesis de (R,E)-(2-(4-(4-(3-(4-amino-3-(benzo[d]oxazol-2-il)carbamoil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-il)-4-oxobut-2-en-1-il)piperazin-1-il)etil)carbamoato de terc-butilo

65 200 mg de (R)-3-(4-amino-3-((benzo[d]oxazol-2-il)carbamoil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carboxilato

de terc-butilo obtenido en la Etapa 1 del Ejemplo 13 se disolvieron en 3 ml de cloroformo, y se le añadió 1 ml de ácido trifluoroacético a temperatura ambiente. Después de 1 hora, el disolvente se retiró, el residuo se disolvió en acetonitrilo y se le añadió trietilamina. Posteriormente, el disolvente se retiró, el residuo se disolvió de nuevo en cloroformo/metanol, y se retiró el disolvente. El residuo se disolvió en 5 ml de DMF, y se le añadieron 176 mg de ácido (E)-4-(4-(2((terc-butoxicarbonil)amino)etil)piperazin-1-il)but-2-enoico obtenido en la Etapa 1 anterior. Se le añadieron 104 mg de WSC, y la mezcla se agitó. Después de 2 horas, se le añadió acetato de etilo, y una capa orgánica se lavó con una solución saturada acuosa de cloruro de amonio. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, subsiguientemente el disolvente se retiró, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: cloroformo:metanol). De este modo, se obtuvieron 128,4 mg del compuesto del título.

(Etapa 3) Síntesis de (R,E)-4-amino-1-(1-(4-(4-(2-aminoetil)piperazin-1-il)but-2-enoil)piperidin-3-il)-N-(benzo[d]oxazol-2-ilcarbamoil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida

128 mg de (R,E)-terc-butyl(2-(4-(4-(3-(4-amino-3-(benzo[d]oxazol-2-ilcarbamoil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-il)-4-oxobut-2-en-1-il)piperazin-1-il)etil)carbamato obtenido en la Etapa 2 anterior se disolvieron en 2 ml de cloroformo, y se le añadió 1 ml de ácido trifluoroacético. Después de 10 minutos, la solución de reacción se concentró y se disolvió en acetonitrilo. Se añadió trietilamina a la misma, y la mezcla se concentró de nuevo. El residuo se purificó por cromatografía en gel de amina (eluyente: cloroformo:metanol), y se obtuvieron 98,1 mg del compuesto del título.

(Etapa 4) Síntesis del compuesto de ejemplo P-1

93 mg de (R,E)-4-amino-1-(1-(4-(4-(2-aminoetil)piperazin-1-il)but-2-enoil)piperidin-3-il)-N-(benzo[d]oxazol-2-ilcarbamoil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida obtenida en la Etapa 3 anterior se disolvieron en 10 ml de cloroformo, y se le añadieron 73 mg de 7-(2-carboxietil)-5,5-difluoro-1,3-dimetil-5H-dipirrolo[1,2-c:2',1'-f][1,3,2]diazaborin-4-ilo-5-uido, 22 mg de HOBt y 48 mg de WSC. Después de que la mezcla se agitara durante 2 horas, la solución de reacción se repartió con cloroformo y una solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y entonces se concentró, y el residuo se purificó por cromatografía en gel de amina (eluyente: cloroformo:metanol). Se obtuvieron 98,1 mg del compuesto del título.

**Ejemplo 63 Síntesis de 4-amino-N-(benzo[d]oxazol-2-il)-1-((R)-1-((E)-4-(4-(2-(5-((3aS,4S,6aR)-2-oxohexahidro-1H-tieno[3,4-d]imidazol-4-il) pentanamido)etil)piperazin-1-il)but-2-enoil)piperidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida (Compuesto de ejemplo P-2)**

A una solución de 3 mg de (R,E)-4-amino-1-(1-(4-(4-(2-aminoetil)piperazin-1-il)but-2-enoil)piperidin-3-il)-N-(benzo[d]oxazol-2-ilcarbamoil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida obtenida en la Etapa 3 del Ejemplo 62 en 0,5 ml de DMF, se añadieron 1,5 mg de BIOTIN-NHS (marca comercial registrada) y 4 µl de trietilamina, y la mezcla se agitó durante una noche. Se añadieron 0,5 ml de DMSO a la solución, y la mezcla se purificó por purificación de HPLC preparativa de fase inversa (agua/acetonitrilo (ácido fórmico al 0,1 %)). De este modo, se obtuvieron 1,0 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

**Ejemplo 64 Síntesis de (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-N-(7-clorobenzo[d]oxazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida (Compuesto de ejemplo 64)**

(Etapa 1) Síntesis de ácido (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxílico

A 10 g de ácido (R)-4-amino-1-(1-(terc-butiloxicarbonil)piperidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxílico obtenido en el Ejemplo Sintético 2, se añadieron 50 ml de ácido clorhídrico 4 N/1,4-dioxano. Después de que la mezcla se agitara durante 1 hora, el disolvente se retiró usando un evaporador. Se añadieron 140 ml de cloroformo y 25 ml de trietilamina al residuo, y después de que la mezcla se hubiera enfriado con hielo, se le añadieron 2,23 ml de cloruro de acrililo. La mezcla se agitó durante 1,5 horas, y entonces el disolvente se retiró usando un evaporador. Una solución acuosa de ácido fórmico a pH 3,0 se añadió al residuo, y la mezcla se agitó durante 2 horas. Posteriormente, un precipitado se recogió por filtración, y se secó a presión reducida. De este modo, se obtuvieron 8,93 g del compuesto del título en forma de un sólido de color pardo blancuzco.

(Etapa 2) Síntesis de (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-N-(7-clorobenzo[d]oxazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida

5 mg de ácido (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxílico obtenido en la Etapa 1 se disolvieron en 150 µl de DMF, y entonces se añadieron 8,2 µl de diisopropiletilamina, 4,0 mg de 7-clorobenzo[d]oxazol-2-amina y 9,0 mg de HATU. La mezcla se agitó durante 1 hora. Se añadieron 850 µl de DMSO a la solución de reacción, y la mezcla se purificó por purificación de HPLC preparativa de fase inversa (agua/acetonitrilo (ácido fórmico al 0,1 %)). De este modo, se obtuvieron 0,36 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

**Ejemplo 65 Síntesis de (S)-1-(1-acriloilpirrolidin-3-il)-4-amino-N-(benzo[d]oxazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida (Compuesto de ejemplo 65)**

(Etapa 1) Síntesis de (R)-3-(metilsulfonilo)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

5 El compuesto del título en forma de un compuesto oleoso se obtuvo a partir de (R)-N-Boc-3-pirrolidinol de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo Sintético 3.

(Etapa 2) Síntesis de (S)-3-(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

10 El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo pálido a partir de 3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina y (R)-3-(metilsulfonilo)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo Sintético 3 (Etapa 2).

15 (Etapa 3) Síntesis de (S)-1-(3-(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona

A 500 mg de (S)-3-(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en la Etapa 2, se añadieron 5 ml de cloroformo y 1,7 ml de ácido trifluoroacético. Después de que la mezcla se agitara durante 1 hora, el disolvente se retiró usando un evaporador. Se añadieron 12 ml de cloroformo y 810 µl de trietilamina al residuo, y después de que la mezcla se hubiera enfriado con hielo, se le añadieron 89 µl de cloruro de acrilóilo. Después de agitar la mezcla durante 30 minutos, la reacción se terminó con una solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio, y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, y entonces un residuo obtenido después de la retirada del disolvente se purificó usando una columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo:metanol). De este modo, se obtuvieron 350 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

(Etapa 4) Síntesis de (S)-1-(1-acriloilpirrolidin-3-il)-4-amino-N-(benzo[d]oxazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida

30 20 mg de (S)-1-(3-(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona obtenida en la Etapa 3 se disolvieron en 5,20 ml de DMF, y se le añadieron 13 mg de benzo[d]oxazol-2-amina, 3,65 mg de PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> y 23 µl de DBU. La mezcla se agitó durante 2 horas a 120 grados en una atmósfera de monóxido de carbono, y entonces el disolvente se retiró usando un evaporador. Se añadió DMSO al residuo, y la mezcla se purificó por purificación de HPLC preparativa de fase inversa (agua/acetonitrilo (ácido fórmico al 0,1 %)) y, de este modo, se obtuvieron 1,9 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

**Ejemplo 66 Síntesis de 1-((1-acriloilpirrolidin-3-il)metil)-4-amino-N-(benzo[d]oxazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida (Compuesto de ejemplo 66)**

40 (Etapa 1) Síntesis de 3-((4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

Se obtuvieron 464 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido a partir de 300 mg de 3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d] pirimidin-4-amina y 396 mg de 3-(bromometil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo Sintético 3 (Etapa 2).

45 (Etapa 2) Síntesis de 1-(3-((4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona

50 Se obtuvieron 274 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 3 del Ejemplo 65, a partir de 464 mg de 3-((4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en la Etapa 1.

(Etapa 3) Síntesis de 1-((1-acriloilpirrolidin-3-il)metil)-4-amino-N-(benzo[d]oxazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida

55 Se obtuvieron 3,2 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Ejemplo 65, a partir de 10 mg de 1-(3-((4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona obtenida en la Etapa 2.

**Ejemplo 67 Síntesis de 1-((1-acriloilpiperidin-3-il)metil)-4-amino-N-(benzo[d]oxazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida (Compuesto de ejemplo 67)**

(Etapa 1) Síntesis de 3-((4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

65 Se obtuvieron 375 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido a partir de 300 mg de 3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d] pirimidin-4-amina y 416 mg de 3-(bromometil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo Sintético 3 (Etapa 2).

(Etapa 2) Síntesis de 1-(3-((4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona

Se obtuvieron 228 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 3 del Ejemplo 65, a partir de 375 g de 3-((4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en la Etapa 1.

(Etapa 3) Síntesis de 1-((1-acriloilpiperidin-3-il)metil)-4-amino-N-(benzo[d]oxazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida

Se obtuvieron 1,4 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Ejemplo 65, a partir de 10 mg de 1-(3-((4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona obtenida en la Etapa 2.

**Ejemplo 68 Síntesis de 1-((1-acriloilpiperidin-4-il)metil)-4-amino-N-(benzo[d]oxazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida (Compuesto de ejemplo 68)**

(Etapa 1) Síntesis de 4-((4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Se obtuvieron 120 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido a partir de 100 mg de 3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina y 130 mg de 4-(bromometil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo Sintético 3 (Etapa 2).

(Etapa 2) Síntesis de 1-(4-((4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona

Se obtuvieron 85 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 3 del Ejemplo 65, a partir de 120 mg de 4-((4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en la Etapa 1.

(Etapa 3) Síntesis de 1-((1-acriloilpiperidin-4-il)metil)-4-amino-N-(benzo[d]oxazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida

Se obtuvieron 3,12 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Ejemplo 65, a partir de 10 mg de 1-(4-((4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona obtenida en la Etapa 2.

**Ejemplo 69 Síntesis de 1-(1-acriloilpiperidin-4-il)-4-amino-N-(benzo[d]oxazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida (Compuesto de ejemplo 69)**

(Etapa 1) Síntesis de 4-(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo pálido a partir de 3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina y 4-bromopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo Sintético 3 (Etapa 2).

(Etapa 2) Síntesis de 1-(4-(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo pálido de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 3 del Ejemplo 65, a partir de 4-(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en la Etapa 1.

(Etapa 3) Síntesis de 1-(1-acriloilpiperidin-4-il)-4-amino-N-(benzo[d]oxazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida

Se obtuvieron 2,4 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Ejemplo 65, a partir de 10 mg de 1-(4-(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona obtenida en la Etapa 3.

**Ejemplo 70 Síntesis de 1-((1-acriloilazetidina-3-il)metil)-4-amino-N-(benzo[d]oxazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida (Compuesto de ejemplo 70)**

(Etapa 1) Síntesis de 3-((metilsulfonilo)metil)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título se obtuvo en forma de un compuesto oleoso a partir de 3-(hidroximetil)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo Sintético 3.

(Etapa 2) Síntesis de 3-((4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo pálido de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo Sintético 3 (Etapa 2) a partir de 200 mg de 3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina y 3-((metilsulfonilo)metil)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en la Etapa 1.

5 (Etapa 3) Síntesis de 1-(3-((4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)azetidina-1-il)propil-2-en-1-ona

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo pálido de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 3 del Ejemplo 65, a partir de 3-((4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en la Etapa 2.

10 (Etapa 4) Síntesis de 1-((1-acrililazetidina-3-il)metil)-4-amino-N-(benzo[d]oxazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida

15 Se obtuvieron 2,44 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Ejemplo 65, a partir de 10 mg de 1-(3-((4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)azetidina-1-il)propil-2-en-1-ona obtenida en la Etapa 3.

**Ejemplo 71 Síntesis de 1-((1S,4S)-4-acrilamidociclohexil)-4-amino-N-(benzo[d]oxazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida (Compuesto de ejemplo 71)**

20 (Etapa 1) Síntesis de (1R,4R)-4-((terc-butoxicarbonil)amino)ciclohexilmetanosulfonato

Se obtuvieron 780 mg del compuesto del título en forma de un compuesto oleoso a partir de 500 mg de (1R,4R)-4-ciclohexilcarbamato de terc-butilo de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo Sintético 3.

25 (Etapa 2) Síntesis de ((1S,4S)-4-(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexilcarbamato de terc-butilo

30 Se obtuvieron 614 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo Sintético 3 (Etapa 2) a partir de 630 mg de 3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina y 780 mg de (1R,4R)-4-((terc-butoxicarbonil)amino)ciclohexilmetanosulfonato obtenido en la Etapa 1.

(Etapa 3) Síntesis de N-((1S,4S)-4-(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)acrilamida

35 Se obtuvieron 137 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 3 del Ejemplo 65, a partir de 200 mg de ((1S,4S)-4-(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexilcarbamato de terc-butilo obtenido en la Etapa 2.

40 (Etapa 4) Síntesis de 1-((1S,4S)-4-acrilamidociclohexil)-4-amino-N-(benzo[d]oxazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida

Se obtuvieron 2,08 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Ejemplo 65, a partir de 10 mg de N-((1S,4S)-4-(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)acrilamida obtenida en la Etapa 3.

**45 Ejemplo 72 Síntesis de 1-((1R,4R)-4-acrilamidociclohexil)-4-amino-N-(benzo[d]oxazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida (Compuesto de ejemplo 72)**

(Etapa 1) Síntesis de (1S,4S)-4-((terc-butoxicarbonil)amino)ciclohexilmetanosulfonato

50 Se obtuvieron 704 mg del compuesto del título en forma de un compuesto oleoso a partir de 500 mg de (1S,4S)-4-ciclohexilcarbamato de terc-butilo de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo Sintético 3.

(Etapa 2) Síntesis de ((1R,4R)-4-(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexilcarbamato de terc-butilo

55 Se obtuvieron 375 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo Sintético 3 (Etapa 2) a partir de 570 mg de 3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina y 704 mg de (1S,4S)-4-((terc-butoxicarbonil)amino)ciclohexilmetanosulfonato obtenido en la Etapa 1.

(Etapa 3) Síntesis de N-((1R,4R)-4-(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)acrilamida

60 Se obtuvieron 90 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 3 del Ejemplo 65, a partir de 200 mg de ((1R,4R)-4-(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexilcarbamato de terc-butilo obtenido en la Etapa 2.

65 (Etapa 4) Síntesis de 1-((1S,4S)-4-acrilamidociclohexil)-4-amino-N-(benzo[d]oxazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida

Se obtuvieron 3,43 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Ejemplo 65, a partir de 10 mg de N-((1S,4S)-4-(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)acrilamida obtenida en la Etapa 3.

5 **Ejemplo 73 Síntesis de (S,E)-4-amino-N-(benzo[d]oxazol-2-il)-1-(1-(4-(dimetilamino)but-2-enoil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida (Compuesto de ejemplo 73)**

(Etapa 1) (S)-3-(4-amino-3-(benzo[d]oxazol-2-ilcarbamoil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

10 El compuesto del título se obtuvo de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Ejemplo 65, a partir de (S)-3-(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en la Etapa 2 del Ejemplo 65.

15 (Etapa 2) Síntesis de (S,E)-amino-N-(benzo[d]oxazol-2-il)-1-(1-(4-(dimetilamino)but-2-enoil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida

20 Se obtuvieron 13,8 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 32, a partir de 20 mg de (S)-3-(4-amino-3-(benzo[d]oxazol-2-ilcarbamoil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en la Etapa 1.

**Ejemplo 74 Síntesis de 1-(1-(1-acrilolazetidina-3-il)-4-amino-N-(benzo[d]oxazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida (Compuesto de ejemplo 74)**

25 (Etapa 1) Síntesis de 3-(metilsulfonilo)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo

Se obtuvieron 774 mg del compuesto del título en forma de un compuesto oleoso a partir de 500 mg de 3-hidroxiacetidina-1-carboxilato de terc-butilo de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo Sintético 3.

30 (Etapa 2) Síntesis de 3-(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo

35 Se obtuvieron 690 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo Sintético 3 (Etapa 2) a partir de 670 mg de 3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina y 774 mg de 3-(metilsulfonilo)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en la Etapa 1.

(Etapa 3) Síntesis de 1-(3-(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)azetidina-1-il)propil-2-en-1-ona

40 Se obtuvieron 129 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 3 del Ejemplo 65, a partir de 200 mg de 3-(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en la Etapa 2.

(Etapa 4) Síntesis de 1-((1-(1-acrilolazetidina-3-il)-4-amino-N-(benzo[d]oxazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida

45 El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Ejemplo 65, a partir de 1-(3-(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)azetidina-1-il)propil-2-en-1-ona obtenida en la Etapa 3.

50 **Ejemplo 75 Síntesis de 1-((1-(1-acrilolazetidina-3-il)metil)-4-amino-N-(5-fluorobenzo[d]oxazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida (Compuesto de ejemplo 75)**

55 (Etapa 1) Se obtuvieron 3,36 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Ejemplo 65, a partir de 10 mg de 1-(3-((4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)azetidina-1-il)propil-2-en-1-ona obtenida en la Etapa 3 del Ejemplo 70 y 5,2 mg de 5-fluorobenzo[d]oxazol-2-amina.

**Ejemplo 76 Síntesis de 1-((1-(1-acrilolazetidina-3-il)metil)-4-amino-N-(5-clorobenzo[d]oxazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida (Compuesto de ejemplo 76)**

60 (Etapa 1) Se obtuvieron 3,76 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Ejemplo 65, a partir de 10 mg de 1-(3-((4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)azetidina-1-il)propil-2-en-1-ona obtenida en la Etapa 3 del Ejemplo 70 y 5,2 mg de 5-clorobenzo[d]oxazol-2-amina.

**Ejemplo 77 Síntesis de 1-((1-acriloilpiperidin-4-il)metil)-4-amino-N-(5-fluorobenzo[d]oxazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida (Compuesto de ejemplo 77)**

5 (Etapa 1) Se obtuvieron 6,37 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Ejemplo 65, a partir de 10 mg de 1-(4-((4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona obtenida en la Etapa 2 del Ejemplo 68 y 4,8 mg de 5-fluorobenzo[d]oxazol-2-amina.

**Ejemplo 78 Síntesis de 1-((1S,4S)-4-acrilamidociclohexil)-4-amino-N-(5-clorobenzo[d]oxazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida (Compuesto de ejemplo 78)**

10 (Etapa 1) Se obtuvieron 1,93 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Ejemplo 65, a partir de 10 mg de N-((1S,4S)-4-(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)acrilamida obtenida en la Etapa 3 del Ejemplo 72 y 5,2 mg de 5-clorobenzo[d]oxazol-2-amina.

**Ejemplo 79 Síntesis de 1-(1-acriloilazetidín-3-il)-4-amino-N-(5-fluorobenzo[d]oxazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida (Compuesto de ejemplo 79)**

20 (Etapa 1) Se obtuvieron 2,21 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Ejemplo 65, a partir de 10 mg de 1-(3-(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)azetidín-1-il)propil-2-en-1-ona obtenida en la Etapa 3 del Ejemplo 74 y 4,8 mg de 5-fluorobenzo[d]oxazol-2-amina.

**Ejemplo 80 Síntesis de 1-((1-acriloilpiperidin-4-il)metil)-4-amino-N-(5-clorobenzo[d]oxazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida (Compuesto de ejemplo 80)**

25 (Etapa 1) Se obtuvieron 4,30 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Ejemplo 65, a partir de 10 mg de 1-(4-((4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona obtenida en la Etapa 2 del Ejemplo 68 y 5,2 mg de 5-clorobenzo[d]oxazol-2-amina.

**Ejemplo 81 Síntesis de 1-((1S,4S)-4-acrilamidociclohexil)-4-amino-N-(5-fluorobenzo[d]oxazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida (Compuesto de ejemplo 81)**

35 (Etapa 1) Se obtuvieron 2,91 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Ejemplo 65, a partir de 10 mg de N-((1S,4S)-4-(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)acrilamida obtenida en la Etapa 3 del Ejemplo 72 y 4,8 mg de 5-fluorobenzo[d]oxazol-2-amina.

**Ejemplo 82 Síntesis de 1-(1-acriloilpirrolidin-3-il)-4-amino-N-(benzo[d]oxazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida (Compuesto de ejemplo 82)**

45 (Etapa 1) Síntesis de 3-(metilsulfonilo)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título se obtuvo en forma de un compuesto oleoso a partir de N-Boc-3-pirrolidinol de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo Sintético 3.

50 (Etapa 2) Síntesis de 3-(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo pálido a partir de 3-(metilsulfonilo)pirrolidina-1-carboxilato de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 65 (Etapa 2).

55 (Etapa 3) Síntesis de 1-(3-(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 3 del Ejemplo 65, a partir de 3-(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en la Etapa 2.

60 (Etapa 4) Síntesis de 1-(1-acriloilpirrolidin-3-il)-4-amino-N-(benzo[d]oxazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida

65 Se obtuvieron 3,9 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Ejemplo 65, a partir de 10 mg de 1-(3-(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)pirrolopirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona obtenida en la Etapa 3.

**Ejemplo 83 Síntesis de 1-(1-acriloilpirrolidin-3-il)-4-amino-N-(5-fluorobenzo[d]oxazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida (Compuesto de ejemplo 83)**

5 (Etapa 1) Se obtuvieron 4,09 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Ejemplo 65, a partir de 10 mg de 1-(3-(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)pirrolopirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona obtenida en la Etapa 3 del Ejemplo 82 y 4,8 mg de 5-fluorobenzo[d]oxazol-2-amina.

**Ejemplo 84 Síntesis de 1-(1-acriloilpirrolidin-3-il)-4-amino-N-(5-clorobenzo[d]oxazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida (Compuesto de ejemplo 84)**

10 (Etapa 1) Se obtuvieron 3,47 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Ejemplo 65, a partir de 10 mg de 1-(3-(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)pirrolopirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona obtenida en la Etapa 3 del Ejemplo 82 y 5,2 mg de 5-clorobenzo[d]oxazol-2-amina.

**Ejemplo 85 Síntesis de 1-(3-acrilamidopropil)-4-amino-N-(benzo[d]oxazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida (Compuesto de ejemplo 85)**

20 (Etapa 1) Síntesis de (3-(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)propil)carboxilato de terc-butilo

Se obtuvieron 223 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido a partir de 200 mg de 3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d] pirimidin-4-amina y 273 mg de (3-bromopropil)carboxilato de terc-butilo de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo Sintético 3 (Etapa 2).

25 (Etapa 2) N-(3-(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)propil)acrilamida

Se obtuvieron 125 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 3 del Ejemplo 65, a partir de 240 mg de (3-(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)propil)carboxilato de terc-butilo obtenido en la Etapa 1.

30 (Etapa 3) Síntesis de 1-(3-acrilamidopropil)-4-amino-N-(benzo[d]oxazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida

35 Se obtuvieron 3,2 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Ejemplo 65, a partir de 10 mg de N-(3-(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)propil)acrilamida obtenida en la Etapa 3.

**Ejemplo 86 Síntesis de 1-(2-acrilamidoetil)-4-amino-N-(benzo[d]oxazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida (Compuesto de ejemplo 86)**

(Etapa 1) Síntesis de (2-(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)carboxilato de terc-butilo

45 Se obtuvieron 239 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido a partir de 200 mg de 3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d] pirimidin-4-amina y 257 mg de (2-bromoetil)carboxilato de terc-butilo de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo Sintético 3 (Etapa 2).

(Etapa 2) N-(2-(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)acrilamida

50 Se obtuvieron 140 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 3 del Ejemplo 65, a partir de 239 mg de (2-(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)carboxilato de terc-butilo obtenido en la Etapa 1.

(Etapa 3) Síntesis de 1-(2-acrilamidoetil)-4-amino-N-(benzo[d]oxazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida

55 Se obtuvieron 1,8 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Ejemplo 65, a partir de 10 mg de N-(2-(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)acrilamida obtenida en la Etapa 2.

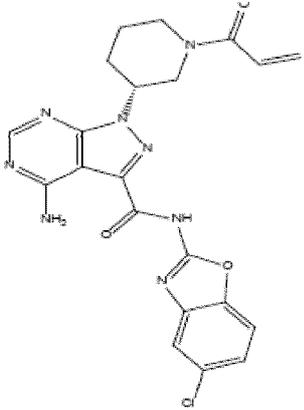
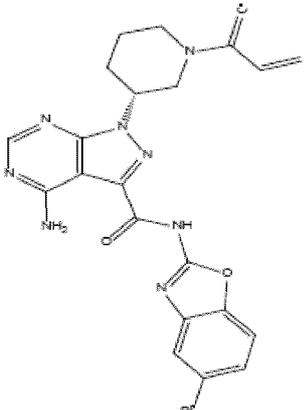
**Ejemplo de referencia 1 Síntesis de (R)-1-(3-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (compuesto de referencia 1)**

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco mediante la síntesis del compuesto de acuerdo con el procedimiento descrito en el método del documento WO 2008/121742.

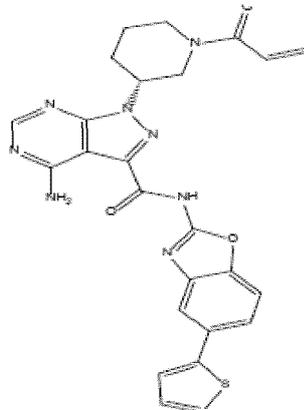
65 En lo sucesivo en el presente documento, las fórmulas estructurales y los valores de propiedad física de los

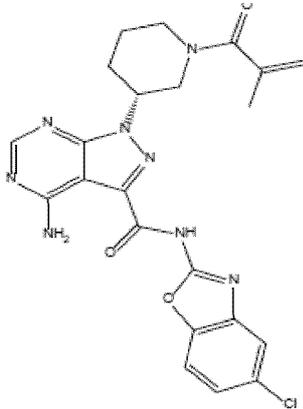
Compuestos de Ejemplo y el Compuesto de referencia 1 se representan en la Tabla 1 a Tabla 44.

[Tabla 1]

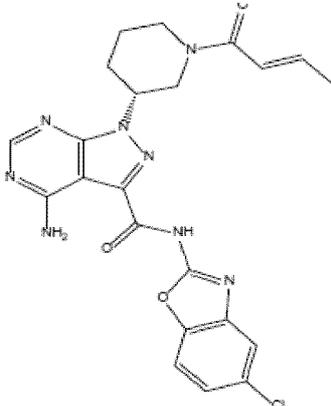
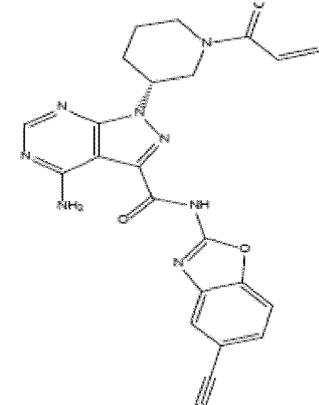
N.º de ejemplo	Fórmula estructural	RMN	masa
1		RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm 1,59 (s a, 1 H) 1,95 (s, 1 H) 2,16 (s.a., 1 H) 2,32 (s a, 1 H) 2,91 (s a, 0,5 H) 4,11 (s a, 0,5 H) 4,31 (s a, 1 H) 4,57 (s a, 1 H) 4,73 (s a, 1 H) 5,65 (s a, 1 H) 5,71 (s a, 1 H) 6,08 - 6,18 (m, 1 H) 6,72 - 6,93 (m, 1 H) 6,76 (s a, 1 H) 6,79 (s, 1 H) 6,84 (d, J = 12,44 Hz, 1 H) 7,36 (d, J = 7,56 Hz, 1 H) 7,70 (d, J = 15,12 Hz, 1 H) 8,1 - 8,36 (m, 3 H)	469,1
2		RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm 1,44-1,68 (m, 1 H) 1,87 (d, J = 12,30 Hz, 1 H) 2,06 (s a, 1 H) 2,22 (d, J = 9,57 Hz, 1 H) 3,05 - 3,32 (m, 1 H) 4,03 - 4,25 (m, 0,5 H) 4,29 - 4,46 (m, 1 H) 4,60 (d, J = 18,45 Hz, 0,5 H) 5,51 - 5,75 (m, 1 H) 6,09 (s a, 1 H) 6,61 - 6,95 (m, 1 H) 7,12 (s, 1 H) 7,24 (s a, 1 H) 7,85 (s a, 1 H) 8,10 (s a, 1 H) 8,29 (s, 2 H) 11,07 (s a, 1 H)	513,1

[Tabla 2]

N.º de ejemplo	Fórmula estructural	RMN	masa
3		RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm 1,33 - 1,46 (m, 1 H) 1,52 - 1,70 (m, 1 H) 1,90 - 2,03 (m, 1 H) 2,10 - 2,25 (m, 1 H) 2,85 - 2,98 (m, 1 H) 3,69 - 3,85 (m, 1 H) 4,05 - 4,43 (m, 2 H) 4,51 - 4,86 (m, 2 H) 5,61 - 5,77 (m, 1 H) 6,05 - 6,22 (m, 1 H) 6,71 - 6,95 (m, 1 H) 7,17 (d, J = 4,63 Hz, 1 H) 7,58 (d, J = 4,88 Hz, 2 H) 7,62 - 7,69 (m, 1 H) 7,70 - 7,78 (m, 1 H) 7,83 - 8,00 (m, 1 H) 8,16 - 8,27 (m, 1 H) 8,27 - 8,37 (m, 1 H) 8,32 (s, 2 H)	515,2

4		<p>RMN de <math>^1\text{H}</math> (400 MHz, CLOROFORMO -d) <math>\delta</math> ppm 1,73 (s a, 1 H) 1,98 (s a, 3 H) 2,27 (s a, 2 H) 2,40 (d, J = 9,02 Hz, 1 H) 3,35 - 3,57 (m, 1 H) 3,64 - (m, 2 H) 4,31 (s a, 1 H) 4,94 (tt, J = 8,81,4,24 Hz, 1 H) 5,09 (s, 1 H) 5,20 (s a, 1 H) 6,58 (s a, 1 H) 7,28 - 7,30 (m, 1 H) 7,45 (d, J = 8,78 Hz, 1 H) 7,68 (d, J = 1,95 Hz, 1 H) 8,34-8,42 (m, 2 H) 8,49 (s a, 1 H)</p>	481,1
---	---	---	-------

[Tabla 3]

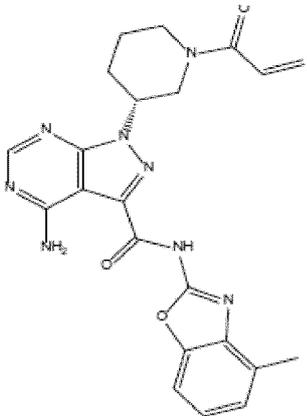
N.º de ejemplo	Fórmula estructural	RMN	masa
5		<p>RMN de <math>^1\text{H}</math> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) <math>\delta</math> ppm 1,51 (s a, 1 H) 1,75 (s a, 1 H) 1,82 (s a, 1 H) 2,05 (s a, 1 H) 2:20 (d, J = 9,57 Hz, 1 H), 3,47 (s, 3 H) 4,09 (s a, 3 H) 4,56 (s a, 2 H) 6,37 - 6,74 (m, 1 H) 7,00 (d, J = 8,20 Hz, 1 H) 7,31 (d, J = 8,20 Hz, 1 H) 7,40 (s, 1 H) 7,79 (d, J = 4,10 Hz, 1 H) 8,09 (s a, 1 H) 8,16 (s, 2 H) 10,89 (s a, 2 H)</p>	481,2
6		<p>RMN de <math>^1\text{H}</math> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) <math>\delta</math> ppm 1,21 - 1,28 (m, 1 H) 1,63 (d, J = 12,93 Hz, 1 H) 1,90 - 1,98 (m, 1 H) 2,18 (s a, 1 H) 2,27 - 2,44 (m, 1 H) 2,82 - 2,95 (m, 0,5 H) 3,17 (s a, 0,5 H) 3,66 - 3,82 (m, 0,5 H) 4,13 (d, J = 12,68 Hz, 0,5 H) 4,32 (d, J = 15,37 Hz, 1 H) 4,62 (d, J = 11,95 Hz, 0,5 H) 4,74 (s a, 1 H) 5,62-5,75 (m, 1 H) 6,09 - 6,24 (m, 1 H) 6,89 (dd, J = 16,59, 10,49 Hz, 1 H) 7,83 (dd, J = 8,41, 1,59 Hz, 1 H) 7,93 (d, J = 8,54 Hz, 1 H) 8,09 - 8,34 (m, 3 H) 12,24 - 12,68 (m, 1 H)</p>	459,2

[Tabla 4]

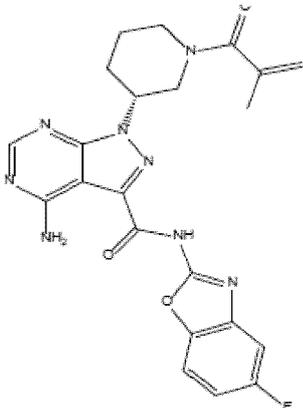
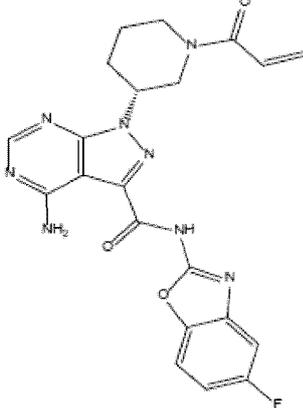
N.º de ejemplo	Fórmula estructural	RMN	masa
7		RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm 1,49 - 1,74 (m, 1 H) 1,81 - 2,00 (m, 2 H) 2,09 - 2,40 (m, 2 H) 2,80 - 2,96 (m, 0,5 H) 3,07 - 3,23 (m, 0,5 H) 3,29 - 3,37 (m, 1 H) 3,69 - 3,84 (m, 4 H) 4,00 - 4,21 (m, 0,5 H) 4,21 - 4,43 (m, 1 H) 4,52 - 4,67 (m, 0,5 H) 4,64 - 4,84 (m, 1 H) 5,57 - 5,78 (m, 1 H) 6,04 - 6,24 (m, 1 H) 6,66 - 7,02 (m, 1 H) 7,74 - 7,96 (m, 1 H) 8,10-8,37 (m, 3 H) 12,37 - 12,62 (m, 1 H)	464,0
8		RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm 1,49 - 1,75 (m, 1 H) 1,85 - 2,00 (m, 1 H) 2,08 - 2,24 (m, 1 H) 2,24 - 2,42 (m, 1 H) 2,92 (s, 2 H) 2,92 (t, J = 13,20 Hz, 2 H) 3,25 (s, 3 H) 3,24 - 3,27 (m, 1 H) 3,51 - 3,61 (m, 2 H) 3,92 - 4,46 (m, H) 4,50 - 4,90 (m, 2 H) 5,54 - 5,81 (m, 1 H) 6,02 - 6,24 (m, 1 H) 6,64 - 6,98 (m, 2 H) 7,14 - 7,29 (m, 1 H) 7,41 - 7,69 (m, 1 H) 8,11 8,45 (m, 3 H)	492,2

[Tabla 5]

N.º de ejemplo	Fórmula estructural	RMN	masa
9		RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm 1,49 - 1,67 (m, 1 H) 1,86 - 2,13 (m, 2 H) 2,21 - 2,34 (m, 1 H) 2,74 - 2,86 (m, 0,5 H) 3,07 - 3,21 (m, 0,5 H) 3,55 - 3,67 (m, 0,5 H) 4,01 - 4,30 (m, 0,5 H) 4,37 - 4,49 (m, 1 H) 4,52 - 4,74 (m, 2 H) 5,59 - 5,76 (m, 1 H) 6,03 - 6,20 (m, 1 H) 6,73 - 6,94 (m, 1 H) 6,95 - 7,04 (m, 1 H) 7,59 - 7,68 (m, 1 H) 7,88 (s a, 1 H) 8,10 - 8,15 (m, 2 H) 10,81-10,89 (m, 1 H)	434,3

10		<p>RMN de <math>^1\text{H}</math> (400 MHz. DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> ppm 1,57 (s a, 1 H) 1,83 - 1,98 (m, 1 H) 2,14 (s a, 1 H) 2,23 - 2,38 (m, 1 H) 2,50 (s, 3H) 2,87 (s a, 0,5 H) 3,71 (s a, 0,5 H) 4,06 (s a, 0,5 H) 4,28 (s a, 0,5 H) 4,54 (s a, 1 H) 4,72 (s a, 1 H) 5,62 (s a, 1 H) 5,67 (a, s., 1 H) 6,09 (s, 1 H) 6,14 (s, 1 H) 6,73 (s a, 1 H) 6,84 (s a, 1 H) 7,12 - 7,24 (m, 2 H) 7,45 (d, J = 7,52 Hz, 2 H) 8,09 - 8,21 (m, 2 H) 8,22 - 8,30 (m, 2 H)</p>	447,2
----	---	---	-------

[Tabla 6]

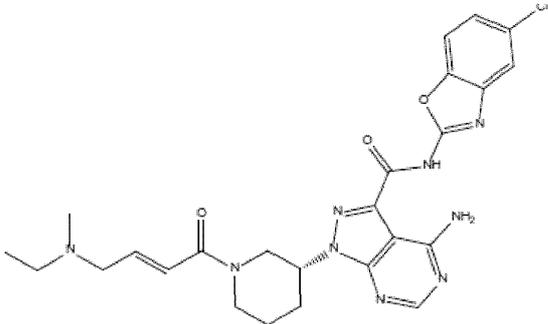
N.º de ejemplo	Fórmula estructural	RMN	masa
11		<p>RMN de <math>^1\text{H}</math> (400 MHz, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> ppm 1,60 (d, J = 12,30 Hz, 1 H) 1,83 (s a, 3 H) 1,90 (a. 5., 1 H) 2,13 (d, J = 8,20 Hz, 1 H) 2,32 (d, J = 10,25 Hz, 1 H) 3,88 (s a, 1 H) 4,10 (s a, 1 H) 4,41 (s a, 1 H) 4,75 (s a, 1 H) 5,01 (s a, 1 H) 5,13 (s a, 1 H) 7,12 - 7,19 (m, 1 H) 7,49 (d, J = 8,83 Hz, 1 H) 7,68 (dd, J = 8,88, 4,10 Hz, 1 H) 8,19 (s a, 1 H) 8,26 (s, 1 H) 12,27 (s a, 1 H)</p>	466,2
12		<p><math>^1\text{H}</math> RMN (400 MHz, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> ppm 1,50 - 1,69 (m, 1 H) 1,86-1,99 (m, 1 H) 2,09 - 2,26 (m, 1 H) 2,27 - 2,42 (m, 1 H) 2,84 - 2,97 (m, 0,5 H) 3,18 (t, J = 12,20 Hz, 0,5 H) 3,69 - 3,82 (m, 0,5 H) 4,11 (d, J = 13,17 Hz, 0,5 H) 4,22 - 4,39 (m, 1 H) 4,53 - 4,68 (m, 1 H) 4,72 - 4,76 (m, 0,5 H) 5,61 - 5,75 (m, 1 H) 6,07 - 6,19 (m, 1 H) 6,72 - 6,92 (m, 1 H) 7,20 (td, J = 9,39, 2,68 Hz, 1 H) 7,54 (d, J = 7,80 Hz, 1 H) 7,73 (dd, J = 8,78, 4,39 Hz, 1 H) 8,03 - 8,37 (m, 3 H) 12,29 (s a, 1 H)</p>	451,2

[Tabla 7]

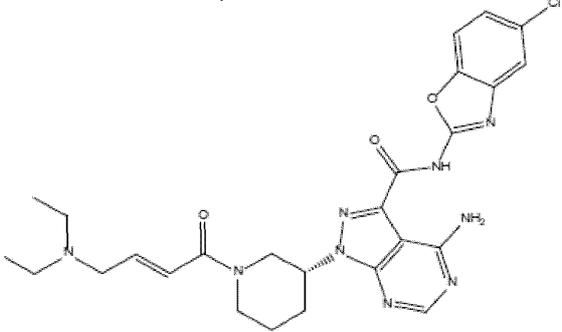
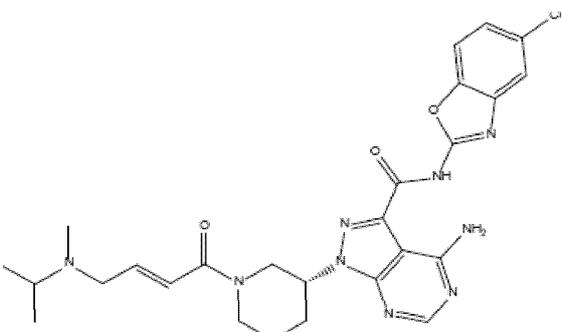
N.º de ejemplo	Fórmula estructural	RMN	masa
13		RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm 1,52 - 1,69 (m, 1 H) 1,89 - 2,02 (m, 1 H) 2,09 - 2,25 (m, 1 H) 2,28 - 2,42 (m, 1 H) 2,83 - 2,98 (m, 0,5 H) 3,07 - 3,25 (m, 0,5 H) 3,23 - 3,37 (m, 0,5 H) 3,65 - 3,87 (m, 0,5 H) 4,06 - 4,17 (m, 0,5 H) 4,22 - 4,38 (m, 1 H) 4,56 - 4,65 (m, 0,5 H) 4,69 - 4,81 (m, 1 H) 5,55 - 5,81 (m, 1 H) 6,07 - 6,111 (m, 1 H) - 6,92 (m, 1 H) 7,33 - 7,41 (m, 2 H) 7,59 - 7,76 (m, 2 H) 8,23 (s a., 2 H) 8,30 (s, 1 H) 12,15 (s a, 1H)	433,0
14		RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz. DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm 1,14-1,52 (m, 1 H) 1,63-1,80 (m, 1 H) 1,91 - 2,00 (m, 1 H) 2,03 (s a, 3 H) 2,08 - 2,19 (m, 1 H) 2,97 (s a, 1 H) 3,45 (s a, 1 H) 3,78 (s a, 2 H) 4,58 (s a, 1 H) 4,72 - 4,97 (m, 1 H) 5,50 - 5,89 (m, 1 H) 6,54 - 6,83 (m, 1 H) 7,65 - 8,10 (m, 1 H) 8,15 - 8,29 (m, 1 H)	446,3

[Tabla 8]

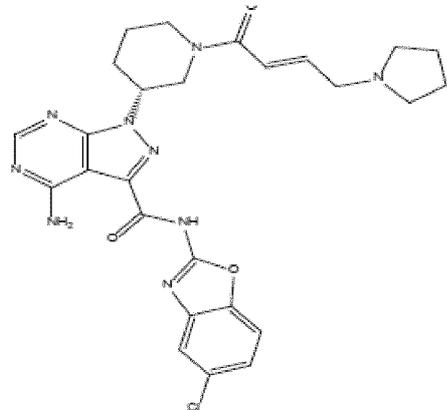
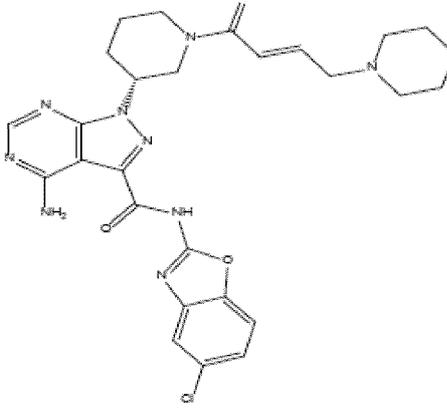
N.º de ejemplo	Fórmula estructural	RMN	masa
15		RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm 1,53 (a, s., 2 H) 1,88 (d. J = 12,98 Hz. 2 H) 2,09 (s a, 3 H) 2,15 (s a, 3 H) 2,84 (s a, 1 H) 2,96 (s a, 1 H) 3,05 (s a, 2 H) 3,13 (s a, 2 H) 4,05 (s a, 2 H) 4,14 (s a, 3 H) 4,26 (s a, 4 H) 4,61 (s a, 6 H) 6,53 (s a, 2 H) 6,62 (s a, 2 H) 7,01 (d. J = 8,20 Hz, 1 H) 7,32 (d, J = 8,20 Hz, 1 H) 7,44 (s, 1 H) 7,83 (a, s., 2 H) 8,09 (s, 1 H) 8,16 (s, 3 H)	524,1

16		RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm 0,91 (s a, 3 H) 0,98 (s a, 4 H) 1,54 (s a, 2 H) 1,88 (d, J = 12,30 Hz, 1 H) 2,09 (s a, 3 H) 2,21 (s a, 3 H) 2,34 (s, 3 H) 2,37 (s, 3 H) 3,05 (s a, 2 H) 3,98 - 4,73 (m, 6 H) 6,53 (s a, 2 H) 6,63 (s a, 2 H) 7,01 (dd, J = 8,20, 2,05 Hz, 1 H) 7,33 (d, J = 8,20 Hz, 1 H) 7,45 (s, 1 H) 7,83 (s a, 1 H) 8,09 (s, 1 H) 8,15 (s, 2 H) 10,82 (s a, 1 H)	538,2
----	---	---	-------

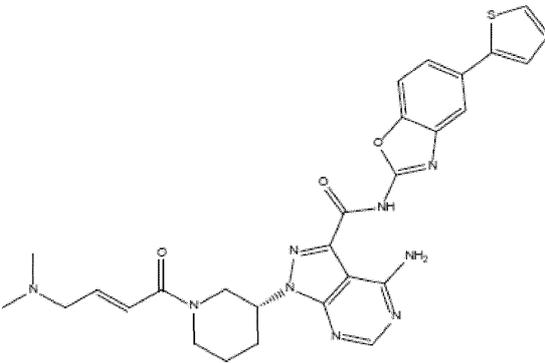
[Tabla 9]

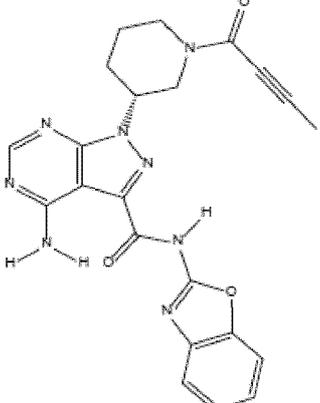
N.º de ejemplo	Fórmula estructural	RMN	masa
17		RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm 0,88 (s a, 3 H) 0,95 (s a, 3 H) 1,54 (s a, 2 H) 1,89 (d, J = 11,62 Hz, 2 H) 2,06 (s a, 2 H) 2,22 (s a, 2 H) 2,63 (s a, 1 H) 2,69 (s a, 1 H) 4,10 (d, J = 15,72 Hz, 4 H) 4,26 (m, 3 H) 4,62 (m, 4 H) 6,56 (s a, 2 H) 6,65 (s a, 2 H) 7,01 (dd, J = 8,20, 2,05 Hz, 1 H) 7,33 (d, J = 8,20 Hz, 1 H) 7,45 (s, 1 H) 7,83 (d, J = 4,10 Hz, 2 H) 8,09 (s, 1 H) 8,15 (s, 2 H) 10,82 (s a, 1 H)	552,3
18		RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm 0,91 (s, 5 H) 0,95 (s, 5 H) 1,19 - 1,26 (m, 1 H) 1,53 (s a, 1 H) 1,87 (s a, 1 H) 2,08 (s a, 4 H) 2,13 (s a, 3 H) 2,20 (s a, 2 H) 2,72 - 2,94 (m, 3 H) 4,00 - 4,32 (m, 2 H) 4,41 - 4,70 (m, 4 H) 6,48 - 6,72 (m, 3 H) 7,00 - 7,04 (m, 1 H) 7,33 (d, J = 8,20 Hz, 1 H) 7,45 (s, 1 H) 7,84 (s a, 2 H) 8,09 - 8,18 (m, 2 H) 10,79 (s a, 1 H)	552,3

[Tabla 10]

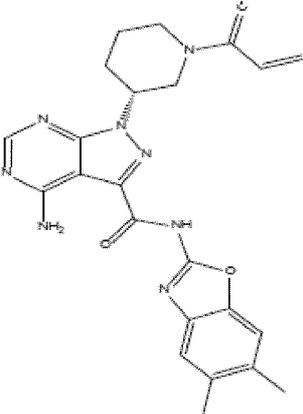
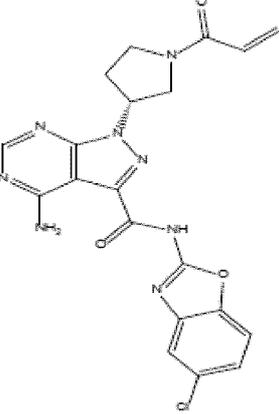
N.º de ejemplo	Fórmula estructural	RMN	masa
19		RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm 1,62 (s a, 4 H) 1,67 (s a, 3 H) 1,89 (d, J = 13,67 Hz, 2 H) 2,06 (s a, 2 H) 2,22 (s a, 2 H) 2,85 (s a, 2H) 3,13 s a, 2 H) 3,23 (s a, 2 H) 3,97 - 4,33 (m, 4 H) 4,45 - 4,68 (m, 4 H) 6,53 (s a, 1 H) 6,63 (s a, 1 H) 7,01 (dd, J = 8,20, 2,05 Hz, 1 H) 7,32 (d, J = 8,20 Hz, 1 H) 7,45 (s, 1 H) 7,82 (d, J = 4,38 Hz, 1 H) 8,09 (s, 1 H) 8,18 (s, 2 H) 10,86 (s a, 1 H)	550,2
20		RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm 1,34 (s a, 3 H) 1,40 (s a, 3 H) 1,47 (s a, 6 H) 1,88 (d, J = 13,67 Hz, 1 H) 2,05 (d, J = 8,20 Hz, 1 H) 2,25 (s a, 4 H) 2,32 (s a, 4 H) 2,85 (s a, 1 H) 2,95 (s a, 2 H) 4,00 - 4,37 (m, 4 H) 4,47 - 4,69 (m, 4 H) 6,50 (s a, 1 H) 6,61 (s a, 2 H) 7,01 (dd, J = 8,20, 2,05 Hz, 1 H) 7,32 (d, J = 8,20 Hz, 1 H) 7,45 (s, 1 H) 7,82 (d, J = 4,10 Hz, 1 H) 8,09 (s, 1 H) 8,17 (s, 2 H) 10,86 (s a, 1 H)	564,3

[Tabla 11]

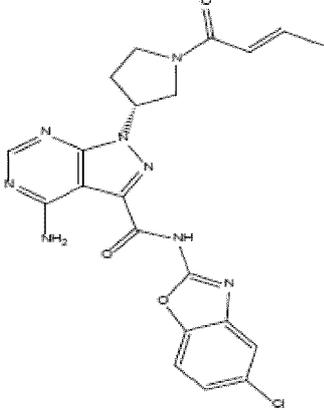
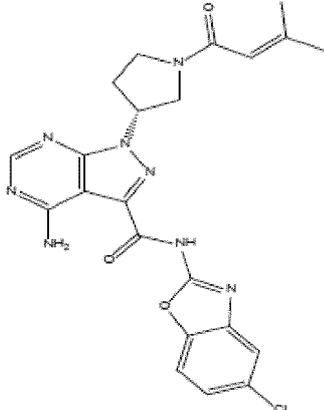
N.º de ejemplo	Fórmula estructural	RMN	masa
21		RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm 1,46 - 1,64 (m, 1 H) 1,82 - 1,94 (m, 1 H) 2,00-2,10 (m, 4 H) 2,13 (s a, 3 H) 2,17 - 2,27 (m, 1 H) 2,79 - 2,90 (m, 0,5 H) 3,06 - 3,12 (m, 0,5 H) 3,57 - 3,66 (m, 5 H) 3,99 - 4,35 (m, 4 H) 4,47 - 4,70 (m, 2 H) 6,48 - 6,68 (m, 2 H) 7,05 - 7,12 (m, 1 H) 7,29 - 7,40 (m, 2 H) 7,41 - 7,47 (m, 1 H) 7,68 (s, 1 H) 7,79 - 7,86 (m, 1 H) 8,09 (s, 2 H) 8,19 (s, 1 H) 10,95 (s a, 1 H)	469,2

22		<p>RMN de <math>^1\text{H}</math> (400 MHz, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> ppm  1,42 - 1,77 (m, 1 H) 1,95 - 2,02 (m, 1 H)  2,06 (s, 3 H) 2,10 - 2,22 (m, 1 H) 2,23 -  2,40 (m, 1 H) 2,95 - 3,10 (m, 0,5 H) 3,83 -  3,95 (m, 0,5 H) 4,09 - 4,19 (m, 0,5 H)  4,22 - 4,35 (m, 1 H) 4,37 - 4,56 (m, 1 H)  4,61 - 4,93 (m, 1 H) 7,26 - 7,44 (m, 2 H)  7,55 - 7,76 (m, 2 H) 7,95 - 8,49 (m, 3 H)</p>	445,9
----	---	--	-------

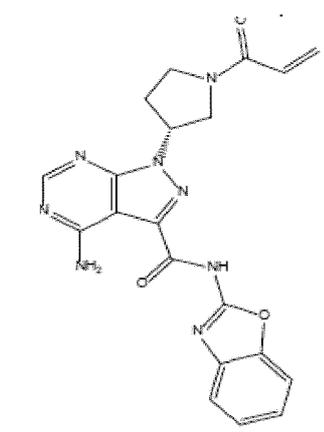
[Tabla 12]

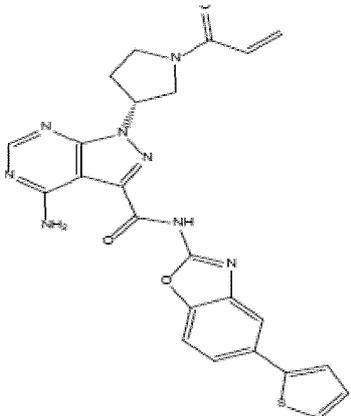
N.º de ejemplo	Fórmula estructural	RMN	masa
23		<p>RMN de <math>^1\text{H}</math> (400 MHz, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> ppm  1,44 - 1,68 (m, 1 H) 1,87 (d, J = 12,30 Hz, 1 H)  2,06 (s a, 1 H) 2,22 (d, J = 9,57 Hz, 8 H)  3,05 - 3,32 (m, 4 H) 4,03 - 4,25 (m, 3 H)  4,29 - 4,46 (m, 1 H) 4,60 (d, J = 18,45 Hz, 2 H)  5,51 - 5,75 (m, 1 H) 6,09 (s a, 1 H) 6,61 - 6,95 (m, 1 H)  7,12 (s, 1 H) 7,24 (s a, 1 H) 7,85 (s a, 1 H)  8,10 (s a, 1 H) 8,29 (s, 2 H) 11,07 (s a, 1 H)</p>	461,2
24		<p>RMN de <math>^1\text{H}</math> (400 MHz, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> ppm  2,35 - 2,46 (m, 2 H) 3,60 (s a, 1 H) 3,78 (s a, 1 H)  3,84 (s a, 1 H) 3,93 (s a, 1 H)  4,02 (a, s., 1 H) 4,11 (d, J = 5,47 Hz, 1 H)  5,39 - 5,76 (m, 2 H) 6,00 - 6,29 (m, 1 H)  6,11 (s, 1 H) 6,15 (s, 1 H) 6,50 - 6,68 (m, 1 H)  7,35 (d, J = 8,88 Hz, 1 H) 7,69 (d, J = 8,88 Hz, 2 H)  8,11 - 8,38 (m, 2 H) 12,32 (s a, 1 H)</p>	453,1

[Tabla 13]

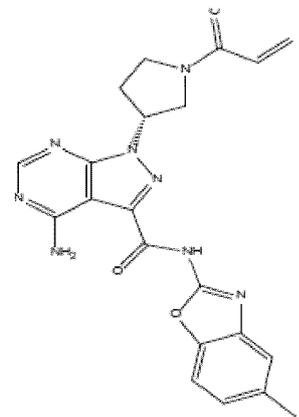
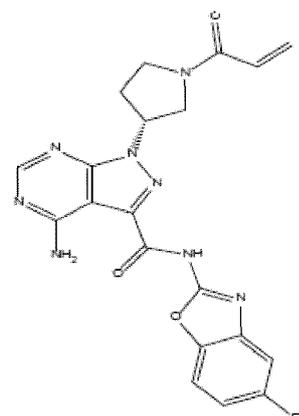
N.º de ejemplo	Fórmula estructural	RMN	masa
25		RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm 1,80 (dd, J = 15,72. 6,15 Hz, 5 H) 1,92 (s a, 1 H) 2,28 - 2,42 (m, 1 H) 2,50 (s a, 1 H) 3,37 - 3,61 (m, 5 H) 3,65 - 3,78 (m, 2 H) 3,78 - 3,99 (m, 4 H) 4,01 - 4,15 (m, 1 H) 5,43 (t, J = 5,81 Hz, 1 H) 5,48 - 5,56 (m, 1 H) 6,21 - 6,34 (m, 1 H) 6,63 - 6,73 (m, 1 H) 7,24 (s a, 1 H) 7,61 (s a, 3 H) 8,02-8,15 (m, 2 H) 8,22 (s, 1 H) 12,38 (s a, 1 H)	469,2
26		RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm 1,80 (d, J = 19,80 Hz., 3 H) 1,94 - 2,01 (m, 3 H) 3,45 - 3,57 (m, 1 H) 3,59 - 3,71 (m, 1 H) 3,76 - 3,94 (m, 3 H) 3,95 - 4,07 (m, 1 H) 5,32 - 5,64 (m, 1 H) 5,82 - 6,02 (m, 1 H) 7,19 - 7,44 (m, 1 H) 7,51 - 7,80 (m, 2 H) 8,08 - 8,16 (m, 1 H) 8,19 - 8,35 (m, 2 H)	483,2

[Tabla 14]

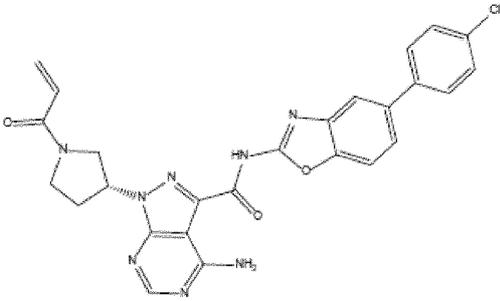
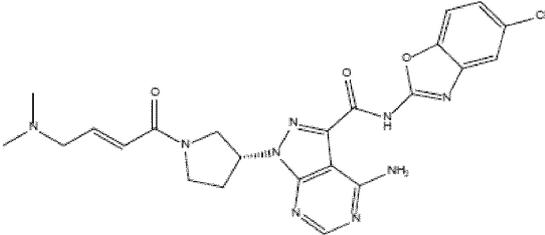
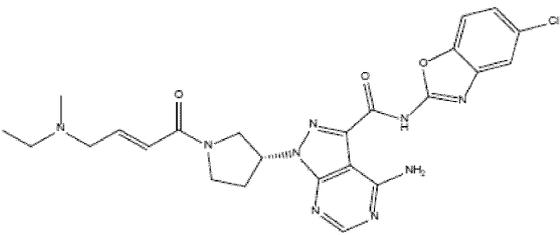
N.º de ejemplo	Fórmula estructural	RMN	masa
27		RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm 2,39 - 2,52 (m, 2 H) 3,51 - 3,67 (m, 1 H) 3,70 - 3,86 (m, 3 H) 3,88 - 3,98 (m, 3 H) 4,03 - 4,16 (m, 1 H) 5,41 - 5,55 (m, 1 H) 5,65 (ddd, J = 17,77, 10,25, 2,05 Hz, 1 H) 6,10 - 6,17 (m, 1 H) 6,51 - 6,67 (m, 1 H) 7,09 - 7,21 (m, 2 H) 7,40 - 7,51 (m, 1 H) 7,95 (s a, 2 H) 8,11 (s, 1 H) 8,17 (s, 2 H)	420,1

28		<p>RMN de <math>^1\text{H}</math> (400 MHz, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> ppm 2,23 - 2,39 (m, 3 H) 3,57 - 3,94 (m, 4 H) 3,99 - 4,16 (m, 2 H) 5,39 - 5,46 (m, 1 H) 5,48 - 5,55 (m, 1 H) 5,61 - 5,70 (m, 2 H) 6,10 - 6,17 (m, 2 H) 6,51 - 6,67 (m, 2 H) 7,07 - 7,10 (m, 1 H) 7,32 - 7,41 (m, 1 H) 7,45 (d, J = 4,78 Hz, 1 H) 7,72 (s, 2 H) 7,88 (s a, 2 H) 8,13 (s, 1 H) 10,57 - 10,99 (m, 1 H)</p>	501-2
----	---	--	-------

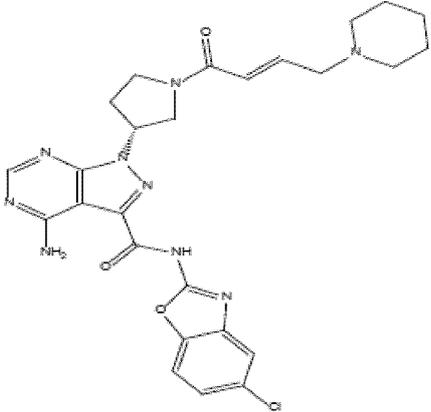
[Tabla 15]

N.º de ejemplo	Fórmula estructural	RMN	masa
29		<p>RMN de <math>^1\text{H}</math> (400 MHz, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> ppm 2,37 (s, 3 H) 3,47 (s, 4 H) 3,51 - 3,66 (m, 1 H) 3,73 - 4,01 (m, 3 H) 4,05 - 4,15 (m, 1 H) 5,42 - 5,57 (m, 1 H) 5,65 (ddd, J = 17,08, 10,25, 2,05 Hz, 1 H) 6,13 (dd, J = 19,13, 5,47 Hz, 1 H) 6,13 (dd, J = 14,69, 5,81 Hz, 1 H) 6,51 - 6,67 (m, 1 H) 7,03 (d, J = 7,52 Hz, 1 H) 7,34 (s a, 1 H) 7,41 (d, J = 8,20 Hz, 1 H) 8,06 (s, 1 H) 8,10 (s, 1 H) 8,22 (s, 2 H)</p>	433,2
30		<p>RMN de <math>^1\text{H}</math> (400 MHz, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> ppm 2,36 (dd, J = 12,98, 6,15 Hz, 1 H) 2,54 (d, J = 5,47 Hz, 2 H) 3,51 - 3,68 (m, 0,5 H) 3,73 - 4,11 (m, 4 H) 5,45 (t, J = 6,15 Hz, 1 H) 5,54 (t, J = 6,15 Hz, 1 H) 5,65 (ddd, J = 17,08, 10,25, 2,05 Hz, 2 H) 6,09 - 6,17 (m, 1 H) 6,51 - 6,67 (m, 1 H) 7,02 (s a, 2 H) 7,39 (s a, 1 H) 7,54 (s a, 1 H) 8,01 - 8,15 (m, 3 H) 8,21 (s, 1 H)</p>	437,1

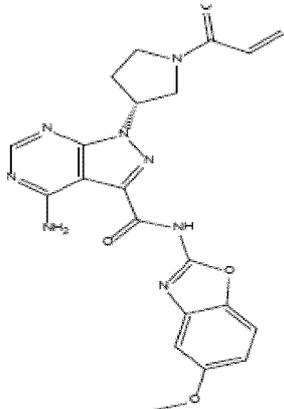
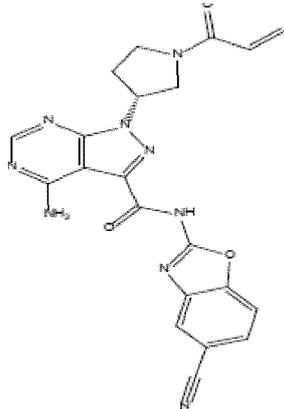
[Tabla 16]

N.º de ejemplo	Fórmula estructural	RMN	masa
31		RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm 2,20 - 2,42 (m, 2 H) 3,59 (s a, 3 H) 3,64 - 4,00 (m, 4 H) 4,09 (d, J = 7,52 Hz, 1 H) 5,38 - 5,56 (m, 1 H) 5,58 - 5,75 (m, 1 H) 6,05 - 6,22 (m, 1 H) 6,46 - 6,71 (m, 1 H) 7,47 (d, J = 8,88 Hz, 2 H) 7,62 - 7,72 (m, 3 H) 7,77 - 7,89 (m, 1 H) 8,08 - 8,13 (m, 1 H) 8,30 (s a, 2 H) 11,05 - 11,16 (m, 1 H)	529,1
32		RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm 2,14 (s, 3 H) 2,17 (s, 3 H) 2,34 (s a, 2 H) 2,43 (s a, 2 H) 3,03 - 3,14 (m, 2 H) 3,88 (s a, 5 H) 4,07 (s a, 5 H) 5,41 (s a, 1 H) 5,48 (s a, 1 H) 6,33 - 6,45 (m, 1 H) 6,61 (d, J = 6,83 Hz, 1 H) 7,02 (d, J = 8,20 Hz, 1 H) 7,33 (d, J = 8,20 Hz, 1 H) 7,45 (s a, 1 H) 7,85 (s a, 1 H) 8,10 - 8,15 (m, 2 H) 10,76 (s a, 2 H)	510,1
33		RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm 0,91 - 0,99 (m, 3 H) 2,06 - 2,14 (m, 3 H) 2,28 - 2,38 (m, 3 H) 2,41 (d, J = 6,83 Hz, 2 H) 3,04 - 3,13 (m, 2 H) 4,07 (s a, 4 H) 5,41 (s a, 1 H) 5,49 (s a, 1 H) 6,31 - 6,44 (m, 1 H) 6,62 (d, J = 6,15 Hz, 1 H) 7,01 (d, J = 8,88 Hz, 1 H) 7,32 (d, J = 8,20 Hz, 1 H) 7,48 (s a, 1 H) 7,84 (s a, 2 H) 8,11 (s, 1 H) 8,22 (s, 2 H) 10,94 (s a, 2 H)	524,1



37		<p>RMN de <math>^1\text{H}</math> (400 MHz, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> ppm 1,34 (s a, 2 H) 1,40 - 1,52 (m, 4 H) 2,33 (s a, 4 H) 2,39 - 2,44 (m, 1 H) 2,93 - 3,20 (m, 2 H) 3,80 - 3,97 (m, 2 H) 4,06 (d, J = 7,52 Hz, 2 H) 5,40 (s a, 1 H) 5,49 (s a, 1 H) 6,31 - 6,44 (m, 1 H) 6,57 - 6,66 (m, 1 H) 7,01 (d, J = 8,20 Hz, 1 H) 7,32 (d, J = 8,20 Hz, 1 H) 7,45 (s, 1 H) 7,84 (s a, 1 H) 8,03 (s, 1 H) 8,22 (s, 2 H) 10,81 (s a, 1 H)</p>	550,1
----	---	--	-------

[Tabla 19]

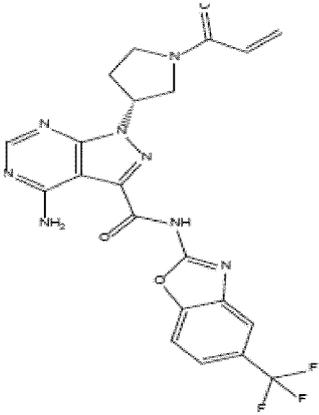
N.º de ejemplo	Fórmula estructural	RMN	masa
38		<p>RMN de <math>^1\text{H}</math> (400 MHz, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> ppm 2,43 (d, J = 5,61 Hz, 1 H) 3,50 - 3,70 (m, 2 H) 3,74 - 3,88 (m, 2 H) 3,81 (s, 3 H) 3,96 (d, J = 7,07 Hz, 1 H) 4,05 (s a, 1 H) 4,15 (d, J = 7,32 Hz, 1 H) 5,51 (d, J = 6,10 Hz, 1 H) 5,60 (s, 1 H) 5,69 (ddd, J = 15,98, 10,37, 2,44 Hz, 1 H) 6,17 (ddd, J = 16,65, 4,94, 2,32 Hz, 1 H) 6,55 - 6,71 (m, 1 H) 6,92 (dd, J = 8,90, 2,56 Hz, 1 H) 7,20 (s a, 1 H) 7,59 (d, J = 9,02 Hz, 1 H) 8,33 (s, 2 H)</p>	450,2
39		<p>RMN de <math>^1\text{H}</math> (400 MHz, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> ppm 2,33 (s a, 1 H) 2,66 - 2,70 (m, 1 H) 3,35 (s a, 2 H) 3,74 - 3,90 (m, 3 H) 3,94 (d, J = 7,80 Hz, 1 H) 4,14 (s, 1 H) 5,48 (s, 1 H) 5,56 (s, 1 H) 5,63 - 5,74 (m, 1 H) 6,11 - 6,20 (m, 1 H) 6,54 - 6,68 (m, 1 H) 7,61 (s a, 1 H) 7,67 (s a, 1 H) 7,98 (s a, 1 H) 8,09 - 8,25 (m, 2 H)</p>	444,2

[Tabla 20]

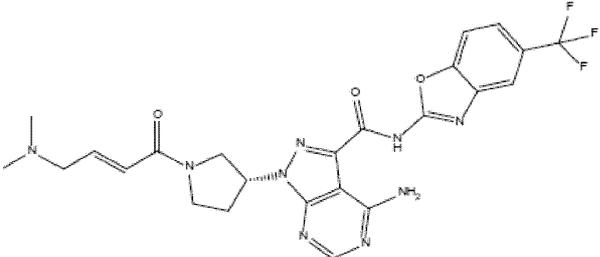
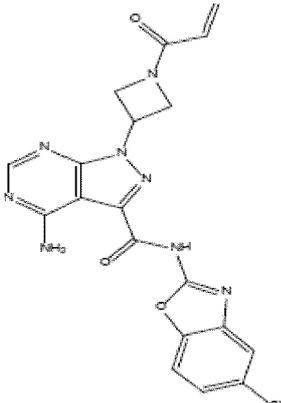
N.º de ejemplo	Fórmula estructural	RMN	masa
40		RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm 2,39 (d, J = 6,83 Hz, 2 H) 2,89 (t, J = 6,49 Hz, 2 H) 3,22 (s, 3 H) 3,54 (t, J = 6,49 Hz, 2 H) 3,73 - 3,88 (m, 1 H) 3,93 (d, J = 6,15 Hz, 1 H) 4,01 (s a, 1 H) 4,06 - 4,15 (m, 1 H) 5,45 - 5,70 (m, 2 H) 6,10 - 6,17 (m, 1 H) 6,51 - 6,67 (m, 1 H) 7,19 (m, J = 8,20 Hz, 1 H) 7,47 (s a, 1 H) 7,54 (m, J = 8,20 Hz, 1 H) 8,20 (s a, 2 H) 8,27 (s a, 1 H) 12,13 (s a, 1 H)	477,2
41		RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm 2,32 - 2,43 (m, 1 H) 3,52 - 3,63 (m, 1 H) 3,74 - 4,02 (m, 2 H) 4,06 - 4,16 (m, 1 H) 5,43 - 5,58 (m, 1 H) 5,62 - 5,70 (m, 2 H) 6,10 - 6,17 (m, 2 H) 6,51 - 6,67 (m, 1 H) 7,31 - 7,37 (m, 1 H) 7,41 - 7,54 (m, 3 H) 7,66 (d, J = 7,52 Hz, 3 H) 7,79 (s a, 1 H) 8,00 - 8,16 (m, 2 H) 8,03 (s, 1 H) 8,22 (s, 2 H)	496,1

[Tabla 21]

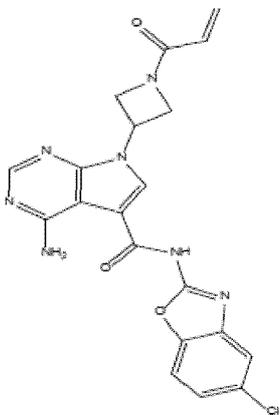
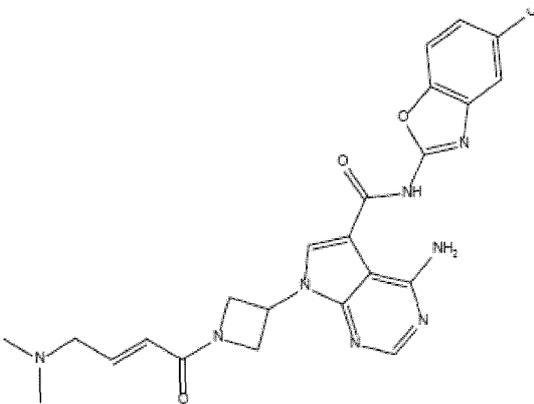
N.º de ejemplo	Fórmula estructural	RMN	masa
42		RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm 2,11 (s, 3 H) 2,14 (s, 3 H) 2,34 (s a, 3 H) 2,42 (d, J = 6,83 Hz, 1 H) 3,02 (dd, J = 16,40, 6,15 Hz, 3 H) 3,81 - 3,96 (m, 6 H) 3,97 - 4,23 (m, 4 H) 5,45 (dt, J = 33,50, 6,80 Hz, 1 H) 6,31 - 6,44 (m, 1 H) 6,57 - 6,64 (m, 1 H) 7,30 (d, J = 8,20 Hz, 3 H) 7,40 (d, J = 8,20 Hz, 3 H) 7,59 (s a, 2 H) 7,72 (s, 1 H) 7,87 (s a, 1 H) 8,03 (s, 1 H) 8,22 (s, 2 H) 10,86 (s a, 1 H)	552,1

43		<p>RMN de <math>^1\text{H}</math> (400 MHz, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> ppm 2,41 (s a, 1 H) 2,61 (s a, 1 H) 3,62 (s a, 2 H) 3,81 (s a, 1 H) 3,87 (s a, 1 H) 3,96 (s a, 1 H) 4,06 (d, J = 10,25 Hz, 1 H) 4,16 (s a, 1 H) 5,46 - 5,63 (m, 1 H) 5,63 - 5,74 (m, 1 H) 6,10 - 6,23 (m, 1 H) 6,55 - 6,70 (m, 1 H) 7,68 (d, J = 7,52 Hz, 1 H) 7,88 (d, J = 7,52 Hz, 1 H) 8,01 (s a, 1 H) 8,20 (s a, 1 H) 8,30 (s a, 2 H)</p>	487,2
----	---	--	-------

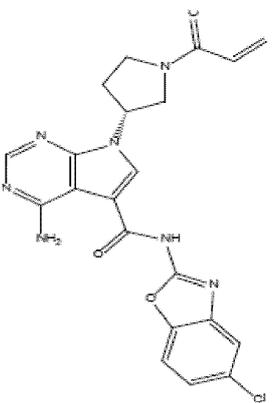
[Tabla 22]

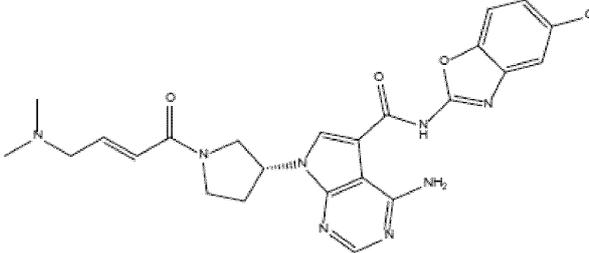
N.º de ejemplo	Fórmula estructural	RMN	masa
44		<p>RMN de <math>^1\text{H}</math> (400 MHz, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> ppm 2,19 (s, 3 H) 2,22 (s, 3 H) 2,28 - 2,39 (m, 1 H) 2,85 (s a, 1 H) 2,98 - 3,00 (m, 1 H) 3,55 (d, J = 11,62 Hz, 1 H) 3,63 - 3,82 (m, 5 H) 3,89 (dd, J = 12,30, 6,83 Hz, 3 H) 3,99 - 4,18 (m, 2 H) 5,39 - 5,52 (m, 1 H) 6,36 - 6,48 (m, 1 H) 6,57 - 6,66 (m, 1 H) 7,36 (d, J = 8,20 Hz, 1 H) 7,52 (d, J = 8,20 Hz, 1 H) 7,74 (s, 1 H) 7,87 (s a, 1 H) 8,12 (d, J = 5,47 Hz, 1 H) 10,68 (s a, 1 H)</p>	5443
45		<p>RMN de <math>^1\text{H}</math> (400 MHz, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> ppm 4,33 (d, J = 4,78 Hz, 1 H) 4,41 (d, J = 9,57 Hz, 1 H) 4,58 (s a, 1 H) 4,72 (t, J = 8,54 Hz, 1 H) 5,70 (d, J = 10,25 Hz, 2 H) 6,14 (d, J = 17,08 Hz, 1 H) 6,37 (dd, J = 17,08, 10,25 Hz, 1 H) 6,96 - 7,02 (m, 1 H) 6,99 (d, J = 6,15 Hz, 1 H) 7,31 (d, J = 8,88 Hz, 1 H) 7,38 (s, 1 H) 7,85 (s a, 1 H) 8,03 (s, 1 H) 8,22 (s, 2 H) 10,97 (s a, 1 H)</p>	466,2

[Tabla 23]

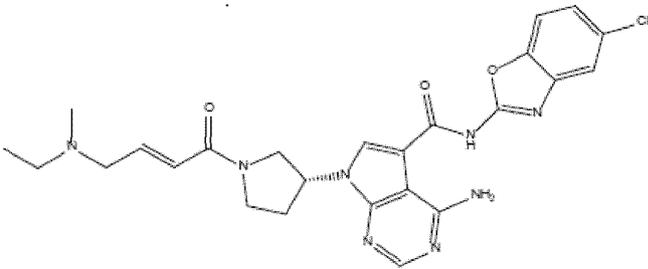
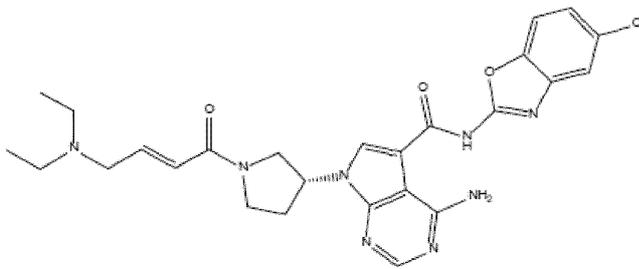
N.º de ejemplo	Fórmula estructural	RMN	Masa
46		RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{DMSO-d}_6$ ) $\delta$ ppm 4,21 - 4,34 (m, 1 H) 4,42 (t, J = 9,23 Hz, 1 H) 4,61 (d, J = 5,47 Hz, 1 H) 4,65 - 4,74 (m, 1 H) 5,52 (d, J = 5,47 Hz, 1 H) 5,69 (dd, J = 10,25, 2,05 Hz, 1 H) $_{2}$ 6,13 (dd, J = 17,08, 2,05 Hz, 1 H) 6,36 (dd, J = 17,08, 10,25 Hz, 1 H) 6,99 (d, J = 8,20 Hz, 1 H) 7,31 (d, J = 8,20 Hz, 1 H) 7,39 (s, 1 H) 7,98 - 8,05 (m, 1 H) 8,18 (s a, 1 H) 8,22 (s, 2 H)	438,2
47		RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{DMSO-d}_6$ ) $\delta$ ppm 2,10 - 2,17 (m, 6 H) 3,02 (d, J = 5,47 Hz, 2 H) 4,20 - 4,27 (m, 2 H) 4,40 (t, J = 9,23 Hz, 2 H) 4,57 (d, J = 5,47 Hz, 2 H) 4,69 (t, J = 8,54 Hz, 2 H) 5,52 (s a, 1 H) 6,15 (d, J = 15,72 Hz, 1 H) 6,58 - 6,66 (m, 1 H) 7,04 (d, J = 8,20 Hz, 1 H) 7,35 (d, J = 8,20 Hz, 1 H) 7,43 (s, 1 H) 8,11 (s a, 1 H) 8,18 (s, 2 H)	495,2

[Tabla 24]

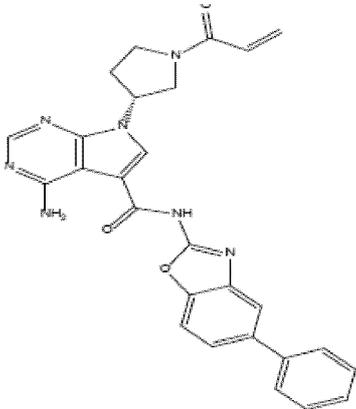
N.º de ejemplo	Fórmula estructural	RMN	masa
48		RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{DMSO-d}_6$ ) $\delta$ ppm 2,25 - 2,43 (m, 2 H) 3,73 - 3,81 (m, 2 H) 3,86 - 3,97 (m, 2 H) 4,06 - 4,15 (m, 1 H) 5,23 (s a, 1 H) 5,34 (d, J = 6,15 Hz, 2 H) 5,63- 5,73 (m, 3 H) 6,12 - 6,21 (m, 2 H) 6,55 - 6,67 (m, 2 H) 6,95 (d, J = 8,20 Hz, 2 H) 7,10 (s a, 1 H) 7,25 (d, J = 8,20 Hz, 2 H) 7,39 (s a, 2 H) 7,63 (s, 1 H) 7,67 (s, 2 H) 8,02 (s, 1 H) 8,27 (s a, 4 H) 10,29 (s a, 1 H)	452,1

49		<p>RMN de <math>^1\text{H}</math> (400 MHz, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> ppm  2,10 (s, 3 H) 2,15 (s, 3 H) 2,95 - 3,09 (m, 4 H) 3,02 (d, J = 17,77 Hz, 4 H) 3,13 (s, 17 H) 5,16 - 5,40 (m, 3 H) 6,26 - 6,51 (m, 1 H) 6,56 - 6,74 (m, 1 H) 6,90 - 7,06 (m, 1 H) 7,22 - 7,32 (m, 1 H) 7,36 - 7,48 (m, 1 H) 7,59 - 7,76 (m, 1 H) 7,96 - 8,09 (m, 1 H) 8,25(s, 2 H)</p>	509,1
----	---	--	-------

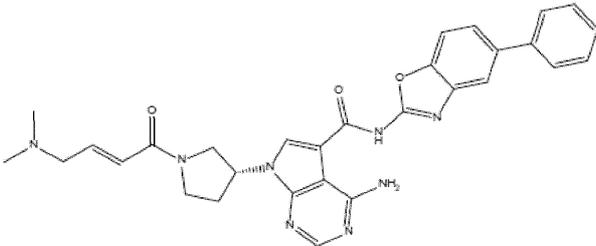
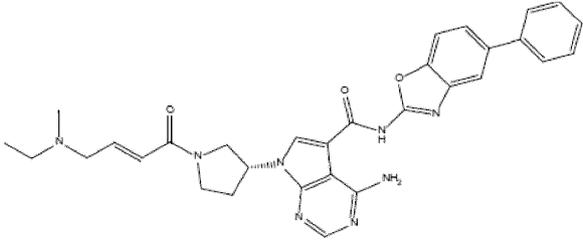
[Tabla 25]

N.º de ejemplo	Fórmula estructural	RMN	masa
50		<p>RMN de <math>^1\text{H}</math> (400 MHz, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> ppm 0,95 (dt, J = 11,28, 7,00 Hz, 3 H) 2,11 (d, J = 12,98 Hz, 2 H) 2,27 - 2,45 (m, 2 H) 3,13 (m, 2 H) 3,87 - 3,97 (m, 1 H) 3,98 - 4,24 (m, 1 H) 5,12 - 5,42 (m, 1 H) 6,30 - 6,50 (m, 1 H) 6,58 - 6,73 (m, 1 H) 6,99 - 7,07 (m, 1 H) 7,31 - 7,38 (m, 1 H) 7,40 - 7,46 (m, 1 H) 7,77 - 7,85 (m, 1 H) 8,02 - 8,08 (m, 1 H) 8,19 (s, 2 H)</p>	523-2
51		<p>RMN de <math>^1\text{H}</math> (400 MHz, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> ppm 0,88 - 0,97 (m, 6 H) 2,38 - 2,52 (m, 4 H) 3,13 - 3,34 (m, 2 H) 3,70 (d, J = 6,83 Hz, 1 H) 3,78 - 3,96 (m, 1 H) 3,97 - 4,23 (m, 1 H) 5,14 - 5,41 (m, 1 H) 6,32 - 6,49 (m, 1 H) 6,67 (tt, J = 13,84, 7,00 Hz, 1 H) 6,99 (d, J = 8,20 Hz, 1 H) 7,30 (dd, J = 8,54, 2,39 Hz, 1 H) 7,41 (s a, 1 H) 7,74 (d, J = 13,67 Hz, 1 H) 8,03 (s, 1 H) 8,21 (s, 2 H)</p>	537,2

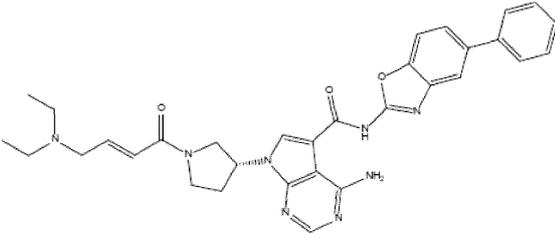


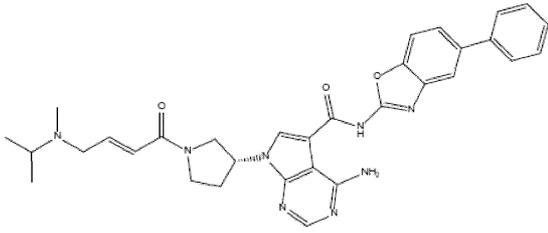
55		<p>RMN de <math>^1\text{H}</math> (400 MHz, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> ppm 2,36 (s a, 1 H) 3,76 (s a, 2 H) 3,91 - 4,09 (m 4 H) 5,26 (s a, 1 H) 5,36 (s a, 1 H) 5,64 - 5,73 (m, 2 H) 6,12 - 6,21 (m, 2 H) 6,62 (d, J = 9,57 Hz, 1 H) 7,29 - 7,38 (m, 3 H) 7,43 (d, J = 7,52 Hz, 6 H) 7,62 (d, J = 6,83 Hz, 4 H) 7,68 (s a, 3 H) 7,90 (s a, 2 H) 8,07 (s, 1 H) 8,21 (s, 2 H)</p>	494,3
----	---	--	-------

[Tabla 28]

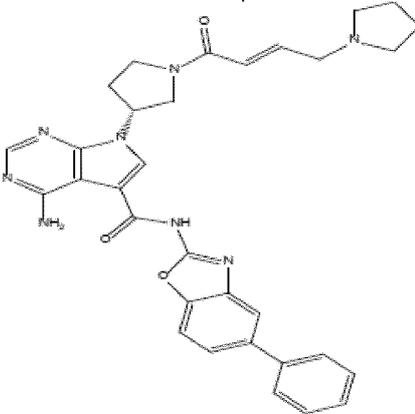
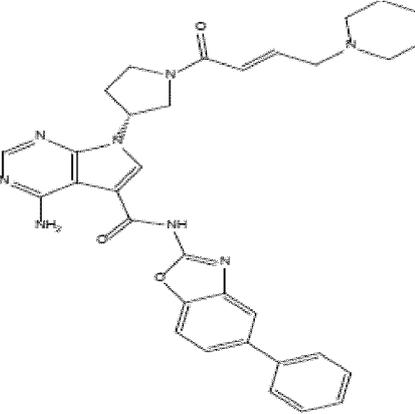
N.º de ejemplo	Fórmula estructural	RMN	masa
56		<p>RMN de <math>^1\text{H}</math> (400 MHz, DMSO- <math>d_6</math>) <math>\delta</math> pp. 2,11 (s, 3 H) 2,14 (s, 3 H) 2,35 (s a, 1 H) 3,02 (dd, J = 17,08, 5,47 Hz, 2 H) 4,07 (s a, 5 H) 5,14 - 5,41 (m, 1 H) 6,34 - 6,45 (m, 1 H) 6,56 - 6,72 (m, 1 H) 7,31 (s a, 1 H) 7,43 (s a, 2 H) 7,48 (s a, 1 H) 7,63 (d, J = 5,47 Hz, 2 H) 7,71 (s a, 1 H) 7,97 (s a, 1 H) 8,06 - 8,11 (m, 1 H) 8,21 (s, 2 H)</p>	551,3
57		<p>RMN de <math>^1\text{H}</math> (400 MHz. DMSO- <math>d_6</math>) <math>\delta</math> ppm 0,99 (dt, J = 10,93, 7,18 Hz, 3 H) 2,13 (s, 3 H) 2,29 - 2,45 (m, 2 H) 3,07 - 3,19 (m, 2 H) 4,10 (s a, 1 H) 5,29 (s a, 1 H) 5,38 (s a, 1 H) 6,38 - 6,49 (m, 1 H) 6,64 - 8,74 (m, 1 H) 7,36 (d, J = 19,82 Hz, 2 H) 7,47 (s a, 4 H) 7,65 (s a, 2 H) 7,73 (s a, 2 H) 7,93 (s a, 1 H) 8,10 (s, 1 H) 8,26 (s, 2H)</p>	565,3

[Tabla 29]

N.º de ejemplo	Fórmula estructural	RMN	masa
58		<p>RMN de <math>^1\text{H}</math> (400 MHz, DMSO- <math>d_6</math>) <math>\delta</math> ppm 0,85 - 1,00 (m, 6 H) 2,35 - 2,45 (m, 4 H) 3,09 - 3,34 (m, 1 H) 3,17 (d, J = 10,93 Hz, 1 H) 4,06 (s a, 1 H) 5,17 - 5,43 (m, 1 H) 5,36 - 6,47 (m, 1 H) 6,62 - 6,72 (m, 1 H) 7,27 - 7,38 (m, 1 H) 7,31 (s, 1 H) 7,36 (s, 1 H) 7,44 (s a, 3 H) 7,62 (d, J = 6,15 Hz, 2 H) 7,70 (s a, 1 H) 7,90 (s a, 1 H) 8,07 (s, 1 H) 8,18 - 8,26 (m, 1 H) 8,22 (s, 2 H)</p>	579,3

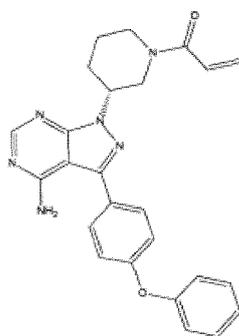
59		RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm 0,92 (dd, J = 11,28, 6,49 Hz, 6 H) 2,07 (d, J = 13,67 Hz, 3 H) 2,60 - 2,87 (m, 2 H) 3,13 (dd, J = 17,08, 5,47 Hz, 2 H) 4,06 (s a, 1 H) 5,14 - 5,45 (m, 1 H) 6,28 - 6,50 (m, 1 H) 6,52 - 6,73 (m, 1 H) 7,29 - 7,39 (m, 3 H) 7,43 (s a, 4 H) 7,62 (d, J = 6,83 Hz, 3 H) 7,70 (s a, 2 H) 7,89 (s a, 1 H) 8,07 (s, 1 H) 8,23 (s, 2 H)	579,3
----	---	---	-------

[Tabla 30]

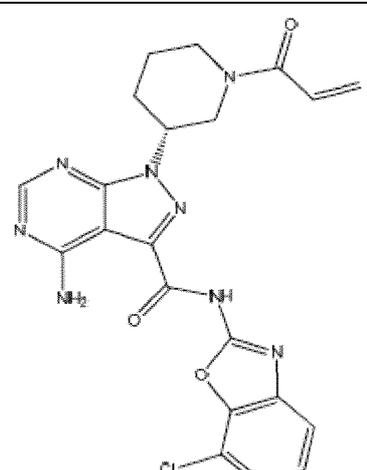
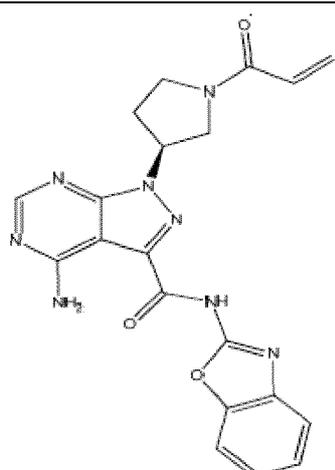
N.º de ejemplo	Fórmula estructural	RMN	masa
60		RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm 1,60 - 1,72 (m, 4 H) 2,43 (d, J = 6,15 Hz, 4 H) 3,09 - 3,35 (m, 2 H) 4,07 (s a, 1 H) 5,25 (s a, 1 H) 5,34 (s a, 1 H) 6,34-6,73 (1 H) 7,31 (s a, 1 H) 7,36 (s a, 1 H) 7,43 (d, J = 6,83 Hz, 2 H) 7,61 (s a, 2 H) 7,70 (s a, 1 H) 7,91 (s a, 1 H) 8,07 (s, 1 H) 8,22 (s, 2 H)	577,3
61		RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm 1,34 (s a, 2 H) 1,46 (s a, 4 H) 2,29 (s a, 4 H) 3,04 (dd, J = 17,43, 5,81 Hz, 2 H) 4,06 (s a, 1 H) 5,20 - 5,40 (m, 1 H) 6,32 - 6,44 (m, 1 H) 6,59 - 6,68 (m, 1 H) 7,31 (s a, 1 H) 7,37 (s a, 1 H) 7,43 (d, J = 8,20 Hz, 2 H) 7,62 (d, J = 6,15 Hz, 2 H) 7,70 (s a, 1 H) 7,92 (s a, 1 H) 8,07 (s, 1 H) 8,22 (s, 2 H)	591,4



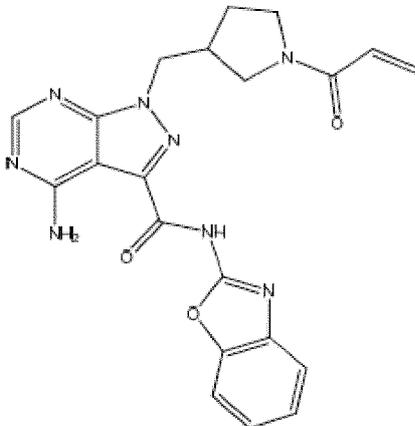
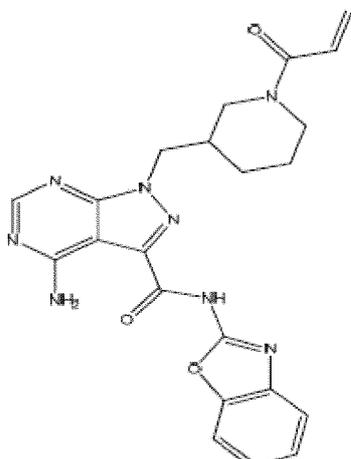
[Tabla 32]

N.º de ejemplo	Fórmula estructural	RMN	masa
Compuesto de ejemplo comparativo 1		RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm 1,21 - 1,28 (m, 1 H) 1,42 - 1,71 (m, 1 H) 1,91 (s a, 1 H) 2,04 - 2,36 (m, 2 H) 2,91 - 3,10 (m, 1 H) 3,13 - 3,27 (m, 1 H) 3,59 - 3,76 (m, 1 H) 4,04 - 4,26 (m, 2 H) 4,47 - 4,80 (m, 2 H) 5,51 - 5,78 (m, 1 H) 5,96 - 6,21 (m, 1 H) 6,64 - 6,95 (m, 1 H) 7,14 (dd, J = 11,46, 8,54 Hz, 6 H) 7,40 - 7,47 (m, 2 H) 7,63 - 7,70 (m, 2 H) 8,26 (s, 1 H)	441,5

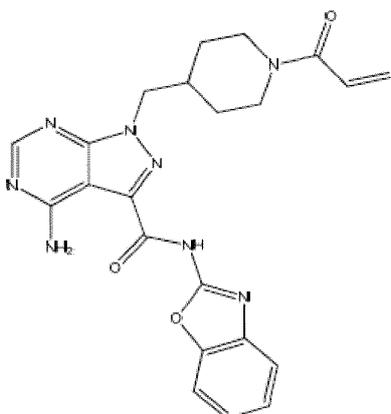
[Tabla 33]

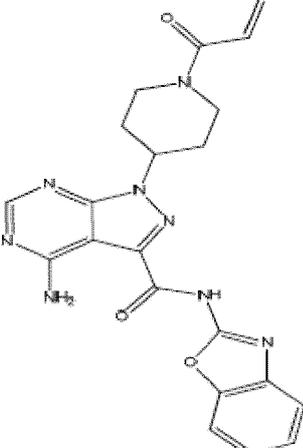
N.º de ejemplo	Fórmula estructural	RMN	masa
64		RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm 1,87 (s a, 2H), 2,04 (s a, 2H), 2,18-2,33 (m, 2H), 3,88-4,75 (m, 4H), 4,61 (s a, 2H), 5,63-5,73 (m, 1H), 5,71-5,72 (m, 1H), 6,04-6,15 (m, 2H), 6,69-6,93 (m, 1H), 7,00-7,12 (m, 1H), 7,02-7,09 (m, 3H), 8,23 (s a, 3H), 10,79 (s a, 2H)	467,1
65		RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm 3,68-4,01 (m, 5H), 4,01-4,21 (m, 1H), 5,37-5,57 (m, 1H), 5,61-5,74 (m, 1H), 6,05-6,22 (m, 1H), 6,48-6,72 (m, 1H), 7,03-7,25 (m, 2H), 7,37-7,53 (m, 2H), 7,87-8,01 (m, 1H), 8,07-8,22 (m, 1H)	419,2

[Tabla 34]

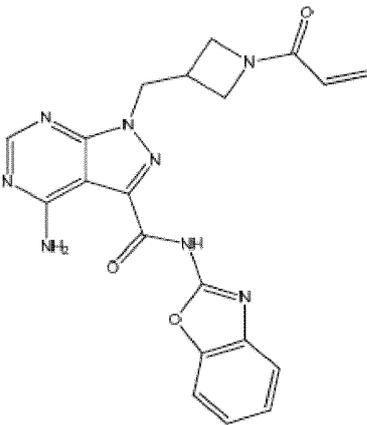
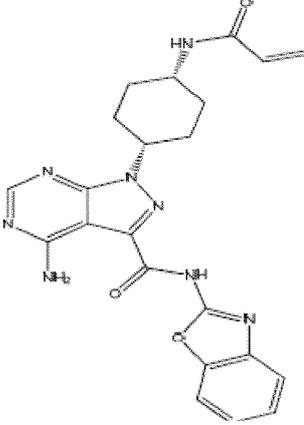
N.º de ejemplo	Fórmula estructural	RMN	masa
66		RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm 1,55-1,77 (m, 2H), 1,77-2,05 (m, 2H), 2,73-2,96 (m, 2H), 3,60-3,72 (m, 1H), 4,25-4,46 (m, 2H), 5,54-5,67 (m, 1H), 6,00-6,15 (m, 1H), 6,39-6,63 (m, 1H), 7,06-7,23 (m, 2H), 7,38-7,53 (m, 2H), 7,86-8,01 (m, 1H), 8,08-8,22 (m, 1H)	433,2
67		RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm 1,12-1,36 (m, 2H), 1,50-1,77 (m, 2H), 1,99-2,21 (m, 1H), 3,79-3,90 (m, 2H), 3,94-4,17 (m, 2H), 4,19-4,35 (m, 2H), 5,50-5,66 (m, 1H), 5,92-6,08 (m, 1H), 6,58-6,81 (m, 1H), 6,98-7,22 (m, 2H), 7,29-7,50 (m, 2H), 7,76-7,91 (m, 1H), 8,05-8,20 (m, 2H)	447,2

[Tabla 35]

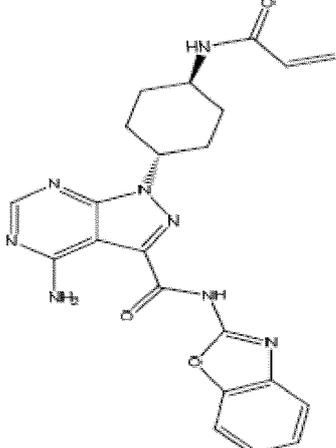
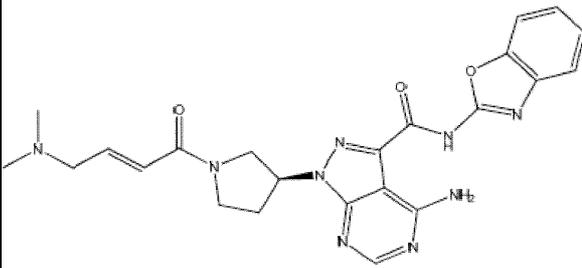
N.º de ejemplo	Fórmula estructural	RMN	masa
68		RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm 1,00-1,26 (m, 2H), 1,42-1,60 (m, 2H), 2,13-2,32 (m, 1H), 2,51-2,68 (m, 1H), 2,90-3,03 (m, 1H), 3,91-4,09 (m, 1H), 4,16-4,27 (m, 2H), 4,28-4,42 (m, 1H), 5,55-5,67 (m, 1H), 5,97-6,09 (m, 1H), 6,66-6,85 (m, 1H), 7,00-7,17 (m, 2H), 7,31-7,45 (m, 2H), 7,74-7,88 (m, 1H), 8,03-8,22 (m, 2H)	447,2

69		<p>RMN de <math>^1\text{H}</math> (400 MHz, DMSO-d6) <math>\delta</math> ppm 1,86-2,08 (m, 4H), 2,79-2,94 (m, 1H), 4,13-4,28 (m, 1H), 4,45-4,58 (m, 1H), 4,88-5,05 (m, 1H), 5,62-5,73 (m, 1H), 6,07-6,17 (m, 1H), 6,75-6,95 (m, 1H), 6,97-7,15 (m, 2H), 7,28-7,46 (m, 2H), 7,74-7,83 (m, 1H), 8,06-8,16 (m, 1H), 8,16-8,25 (m, 1H)</p>	433,2
----	---	--	-------

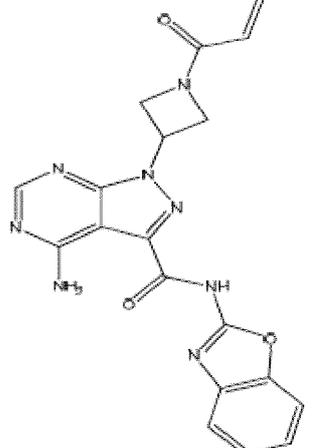
[Tabla 36]

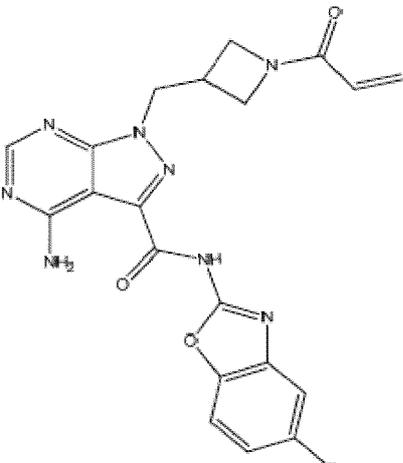
N.º de ejemplo	Fórmula estructural	RMN	masa
70		<p>RMN de <math>^1\text{H}</math> (400 MHz, DMSO-d6) <math>\delta</math> ppm 3,04-3,08 (m, 1H), 3,76-3,87 (m, 1M), 3,91-4,00 (m, 1H), 4,04-4,14 (m, 1H), 4,20-4,31 (m, 1H), 4,52-4,61 (m, 2H), 5,56-5,68 (m, 1H), 5,99-6,11 (m, 1H), 6,17-6,33 (m, 1H), 7,06-7,23 (m, 2H), 7,38-7,52 (m, 2H), 7,87-7,99 (m, 1H), 8,07-8,21 (m, 2H)</p>	419,3
71		<p>RMN de <math>^1\text{H}</math> (400 MHz, DMSO-d6) <math>\delta</math> ppm 1,62-1,81 (m, 4H), 1,81-1,96 (m, 2H), 2,14-2,33 (m, 2H), 3,88-3,99 (m, 1H), 4,62-4,74 (m, 1H), 5,50-5,62 (m, 6,01-6,14 (m, 1H), 6,33-6,48 (m, 1H), 6,95-7,18 (m, 2H), 7,27-7,46 (m, 2H), 7,67-7,83 (m, 1H), 8,05-8,11 (m, 1H), 8,11-8,23 (m, 3H), 10,67-10,90 (m, 1H)</p>	447,2

[Tabla 37]

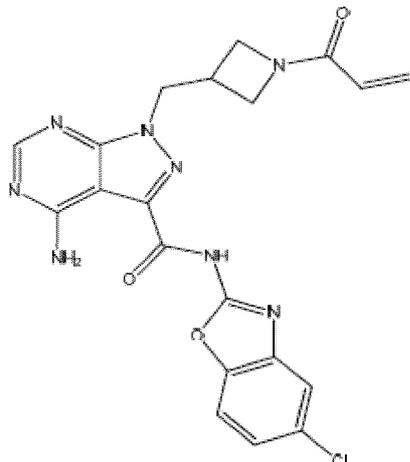
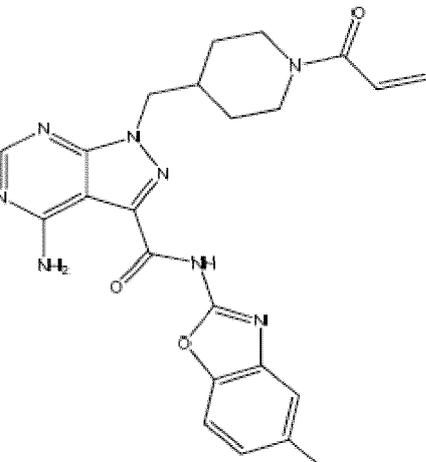
N.º de ejemplo	Fórmula estructural	RMN	masa
72		RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, DMSO-d6) $\delta$ ppm 1,33-1,52 (m, 2H), 1,90-2,04 (m, 4H), 2,04-2,18 (m, 2H), 3,63-3,80 (m, 1H), 4,62-4,80 (m, 1H), 5,50-5,60 (m, 1H), 6,01-6,14 (m, 1H), 6,14- 6,27 (m, 1H), 7,14- 7,35 (m, 2H), 7,49-7,60 (m, 2H), 7,97-8,16 (m, 2H), 8,16-8,27 (m, 1H)	447,2
73		RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz. DMSO-d6) $\delta$ ppm 2,56- 2,70 (m, 8H), 3,57- 3,76 (m, 2H), 3,76-3,91 (m, 2H), 3,91-4,05 (m, 1H), 4,09-4,22 (m, 1H), 5,44-5,62 (m, 1H), 6,54-6,70 (m, 2H), 7,21-7,45 (m, 2H), 7,47-7,68 (m, 2H), 8,10 (s, 1H), 8,14-8,25 (m, 1H), 8,25-8,30 (m, 1H)	476,3

[Tabla 38]

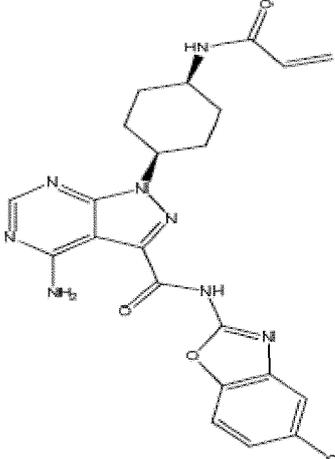
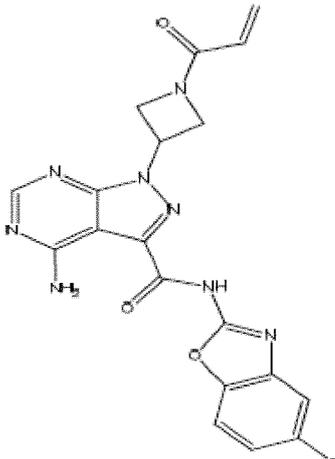
N.º de ejemplo	Fórmula estructural	RMN	masa
74		Ningún dato	405,2

75		<p>RMN de <math>^1\text{H}</math> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) <math>\delta</math> ppm  3,10-3,19 (m, 1H), 3,80-3,92 (m, 1H), 3,93-4,03 (m, 1H), 4,09-4,17 (m, 1H), 4,23-4,34 (m, 1H), 4,55-4,66 (m, 2H), 5,57-5,66 (m, 1H), 5,98-6,11 (m, 1H), 6,17-6,33 (m, 1H), 7,03-7,16 (m, 1H), 7,38-7,52 (m, 1H), 7,38-7,52 (m, 1H), 7,55-7,68 (m, 1H), 8,05-8,21 (m, 1H), 8,22-8,31 (m, 1H)</p>	437,2
----	---	--	-------

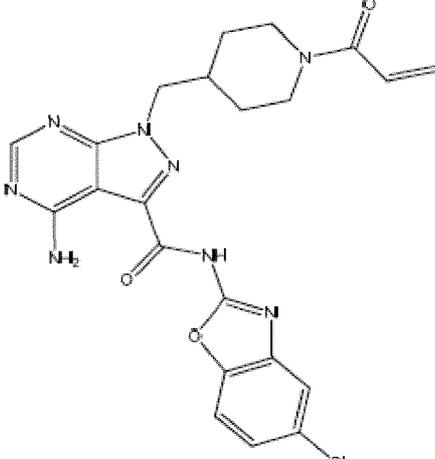
[Tabla 39]

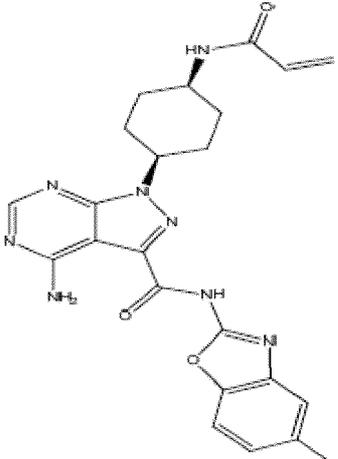
N.º de ejemplo	Fórmula estructural	RMN	masa
76		<p>RMN de <math>^1\text{H}</math> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) <math>\delta</math> ppm  3,11-3,19 (m, 1H), 3,81-4,03 (m, 2H), 4,06-4,18 (m, 1H), 4,22-4,33 (m, 1H), 4,57-4,64 (m, 2H), 5,56-5,69 (m, 1H), 5,99-6,11 (m, 1H), 6,16-6,32 (m, 1H), 7,23-7,34 (m, 1H), 7,50-7,71 (m, 2H), 8,05-8,18 (m, 1H), 8,20-8,31 (m, 1H)</p>	453,2
77		<p>RMN de <math>^1\text{H}</math> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) <math>\delta</math> ppm  1,04-1,32 (m, 2H), 1,45-1,62 (m, 2H), 2,19-2,36 (m, 1H), 2,50-2,64 (m, 1H), 2,90-3,03 (m, 1H), 3,93-4,07 (m, 1H), 4,25-4,43 (m, 3H), 5,55-5,67 (m, 1H), 5,96-6,10 (m, 1H), 6,67-6,84 (m, 1H), 7,05-7,15 (m, 1H), 7,37-7,55 (m, 1H), 7,60-7,70 (m, 1H), 8,03-8,19 (m, 1H), 8,19-8,29 (m, 1H)</p>	465,3

[Tabla 40]

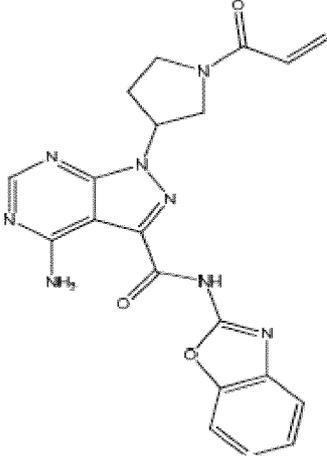
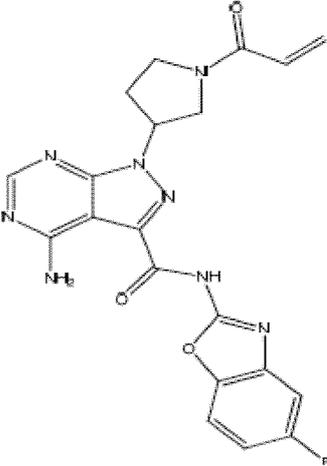
N.º de ejemplo	Fórmula estructural	RMN	masa
78		RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, DMSO-d6) $\delta$ ppm 1,66-1,93 (m, 6H), 2,20-2,37 (m, 2H), 3,85-3,99 (m, 1H), 4,67-4,79 (m, 1H), 5,51-5,62 (m, 1H), 6,00-6,15 (m, 1H), 6,32-6,46 (m, 1H), 7,18-7,36 (m, 1H), 7,51-7,68 (m, 1H), 7,95-8,29 (m, 3H)	481,2
79		RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, DMSO-d6) $\delta$ ppm 4,35-4,60 (m, 2H), 4,63-4,81 (m, 2H), 5,63-5,81 (m, 2H), 6,09-6,20 (m, 1H), 6,28-6,44 (m, 1H), 6,93-7,15 (m, 1H), 7,34-7,50 (m, 1H), 7,54-7,66 (m, 1H), 8,07-8,28 (m, 2H)	423,2

[Tabla 41]

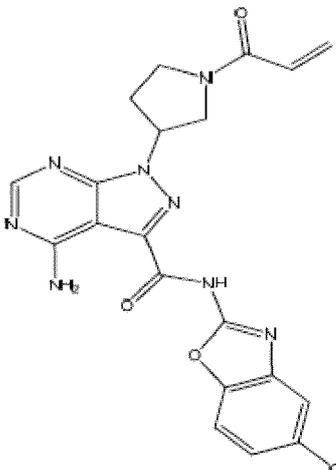
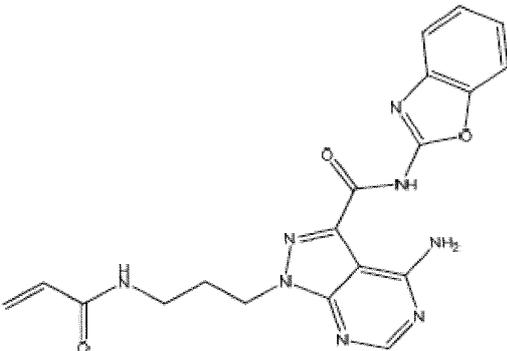
N.º de ejemplo	Fórmula estructural	RMN	masa
80		RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, DMSO-d6) $\delta$ ppm 1,00-1,37 (m, 2H), 1,41-1,64 (m, 2H), 2,18-2,32 (m, 1H), 2,53-2,65 (m, 1H), 2,90-3,02 (m, 1H), 3,93-4,06 (m, 1H), 4,23-4,39 (m, 3H), 5,54-5,67 (m, 1H), 5,95-6,10 (m, 1H), 6,62-6,79 (m, 1H), 7,21-7,32 (m, 1H), 7,55-7,70 (m, 2H), 8,01-8,15 (m, 1H), 8,15-8,23 (m, 1H)	481,2

81		<p>RMN de <math>^1\text{H}</math> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) <math>\delta</math> ppm 1,63-1,96 (m, 6H), 2,19-2,38 (m, 2H), 3,87-3,97 (m, 1H), 4,68-4,78 (m, 1H), 5,51-5,59 (m, 1H), 6,01-6,13 (m, 1H), 6,32-6,45 (m, 1H), 6,93-7,09 (m, 1H), 7,30-7,45 (m, 1H), 7,48-7,63 (m, 1H), 7,90-8,07 (m, 1H), 8,08-8,14 (m, 1H), 8,14-8,22 (m, 1H)</p>	465,2
----	---	---	-------

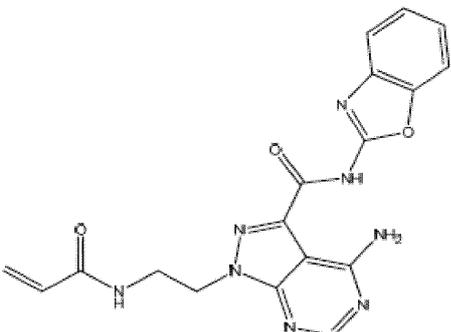
[Tabla 42]

N.º de ejemplo	Fórmula estructural	RMN	masa
82		<p>RMN de <math>^1\text{H}</math> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) <math>\delta</math> ppm 2,30-2,41 (m, 1H), 2,50-2,58 (m, 1H), 3,53-3,69 (m, 1H), 3,69-4,17 (m, 4H), 5,40-5,58 (m, 1H), 5,58-5,72 (m, 1H), 6,06-6,21 (m, 1H), 6,47-6,69 (m, 1H), 7,14-7,31 (m, 2H), 7,45-7,62 (m, 2H), 7,93-8,12 (m, 1H), 8,17-8,23 (m, 1H)</p>	419,2
83		<p>RMN de <math>^1\text{H}</math> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) <math>\delta</math> ppm 2,25-2,39 (m, 1H), 2,52-2,62 (m, 1H), 3,51-3,66 (m, 1H), 3,68-4,19 (m, 5H), 5,40-5,58 (m, 1H), 5,58-5,73 (m, 1H), 6,07-6,20 (m, 1H), 6,49-6,72 (m, 1H), 6,96-7,14 (m, 1H), 7,29-7,45 (m, 1H), 7,45-7,64 (m, 1H), 7,98-8,13 (m, 1H), 8,17-8,29 (m, 1H)</p>	437,2

[Tabla 43]

N.º de ejemplo	Fórmula estructural	RMN	masa
84		RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm 2,26-2,41 (m, 1H), 2,50-2,58 (m, 1H), 3,52-3,65 (m, 1H), 3,68-4,20 (m, 4H), 5,36-5,58 (m, 1H), 5,58-5,74 (m, 1H), 6,07-6,17 (m, 1H), 6,47-6,71 (m, 1H), 7,06-7,21 (m, 1H), 7,44-7,63 (m, 2H), 7,95-8,07 (m, 1H), 8,07-8,14 (m, 1H), 8,14-8,23 (m, 1H)	453,2
85		RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm 1,97-2,11 (m, 2H), 3,06-3,19 (m, 2H), 4,04-4,14 (m, 1H), 4,34-4,45 (m, 2H), 5,50- 5,60 (m, 1H), 6,00-6,10 (m, 1H), 6,13-6,24 (m, 1H), 7,18-7,34 (m, 2H), 7,50- 7,63 (m, 2H), 7,99-8,26 (m, 3H)	407,2

[Tabla 44]

N.º de ejemplo	Fórmula estructural	RMN	masa
86		RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm 3,55-3,65 (m, 2H), 4,29-4,43 (m, 2H), 5,46- 5,58 (m, 1H), 5,93-6,16 (m, 2H), 7,00-7,15 (m, 2H), 7,29-7,48 (m, 2H), 7,72-7,87 (m, 1H), 8,03-8,30 (m, 3H)	393,2

## 5 Ejemplo de Ensayo 1 Medición de la actividad inhibidora de BTK (in vitro)

Con respecto al establecimiento de las condiciones para un método para medir la actividad inhibidora de un compuesto frente a la actividad de la quinasa BTK in vitro, en la lista de precios de suministros de reactivos consumibles para la serie LabChip (marca comercial registrada) de PerkinElmer, Inc. que FL-PEPTIDE 2 corresponde a un péptido de sustrato para la medición de la actividad quinasa BTK. Por lo tanto, FL-PEPTIDE 2 se usó como un sustrato. La proteína BTK humana recombinante purificada usada en el ensayo se adquirió de Carna Biosciences, Inc.

Con respecto a la medición de la actividad inhibidora de los compuestos, en primer lugar, los compuestos de la presente invención se diluyeron por etapas con dimetilsulfóxido (DMSO). Posteriormente, proteína BTK, un péptido de sustrato (la concentración final fue de 1  $\mu\text{M}$ ), cloruro de magnesio (la concentración final fue de 10 mM), ATP (la

concentración final fue de 45  $\mu$ M), y una solución de DMSO de los compuestos de la presente invención (la concentración final de DMSO fue de un 5 %) se añadieron a una solución tampón para una reacción de quinasa (HEPES 20 mM (pH 7,5), ditioteitol 2 mM, Triton X-100 al 0,01 %), y después de que la solución se hubiera incubado durante 40 minutos a 25 °C, se realizó una reacción de quinasa. La reacción se terminó mediante la adición de EDTA a la misma con el fin de obtener una concentración final de 30 mM. Finalmente, un péptido de sustrato que no se había fosforilado (S) y un péptido fosforilado (P) se separaron y detectaron mediante electroforesis capilar de microcanales usando un lector LabChip EZ II (PerkinElmer, Inc.). Las cantidades de reacción de fosforilación se determinaron a partir de las alturas de pico respectivas de S y P, y la concentración de compuesto a la que la reacción de fosforilación se pudo suprimir en un 50 % se definió como el valor de CI50 (nM). Los resultados se indican en las siguientes tablas.

[Tabla 45]

N.º de ejemplo	Actividad inhibidora de BTK Valor de CI50 (nM)
1	0,415
2	0,464
3	0,443
4	0,888
5	1,253
6	0,738
7	0,457
8	1,266
9	1,37
10	2,384
11	2,143
12	0,433
13	0,813
14	14,141
15	0,786
16	0,733
17	0,811
18	0,788
19	0,69
20	0,801
21	0,777
22	14,209
23	1,583
24	0,591
25	1,166
26	2,788
27	1,433
28	0,559
29	0,485
30	0,566

ES 2 661 733 T3

31	1,671
32	0,634
33	0,887
34	0,79
35	0,792
36	0,867
37	0,786
38	0,888
39	1,12
40	2,087

[Tabla 46]

N.º de ejemplo	Actividad inhibidora de BTK Valor de CI50 (nM)
41	0,442
42	0,771
43	0,546
44	0,877
45	1,249
46	3,272
47	7,345
48	0,836
49	1,529
50	1,407
51	1,48
52	1,195
53	1,675
54	1,436
55	0,799
56	1,337
57	1,507
58	1,844
59	1,507
60	1,88
61	2,341
P-1	31,36
P-2	43,882
64	8,09
65	79,03
66	16,98

67	14,04
68	13,16
69	161,78
70	3,17
71	5,89
72	28,11
73	258,63
74	21,4

A partir de estos resultados de ensayo, se halló que los compuestos de la presente invención tienen una actividad inhibidora frente a BTK in vitro.

5 Ejemplo de Ensayo 2 Selectividad de inhibición de BTK en comparación con la actividad inhibidora de EGFR quinasa (in vitro)

1) Medición de la actividad inhibidora de BTK

10 La actividad inhibidora de BTK se midió de la misma manera que en el Ejemplo de Ensayo 1.

2) Medición de la actividad inhibidora de EGFR

15 Con respecto al establecimiento de las condiciones para un método para medir la actividad inhibidora de un compuesto frente a la actividad de la EGFR quinasa in vitro, en la lista de precios de suministros de reactivos consumibles para la serie LabChip (marca comercial registrada) de PerkinElmer, Inc. que FL-PEPTIDE 22 corresponde a un péptido de sustrato para la medición de la actividad EGFR quinasa. Por lo tanto, un péptido biotinado (biotina-EEPLYWSFPAKKK) se produjo haciendo referencia a la secuencia de aminoácidos del péptido. La proteína EGFR humana recombinante purificada usada en el ensayo se adquirió de Carna Biosciences, Inc.

20 Con respecto a la medición de la actividad inhibidora de los compuestos, en primer lugar, los compuestos de la presente invención se diluyeron por etapas con dimetilsulfóxido (DMSO). Posteriormente, proteína EGFR, un péptido de sustrato (la concentración final fue de 250 nM), cloruro de magnesio (la concentración final fue de 10 mM), cloruro de manganeso (la concentración final fue de 10 mM), ATP (la concentración final fue de 1,5 µM), y una solución de DMSO del compuesto de la presente invención (la concentración final de DMSO fue de un 2,5 %) se añadieron a una solución tampón para una reacción de quinasa (HEPES 20 mM (pH 7,5), ditioteitol 2 mM, Triton X-100 al 0,01 %), y después de que la solución se hubiera incubado durante 120 minutos a 25 °C, se realizó una reacción de quinasa. La reacción se terminó mediante la adición de EDTA a la misma con el fin de obtener una concentración final de 24 mM. Posteriormente, se le añadió un líquido de detección que contenía anticuerpo PT66 anti-tirosina fosforilada marcado con Eu (PerkinElmer, Inc.) y SURELIGHT APC-SA (PerkinElmer, Inc.), y el sistema se dejó en reposo durante 2 horas o más a temperatura ambiente. Finalmente, la cantidad de fluorescencia con la irradiación de luz de excitación que tenía una longitud de onda de 337 nm se midió a dos longitudes de onda de 620 nm y 665 nm, usando un aparato PHERAstar FS (BMG Labtech GmbH). La cantidad de reacción de fosforilación se determinó a partir de la relación de las cantidades de fluorescencia a las dos longitudes de onda, y la concentración de compuesto a la que la reacción de fosforilación se pudo suprimir en un 50 % se definió como el valor de CI50 (nM).

3) Selectividad de inhibición de BTK

40 El "valor de CI50 de actividad inhibidora de EGFR (nM)/valor de CI50 de actividad inhibidora de BTK (nM)" se calculó basándose en los resultados obtenidos en las secciones anteriores 1) y 2) y, de este modo, se identificó la selectividad de inhibición de BTK del compuesto de ensayo.

[Tabla 47]

N.º de ejemplo	Valor de CI50 de actividad inhibidora de EGFR (nM) /valor de CI50 de actividad inhibidora de BTK (nM)
4	929,2
5	241,0
6	33,3

## ES 2 661 733 T3

8	22,9
9	28,4
11	1294,6
12	84,2
13	28,8
14	128,1
15	145,0
16	158,1
17	157,2
18	121,3
19	144,8
20	138,2
21	147,4
22	260,1
25	173,7
26	642,8
30	21,3
32	43,1
33	43,4
34	79,3
35	35,1
36	59,8
37	70,5
39	37,5
40	10,0
42	19,4
44	17,1
47	20,4
49	24,8
50	22,1
51	31,1
52	20,6
53	25,5
54	37,1
56	17,6
57	19,3
58	23,5
59	16,3
60	32,4

61	67,5
67	18,0
68	11,4

[Tabla 48]

N.º de ejemplo	Valor de CI50 de actividad inhibidora de EGFR (nM) /valor de CI50 de actividad inhibidora de BTK (nM)
70	12,2
71	42,0
72	12,4
73	11,2
75	58,2
76	11,4
77	203,7
78	100,7
79	20,6
80	75,4
81	204,9
82	10,9
83	39,6
85	11,0
Compuesto de ejemplo comparativo 1	1,3

5 A partir de estos resultados de ensayo, se hizo obvio que la selectividad del compuesto de la presente invención para la inhibición de BTK por encima de EGFR quinasa in vitro fue aproximadamente 7,5 veces o más en comparación con la del compuesto de referencia 1, y los compuestos de la presente invención tienen una selectividad de inhibición de BTK excelente. A partir de estos resultados, se reveló que los compuestos de la presente invención podían haber reducido los efectos secundarios en comparación con los inhibidores de BTK existentes.

10 Ejemplo de Ensayo 3 Ensayo para medir la actividad inhibidora de la proliferación frente a líneas celulares que expresan BTK y EGFR (in vitro), y comparación de su selectividad

15 Células TMD8, que son de una línea celular del linfoma difuso de linfocitos B grandes que expresan BTK, se suspendieron en medio RPMI1640 (fabricado por Life Technologies Corp.) que contiene suero bovino fetal al 10 %. Células A431, que son de una línea celular de carcinoma epidermoide humano altamente activado, que sobreexpresa EGFR, se suspendieron en DMEM, medio de alto contenido de glucosa (fabricado por Life Technologies Corp.) que contiene suero bovino fetal al 10 %. Las suspensiones celulares se inocularon en cada pocillo de microplacas de fondo plano de 384 pocillos, y las células se cultivaron durante 1 día a 37 °C en un incubador que contiene gas dióxido de carbono al 5 %. Los compuestos de la presente invención y el compuesto de referencia 1 se disolvieron respectivamente en DMSO, y las soluciones se diluyeron a una concentración de 500 veces la concentración final del compuesto de ensayo usando DMSO. Una solución de DMSO de los compuestos de ensayo se diluyó con el medio usado en la suspensión de cada una de las células, y esta se añadió a cada uno de los pocillos de las placas de cultivo celular de tal modo que la concentración final de DMSO fuera del 0,2 %. Las células se cultivaron adicionalmente durante 3 días a 37 °C en un incubador que contiene gas dióxido de carbono al 5 %. El recuento del número de células antes de la adición de los compuestos y después del cultivo durante 3 días en presencia de los compuestos, se realizó usando un aparato CELLTITER GLO (fabricado por Promega Corp.) basándose en el protocolo recomendado por Promega Corp. La relación de inhibición de proliferación se calculó mediante la siguiente fórmula, y se determinó la concentración del compuesto de ensayo que inhibía el 50 % (CI50 (nM)).

$$\text{Relación de inhibición de proliferación (\%)} = (C - T) / (C - C_0) \times 100$$

35 T: Intensidad de luminiscencia de un pocillo en el que se añadió el compuesto de ensayo  
C: Intensidad de luminiscencia de un pocillo en el que no se añadió el compuesto de ensayo

C0: Intensidad de luminiscencia de un pocillo medido antes de la adición del compuesto de ensayo

5 Cuando se realiza una comparación entre la actividad inhibidora de la proliferación celular frente a células A431 que depende de la señalización de la proliferación de EGFR y la actividad inhibidora de la proliferación celular frente a células TMD8 que depende de la señalización de la proliferación de BTK, se puede evaluar la influencia de las quinazas respectivas a un nivel celular. Es decir, cuando se calcula la "relación de inhibición de proliferación celular de A431/relación de inhibición de proliferación celular de TMD8", se contempla que, a medida que el valor de la relación es más grande, la selectividad para BTK por encima de EGFR en las células mayor. Los valores de "relación de inhibición de proliferación celular de A431/relación de inhibición de proliferación celular de TMD8" se indican en la Tabla 49 y Tabla 50.

[Tabla 49]

N.º de ejemplo	Relación de inhibición de proliferación celular de A431 / relación de inhibición de proliferación celular de TMD8
1	1062,9
2	>1033,6
6	2786,0
7	5440,9
8	25303,8
9	8196,7
10	5860,5
12	3077,4
13	4872,2
14	>1400,6
15	16442,0
16	>16313,2
17	>12345,7
18	>15625,0
19	>17825,3
20	>19120,5
21	4909,1
22	>12468,8
23	>10680
24	3266,5
25	2793,0
27	4155,9
28	2040,3
29	1243,4
30	5164,3
32	>11123,5
33	>18281,5
34	>22471,9
35	>18691,6
38	2888,1

39	>3510,0
----	---------

[Tabla 50]

N.º de ejemplo	Relación de inhibición de proliferación celular de A431 / relación de inhibición de proliferación celular de TMD8
40	>3159,6
41	1667,7
42	3934,1
44	10905,1
46	7662,2
48	2496,4
49	>3260,5
50	>2767,8
51	>2044,6
52	>3617,9
53	>1535,4
54	>2675,9
66	>1205,7
67	>2168,7
68	>4785,8
70	>8369,4
71	>7657,0
72	>2802,7
75	>1643,7
76	>2345,8
77	>6793,5
78	>23596,7
80	14348,9
81	8346,7
82	8143,0
83	>18797,0
84	>7132,7
Compuesto de ejemplo comparativo 1	117,9

5 A partir de estos resultados de ensayo, se hizo obvio que la selectividad de inhibición de BTK de los compuestos de la presente invención por encima de EGFR quinasa en la relación de inhibición de proliferación celular (in vitro) es aproximadamente 8,5 veces o más en comparación con el compuesto de referencia 1, y los compuestos de la presente invención tienen también una selectividad de inhibición de BTK excelente no solo en los niveles de quinasa sino también en niveles celulares. A partir de estos resultados, se revela que los compuestos de la presente invención pueden tener efectos secundarios reducidos en comparación con los inhibidores de BTK existentes.

10

Ejemplo de Ensayo 4 Efecto antitumoral y evaluación de la relación de cambio de peso corporal

La línea celular derivada del linfoma de linfocitos B humano TMD8 se trasplantó por vía subcutánea en ratones SCID. En el momento en que el volumen de los tumores injertados alcanzó de 100 a 200 mm<sup>3</sup>, los ratones se

dividieron en grupos, con 5 animales en cada grupo, mediante un método de clasificación aleatorio (día 1) de tal modo que los volúmenes tumorales en los diversos grupos fuera uniforme, y se inició la administración oral. Grupo 1: El compuesto de referencia 1 (100 mg/kg) se administró por vía oral una vez al día, Grupo 2: un compuesto de la presente invención (Compuesto de ejemplo 13) (50 mg/kg) se administró por vía oral una vez al día, Grupo 3: un compuesto de la presente invención (Compuesto de ejemplo 12) (50 mg/kg) se administró por vía oral una vez al día, y Grupo 4: un compuesto de la presente invención (Compuesto de ejemplo 6) (50 mg/kg) se administró por vía oral una vez al día. Con el fin de comparar el efecto antitumoral provocado por la administración de fármaco, el volumen tumoral relativo (RTV), que era la relación de proliferación de tumor cuando el volumen tumoral en el momento del agrupamiento se estableció como uno, se determinó mediante la siguiente fórmula.

$$RTV = (\text{Volumen tumoral el día de la medición del volumen tumoral}) / (\text{volumen tumoral en el momento del agrupamiento})$$

Los valores de RTV promedio en los 17 días después de la administración en el grupo control y los grupos a los que se ha administrado compuesto (grupos 1 a 4) se describen en la Tabla 51.

El cambio de peso corporal (BWC) se usó como un índice que indica la toxicidad sistémica provocada por la administración de fármaco. El BWC se calculó mediante la siguiente fórmula, y los valores de BWC promedio se indican en la Tabla 38.

(Fórmula matemática I)

$$BWC (\%) = \left( \frac{[(\text{peso corporal de ratones el día de la medición del peso}) - (\text{peso corporal de ratones en el momento del agrupamiento})]}{(\text{peso corporal de ratones en el momento del agrupamiento})} \right) \times 100$$

[Tabla 51]

Compuesto administrado	Dosis (mg / kg)	Día 17	
		RTV	BWC
Control	-	9,36	8,5
Grupo 1	100	3,21	2,0
Grupo 2	50	4,24	3,8
Grupo 3	50	0,13	6,0
Grupo 4	50	1,99	-0,6

Como resultado, los compuestos de la presente invención en un grupo al que se ha administrado 50 mg/kg mostraron un efecto antitumoral igual a o más alto que el del grupo en el que se administró el Compuesto de referencia 1 a una dosis de 100 mg/kg. Además, no se reconoció toxicidad tal como una disminución en el peso corporal en los grupos en los que se administraron estos compuestos.

Por lo tanto, es obvio que los compuestos de la presente invención son compuestos, que muestran un efecto antitumoral excelente a unas dosis más bajas en comparación con el compuesto de referencia 1 y son altamente seguros.

Ejemplo de Ensayo 5 Influencia sobre el peso corporal de rata SD mediante administración repetida con los compuestos de la presente invención (in vivo)

La influencia sobre el aumento en el peso corporal de ratas SD mediante administración repetida con el compuesto de referencia 1 y los compuestos de la presente invención durante dos semanas, se comparó con la de un grupo al que se ha administrado vehículo. Las ratas se agruparon como sigue, con cuatro animales en cada grupo, mediante un método de clasificación aleatorio de tal modo que los pesos corporales promedio de cada uno de los grupos fuera casi uniforme (día 1).

Grupo 1: El compuesto de referencia 1 (280 mg/kg) se administró por vía oral una vez al día, Grupo 2: un compuesto de la presente invención (Compuesto de ejemplo 12) (750 mg/kg) se administró por vía oral una vez al día, y Grupo 3: un compuesto de la presente invención (Compuesto de ejemplo 13) (750 mg/kg) se administró por vía oral una vez al día.

5 El cambio de peso corporal (BWC) se usó como un índice que indica la toxicidad sistémica provocada por la administración de fármaco. El BWC se calculó mediante la siguiente fórmula.

$$10 \quad \text{BWC (\%)} = \left( \frac{[(\text{peso corporal de rata a los 14 días después de la administración}) - (\text{peso corporal de rata en el momento del agrupamiento})]}{(\text{peso corporal de rata en el momento del agrupamiento})} \right) \times 100$$

15 Las relaciones de cambio de peso corporal relativas en cada uno de los grupos a los que se ha administrado compuesto se calcularon mediante la siguiente fórmula cuando el BWC en el grupo al que se ha administrado vehículo se estableció como 1, y los resultados se indican en la Tabla 52.

$$20 \quad \text{Relación de cambio de peso corporal relativa (\%)} = \frac{(\text{BWC en el grupo al que se ha administrado compuesto})}{(\text{BWC en el grupo al que se ha administrado vehículo})} \times 100$$

[Tabla 52]

Grupo	Dosis (mg/kg)	Relación de cambio de peso corporal relativa (%)
Grupo 1	280	30,9
Grupo 2	750	91,2
Grupo 3	750	79,1

25 De acuerdo con los resultados, la amplitud del aumento de peso corporal de rata fue muy pequeña en el Grupo 1, que era el grupo al que se había administrado Compuesto de referencia 1 en comparación con el grupo al que se había administrado vehículo. Mientras que en los grupos 2 y 3, que fueron los grupos a los que se habían administrado los compuestos de la presente invención, el aumento del peso corporal de rata apenas se vio afectado. Los compuestos de la presente invención se administraron con 2,5 veces o más la cantidad del compuesto de referencia 1 (una cantidad de aproximadamente 5 veces en cuanto al AUC<sub>0-24</sub> (µM: h)). Además, en el Grupo 1, se reconocieron individuos que padecían deposiciones sueltas; sin embargo, en los Grupos 2 y 3, no se reconoció ningún individuo. Por lo tanto, los compuestos de la presente invención tienen un efecto excelente de que el nivel de efectos secundarios es bajo a pesar de que la cantidad de exposición sea mucho más grande que la del compuesto de referencia 1.

35 Como se ha descrito anteriormente, se hizo obvio que los compuestos de la presente invención son compuestos que tienen perfiles superiores con toxicidad reducida en comparación con el compuesto de referencia 1.

Ejemplo de Ensayo 6 Detección mediante marcado de BTK usando compuesto de marcado fluorescente (in vitro)

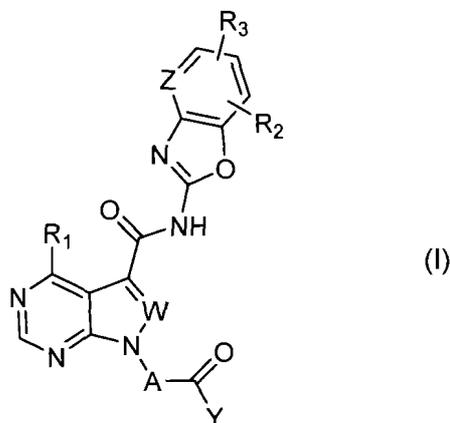
40 La línea celular derivada del linfoma de linfocitos B humano, células de Ramos se suspendieron en medio RPMI1640 que contenía suero bovino al 10 %, y entonces las células se inocularon en una placa de cultivo a una concentración de 2,0x10<sup>6</sup> (células/pocillo). Las células se cultivaron en un incubador de CO<sub>2</sub> (Sanyo Electric Biomedical Co., Ltd.) a 37 °C durante 24 horas. Compuesto de Ejemplo P-1 y compuestos marcados fluorescentes que son un derivado del compuesto de referencia 1 (PCI-33380, Documento no de patente 2) (solución madre 10 mM) se diluyeron respectivamente con DMSO. Cada una de las diluciones se añadió a las células inoculadas en placa, y las células se cultivaron en un incubador de CO<sub>2</sub> durante 1 hora. Posteriormente, las células se recogieron, y 50 µl de (un extracto celular (NP-40; Invitrogen, Inc.) que contenía 1x inhibidor de proteasa (Hoffmann-La Roche AG) y 1x cóctel de fosfatasa (Sigma-Aldrich Co.)) se añadieron a los sedimentos celulares. Los sedimentos celulares se dejaron reposar durante 10 minutos sobre hielo. La cantidad de proteína en el extracto celular recogido se analizó cuantitativamente mediante ensayo de proteína DC (Bio-Rad Laboratories, Inc.), y se aplicaron 20 µg de proteínas por carril a un gel de gradiente de concentración de SDS (del 4 % al 20 %) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.). Después de que se realizara la electroforesis, se tomaron imágenes de geles electroforéticos usando un escáner Molecular Dynamics Typhoon (GE Healthcare, Inc.). Posteriormente, La inmunotransferencia de tipo Western se realizó usando un

dispositivo i-Blot (Invitrogen, Inc.), y se detectó la proteína BTK con un aparato LAS4000 (GE Healthcare, Inc.) usando un anticuerpo anti BTK (Abcam) (Fig. 1).

5 Tal como se muestra en la FIG. 1, se hizo obvio que la sonda de acuerdo con la presente invención es una herramienta útil para detectar BTK en un ensayo in vitro.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la siguiente fórmula general (I), o una sal del mismo:



5

en la que A representa  $-(CH_2)_n-X-$ ,  $-(CH_2)_m-NH-$  o  $-(cicloalquileo\ C3-C7)-NH-$ ;

n representa un número entero de 0 a 2;

m representa un número entero de 1 a 4;

10 X representa un heterocicloalquileo C3-C10 que contiene nitrógeno, que puede tener uno o más sustituyentes;

Y representa  $-C(R_4)=C(R_5)(R_6)$  o  $-C\equiv C-R_7$ ;

W y Z representan cada uno independientemente N o CH;

R<sub>1</sub> representa un grupo amino;

15 R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub>, que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C1-C6 que puede tener uno o más sustituyentes, un grupo alcoxi C1-C6 que puede tener uno o más sustituyentes, un grupo cicloalquilo C3-C7 que puede tener uno o más sustituyentes, un grupo hidrocarburo aromático C6-C14 que puede tener uno o más sustituyentes, un grupo heterocíclico insaturado, monocíclico o policíclico de 4 miembros a 10 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos del mismo tipo o de diferentes tipos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, que puede tener uno o más sustituyentes, o un grupo ciano; y

20 R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub>, que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1-C6 que puede tener uno o más sustituyentes;

en donde el/los sustituyente(s) se seleccionan entre un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano,

un grupo nitro, un grupo alquilo C1-C6, un grupo halogeno-alquilo C1-C6, un grupo cicloalquilo C3-C7, un grupo

25 cicloalquil C3-C7-alquilo C1-C4, un grupo aralquilo C7-C13, un grupo alqueno C2-C6, un grupo alquino C2-C6,

un grupo alcoxi C1-C6, un grupo halogeno-alcoxi C1-C6, un grupo cicloalcoxi C3-C7, un grupo cicloalquil C3-C7-

alcoxi C1-C4, un grupo aralquilo C7-C13, un grupo alquiltio C1-C6, un grupo cicloalquil C3-C7-alquiltio C1-C4,

un grupo amino, un grupo amino que está mono- o disustituido con grupos alquilo C1-C6 lineales o ramificados,

30 un grupo cicloalquil C3-C7-alquilamino C1-C4, un grupo (alquil C1-C6)carbonilo lineal o ramificado, un grupo (aril

C6-C14)carbonilo, un grupo (alquil C1-C6)carboniloxi lineal o ramificado, un grupo (aril C6-C14)carboniloxi, un

grupo oxo, un grupo carboxilo, un grupo (alcoxi C1-C6)carbonilo, un grupo (aralquil C7-C13)oxicarbonilo, un

grupo carbamoilo, un grupo heterocíclico saturado que tiene heteroátomos seleccionados entre un átomo de

nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, un grupo heterocíclico, monocíclico o policíclico,

totalmente insaturado o parcialmente insaturado que tiene heteroátomos seleccionados entre un átomo de

35 nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, un grupo hidrocarburo aromático C6-C14 y un grupo oxi

heterocíclico saturado que tiene heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno

y un átomo de azufre.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal del mismo, en el que en la fórmula general (I),

40 A representa  $-(CH_2)_n-X-$ ;

n representa 0;

X representa un heterocicloalquileo C3-C10 que contiene nitrógeno; y

R<sub>1</sub> representa un grupo amino.

45 3. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, o una sal del mismo, en el que en la fórmula general (I),

A representa  $-(CH_2)_n-X-$ ;

n representa 0;

X representa azetidileno, pirrolidinileno o piperidinileno; y

R<sub>1</sub> representa un grupo amino.

50

4. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal del mismo, en el que en la

fórmula general (I),

A representa  $-(\text{CH}_2)_n\text{-X-}$ ;

n representa 0;

X representa azetidileno, pirrolidinileno o piperidinileno;

5 Y representa  $-\text{C}(\text{R}_4)=\text{C}(\text{R}_5)(\text{R}_6)$  o  $-\text{C}\equiv\text{C-R}_7$ ;

R<sub>1</sub> representa un grupo amino;

uno cualquiera de R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1-C6, mientras que el otro representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C1-C6, un grupo halógeno-alquilo C1-C6, un grupo alquilo C1-C6 sustituido con alcoxi C1-C4, un grupo alcoxi C1-C6, un grupo fenilo que puede tener uno

10 o más sustituyentes con un átomo de halógeno, un grupo heterocíclico insaturado monocíclico de 4 miembros a 6 miembros que contiene un átomo de azufre, o un grupo ciano; cuando Y representa  $-\text{C}(\text{R}_4)=\text{C}(\text{R}_5)(\text{R}_6)$ ,

R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub>, que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C1-C6, un grupo alquilo C1-C6 que está sustituido con un grupo amino sustituido con dos grupos alquilo C1-C6 (los grupos alquilo C1-C6 pueden formar un grupo heterocicloalquilo de 4 miembros a 8 miembros junto con el átomo de

15 nitrógeno al que estos grupos alquilo están unidos); y

cuando Y representa  $-\text{C}\equiv\text{C-R}_7$ ,

R<sub>7</sub> representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1-C6.

5. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una sal del mismo, en el que en la

20 fórmula general (I),

A representa  $-(\text{CH}_2)_n\text{-X-}$ ;

n representa 0;

X representa 1,3-azetidileno, 1,3-pirrolidinileno o 1,3-piperidinileno;

Y representa  $-\text{C}(\text{R}_4)=\text{C}(\text{R}_5)(\text{R}_6)$  o  $-\text{C}\equiv\text{C-R}_7$ ;

25 cuando Z representa N, W representa N, mientras que cuando Z representa CH, W representa N o CH;

R<sub>1</sub> representa un grupo amino;

uno cualquiera de R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1-C4, mientras que el otro representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C1-C4, un grupo halógeno-alquilo C1-C4, un grupo alquilo C1-C4 sustituido con alcoxi C1-C4, un grupo alcoxi C1-C4, un grupo fenilo que puede tener uno

30 o más sustituyentes con un átomo de halógeno, un grupo heterocíclico insaturado monocíclico de 4 miembros a 6 miembros que contiene un átomo de azufre, o un grupo ciano; cuando Y representa  $-\text{C}(\text{R}_4)=\text{C}(\text{R}_5)(\text{R}_6)$ ,

R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub>, que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C1-C6, un grupo alquilo C1-C6 que está sustituido con un grupo amino sustituido con dos grupos alquilo C1-C6 (los grupos alquilo C1-C6 pueden formar un grupo heterocicloalquilo de 4 miembros a 8 miembros junto con el átomo de

35 nitrógeno al que estos grupos alquilo están unidos); y

cuando Y representa  $-\text{C}\equiv\text{C-R}_7$ ,

R<sub>7</sub> representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1-C4.

6. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una sal del mismo, en el que en la

40 fórmula general (I),

A representa  $-(\text{CH}_2)_n\text{-X-}$ ;

n representa 0;

X representa 1,3-azetidileno, 1,3-pirrolidinileno o 1,3-piperidinileno;

Y representa  $-\text{C}(\text{R}_4)=\text{C}(\text{R}_5)(\text{R}_6)$  o  $-\text{C}\equiv\text{C-R}_7$ ;

45 cuando Z representa N, W representa N, mientras que cuando Z representa CH, W representa N o CH;

R<sub>1</sub> representa un grupo amino;

uno cualquiera de R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, mientras que el otro representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo metilo, un grupo trifluorometilo, un grupo metoxietilo, un grupo metoxi, un grupo fenilo, un grupo 4-clorofenilo, un grupo 2-tienilo o un grupo ciano;

50 cuando Y representa  $-\text{C}(\text{R}_4)=\text{C}(\text{R}_5)(\text{R}_6)$ ,

R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub>, que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo dimetilaminometilo, un grupo metiletilaminometilo, un grupo dietilaminometilo, un grupo metilisopropilaminometilo, un grupo 1-piperidinilmetilo o un grupo 1-pirrolidinilmetilo; y

55 cuando Y representa  $-\text{C}\equiv\text{C-R}_7$ ,

R<sub>7</sub> representa un grupo metilo.

7. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una sal del mismo, en el que en la

60 fórmula general (I),

A representa  $-(\text{CH}_2)_n\text{-X-}$ ;

n representa 0;

R<sub>1</sub> representa un grupo amino;

uno cualquiera de R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, mientras que el otro representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo trifluorometilo, un grupo metoxietilo, un grupo fenilo, un grupo 2-tienilo o un grupo ciano;

65

(1) cuando Z representa N, y W representa N,

X representa 1,3-piperidinileno,  
e Y representa un grupo vinilo;

(2) cuando Z representa CH, y W representa N,

X representa 1,3-pirrolidinileno o 1,3-piperidinileno, e Y representa  $-C(R_4)=C(R_5)(R_6)$  o  $-C\equiv C-(R_7)$ , y

5 cuando Y representa  $-C(R_4)=C(R_5)(R_6)$ ,

$R_4$ ,  $R_5$  y  $R_6$ , que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo dimetilaminometilo, un grupo metiletilaminometilo, un grupo dietilaminometilo, un grupo metilisopropilaminometilo, un grupo 1-piperidinilmetilo o un grupo 1-pirrolidinilmetilo; cuando Y representa  $-C\equiv C-$

( $R_7$ ),

10  $R_7$  representa un grupo metilo; y

(3) cuando Z representa CH, y W representa CH,

X representa 1,3-azetidileno o 1,3-pirrolidinileno,

e Y representa  $-C(R_4)=C(R_5)(R_6)$ , y

15  $R_4$ ,  $R_5$  y  $R_6$ , que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno un átomo de hidrógeno, un grupo dimetilaminometilo, un grupo metiletilaminometilo, un grupo dietilaminometilo, un grupo metilisopropilaminometilo, un grupo 1-piperidinilmetilo o un grupo 1-pirrolidinilmetilo.

8. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal del mismo, en el que en la fórmula general (I),

20 A representa  $-(CH_2)_n-X-$ ;

n representa 0;

X representa 1,3-piperidinileno;

Y representa un grupo vinilo;

Z representa CH;

25 W representa N;

$R_1$  representa un grupo amino; y

uno cualquiera de  $R_2$  y  $R_3$  representa un átomo de hidrógeno, mientras que el otro representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo ciano.

30 9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es uno cualquiera de los siguientes (1) a (86), o una sal de los mismos:

(1) (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-N-(5-clorobenzo[d]oxazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida,

35 (2) (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-N-(5-bromobenzo[d]oxazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida,

(3) (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-N-(5-(tiofen-2-il)benzo[d]oxazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida,

40 (4) (R)-4-amino-N-(5-clorobenzo[d]oxazol-2-il)-1-(1-metacriloilpiperidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida,

(5) (R,E)-4-amino-N-(5-clorobenzo[d]oxazol-2-il)-1-(1-(but-2-enoil)piperidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida,

(6) (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-N-(5-cianobenzo[d]oxazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida,

45 (7) (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-N-(5-metoxibenzo[d]oxazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida,

(8) (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-N-(5-(2-metoxietil)benzo[d]oxazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida,

(9) (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-N-(oxazolo[4,5-b]piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida,

50 (10) (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-N-(4-metilbenzo[d]oxazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida,

(11) (R)-4-amino-N-(5-fluorobenzo[d]oxazol-2-il)-1-(1-metacriloilpiperidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida,

(12) (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-N-(5-fluorobenzo[d]oxazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida,

55 (13) (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-N-(benzo[d]oxazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida,

(14) (R,E)-4-amino-N-(benzo[d]oxazol-2-il)-1-(1-(but-2-enoil)piperidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida,

(15) (R,E)-4-amino-N-(5-clorobenzo[d]oxazol-2-il)-1-(1-(4-(dimetilamino)but-2-enoil)piperidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida,

60 (16) (R,E)-4-amino-N-(5-clorobenzo[d]oxazol-2-il)-1-(1-(4-(etil(metil)amino)but-2-enoil)piperidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida,

(17) (R,E)-4-amino-N-(5-clorobenzo[d]oxazol-2-il)-1-(1-(4-(dietilamino)but-2-enoil)piperidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida,

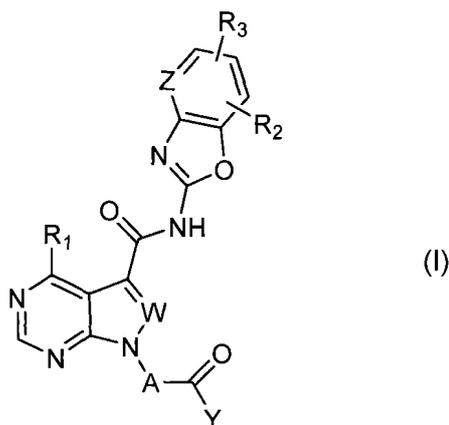
65 (18) (R,E)-4-amino-N-(5-clorobenzo[d]oxazol-2-il)-1-(1-(4-(isopropil(metil)amino)but-2-enoil)piperidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida,

- (19) (R,E)-4-amino-N-(5-clorobenzo[d]oxazol-2-il)-1-(1-(4-(pirrolidin-1-il)but-2-enoil)piperidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida,  
 (20) (R,E)-4-amino-N-(5-clorobenzo[d]oxazol-2-il)-1-(1-(4-(piperidin-1-il)but-2-enoil)piperidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida,  
 5 (21) (R,E)-4-amino-N-(5-(tiofen-2-il)benzo[d]oxazol-2-il)-1-(1-(4-(dimetilamino)but-2-enoil)piperidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida,  
 (22) (R)-4-amino-N-(benzo[d]oxazol-2-il)-1-(1-(but-2-inoil)piperidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida,  
 (23) (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-N-(5,6-dimetilbenzo[d]oxazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida,  
 10 (24) (R)-1-(1-acriloilpirrolidin-3-il)-4-amino-N-(5-clorobenzo[d]oxazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida,  
 (25) (R,E)-4-amino-N-(5-clorobenzo[d]oxazol-2-il)-1-(1-(but-2-enoil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida,  
 15 (26) (R,E)-4-amino-N-(5-clorobenzo[d]oxazol-2-il)-1-(1-(3-metilbut-2-enoil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida,  
 (27) (R)-1-(1-acriloilpirrolidin-3-il)-4-amino-N-(benzo[d]oxazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida,  
 (28) (R)-1-(1-acriloilpirrolidin-3-il)-4-amino-N-(5-(tiofen-2-il)benzo[d]oxazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida,  
 20 (29) (R)-1-(1-acriloilpirrolidin-3-il)-4-amino-N-(5-metilbenzo[d]oxazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida,  
 (30) (R)-1-(1-acriloilpirrolidin-3-il)-4-amino-N-(5-fluorobenzo[d]oxazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida,  
 (31) (R)-1-(1-acriloilpirrolidin-3-il)-4-amino-N-(5-(4-clorofenil)benzo[d]oxazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida,  
 25 (32) (R,E)-4-amino-N-(5-clorobenzo[d]oxazol-2-il)-1-(1-(4-(dimetilamino)but-2-enoil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida,  
 (33) (R,E)-4-amino-N-(5-clorobenzo[d]oxazol-2-il)-1-(1-(4-(etil(metil)amino)but-2-enoil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida,  
 30 (34) (R,E)-4-amino-N-(5-clorobenzo[d]oxazol-2-il)-1-(1-(4-(dietilamino)but-2-enoil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida,  
 (35) (R,E)-4-amino-N-(5-clorobenzo[d]oxazol-2-il)-1-(1-(4-(isopropil(metil)amino)but-2-enoil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida,  
 (36) (R,E)-4-amino-N-(5-clorobenzo[d]oxazol-2-il)-1-(1-(4-(pirrolidin-1-il)but-2-enoil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida,  
 35 (37) (R,E)-4-amino-N-(5-clorobenzo[d]oxazol-2-il)-1-(1-(4-(piperidin-1-il)but-2-enoil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida,  
 (38) (R)-1-(1-acriloilpirrolidin-3-il)-4-amino-N-(5-metoxibenzo[d]oxazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida,  
 40 (39) (R)-1-(1-acriloilpirrolidin-3-il)-4-amino-N-(5-cianobenzo[d]oxazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida,  
 (40) (R)-1-(1-acriloilpirrolidin-3-il)-4-amino-N-(5-(2-metoxietil)benzo[d]oxazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida,  
 (41) (R)-1-(1-acriloilpirrolidin-3-il)-4-amino-N-(5-fenilbenzo[d]oxazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida,  
 45 (42) (R,E)-4-amino-N-(5-fenilbenzo[d]oxazol-2-il)-1-(1-(4-(dimetilamino)but-2-enoil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida,  
 (43) (R)-1-(1-acriloilpirrolidin-3-il)-4-amino-N-(5-(trifluorometil)benzo[d]oxazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida,  
 50 (44) (R,E)-4-amino-N-(5-(trifluorometil)benzo[d]oxazol-2-il)-1-(1-(4-(dimetilamino)but-2-enoil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida,  
 (45) 1-(1-acriloilazetidid-3-il)-4-amino-N-(5-clorobenzo[d]oxazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida,  
 (46) 7-(1-acriloilazetidid-3-il)-4-amino-N-(5-clorobenzo[d]oxazol-2-il)-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidina-5-carboxamida,  
 55 (47) (E)-4-amino-N-(5-clorobenzo[d]oxazol-2-il)-7-(1-(4-(dimetilamino)but-2-enoil)azetidid-3-il) 7H-pirrololo[2,3-d]pirimidina-5-carboxamida,  
 (48) (R)-7-(1-acriloilpirrolidin-3-il)-4-amino-N-(5-clorobenzo[d]oxazol-2-il)-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidina-5-carboxamida,  
 (49) (R,E)-4-amino-N-(5-clorobenzo[d]oxazol-2-il)-7-(1-(4-(dimetilamino)but-2-enoil)pirrolidin-3-il) 7H-pirrololo[2,3-d]pirimidina-5-carboxamida,  
 60 (50) (R,E)-4-amino-N-(5-clorobenzo[d]oxazol-2-il)-7-(1-(4-(etil(metil)amino)but-2-enoil)pirrolidin-3-il) 7H-pirrololo[2,3-d]pirimidina-5-carboxamida,  
 (51) (R,E)-4-amino-N-(5-clorobenzo[d]oxazol-2-il)-7-(1-(4-(dietilamino)but-2-enoil)pirrolidin-3-il) 7H-pirrololo[2,3-d]pirimidina-5-carboxamida,  
 (52) (R,E)-4-amino-N-(5-clorobenzo[d]oxazol-2-il)-7-(1-(4-(isopropil(metil)amino)but-2-enoil)pirrolidin-3-il) 7H-pirrololo[2,3-d]pirimidina-5-carboxamida,  
 65 (53) (R,E)-4-amino-N-(5-clorobenzo[d]oxazol-2-il)-7-(1-(4-(pirrolidin-1-il)but-2-enoil)pirrolidin-3-il) 7H-pirrololo[2,3-

- d]pirimidina-5-carboxamida,  
 (54) (R,E)-4-amino-N-(5-clorobenzo[d]oxazol-2-il)-7-(1-(4-(piperidin-1-il)but-2-enoil)pirrolidin-3-il) 7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carboxamida,  
 (55) (R)-7-(1-acriloilpirrolidin-3-il)-4-amino-N-(5-fenilbenzo[d]oxazol-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carboxamida,  
 (56) (R,E)-4-amino-N-(5-fenilbenzo[d]oxazol-2-il)-7-(1-(4-(dimetilamino)but-2-enoil)pirrolidin-3-il) 7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carboxamida,  
 (57) (R,E)-4-amino-N-(5-fenilbenzo[d]oxazol-2-il)-7-(1-(4-(etil(metil)amino)but-2-enoil)pirrolidin-3-il) 7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carboxamida,  
 (58) (R,E)-4-amino-N-(5-fenilbenzo[d]oxazol-2-il)-7-(1-(4-(dietilamino)but-2-enoil)pirrolidin-3-il) 7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carboxamida,  
 (59) (R,E)-4-amino-N-(5-fenilbenzo[d]oxazol-2-il)-7-(1-(4-(isopropil(metil)amino)but-2-enoil)pirrolidin-3-il) 7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carboxamida,  
 (60) (R,E)-4-amino-N-(5-fenilbenzo[d]oxazol-2-il)-7-(1-(4-(pirrolidin-1-il)but-2-enoil)pirrolidin-3-il) 7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carboxamida,  
 (61) (R,E)-4-amino-N-(5-fenilbenzo[d]oxazol-2-il)-7-(1-(4-(piperidin-1-il)but-2-enoil)pirrolidin-3-il) 7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carboxamida,  
 (64) (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-N-(7-clorobenzo[d]oxazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida,  
 (65) (S)-1-(1-acriloilpirrolidin-3-il)-4-amino-N-(benzo[d]oxazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida,  
 (66) 1-((1-acriloilpirrolidin-3-il)metil)-4-amino-N-(benzo[d]oxazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida,  
 (67) 1-((1-acriloilpiperidin-3-il)metil)-4-amino-N-(benzo[d]oxazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida,  
 (68) 1-((1-acriloilpiperidin-4-il)metil)-4-amino-N-(benzo[d]oxazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida,  
 (69) 1-(1-acriloilpiperidin-4-il)-4-amino-N-(benzo[d]oxazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida,  
 (70) 1-((1-acriloilazetidid-3-il)metil)-4-amino-N-(benzo[d]oxazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida,  
 (71) 1-((1S,4S)-4-acrilamidociclohexil)-4-amino-N-(benzo[d]oxazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida,  
 (72) 1-((1R,4R)-4-acrilamidociclohexil)-4-amino-N-(benzo[d]oxazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida,  
 (73) (S,E)-4-amino-N-(benzo[d]oxazol-2-il)-1-(1-(4-(dimetilamino)but-2-enoil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida,  
 (74) 1-(1-acriloilazetidid-3-il)-4-amino-N-(benzo[d]oxazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida,  
 (75) 1-((1-acriloilazetidid-3-il)metil)-4-amino-N-(5-fluorobenzo[d]oxazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida,  
 (76) 1-((1-acriloilazetidid-3-il)metil)-4-amino-N-(5-clorobenzo[d]oxazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida,  
 (77) 1-((1-acriloilpiperidin-4-il)metil)-4-amino-N-(5-fluorobenzo[d]oxazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida,  
 (78) 1-((1S,4S)-4-acrilamidociclohexil)-4-amino-N-(5-clorobenzo[d]oxazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida,  
 (79) 1-(1-acriloilazetidid-3-il)-4-amino-N-(5-fluorobenzo[d]oxazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida,  
 (80) 1-((1-acriloilpiperidin-4-il)metil)-4-amino-N-(5-clorobenzo[d]oxazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida,  
 (81) 1-((1S,4S)-4-acrilamidociclohexil)-4-amino-N-(5-fluorobenzo[d]oxazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida,  
 (82) 1-(1-acriloilpirrolidin-3-il)-4-amino-N-(benzo[d]oxazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida,  
 (83) 1-(1-acriloilpirrolidin-3-il)-4-amino-N-(5-fluorobenzo[d]oxazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida,  
 (84) 1-(1-acriloilpirrolidin-3-il)-4-amino-N-(5-clorobenzo[d]oxazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida,  
 (85) 1-(3-Acrylamidopropil)-4-amino-N-(benzo[d]oxazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida,  
 (86) 1-(2-Acrylamidoetil)-4-amino-N-(benzo[d]oxazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida.

10. Una sonda que comprende el compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o una sal del mismo, una etiqueta detectable o un marcador de afinidad, y un ligador, en donde el ligador une el compuesto a la etiqueta o al marcador de afinidad, en donde la etiqueta detectable o el marcador de afinidad permiten detectar la unión de la sonda con tirosina quinasa de Bruton (BTK).

11. Un inhibidor de BTK que comprende como principio activo un compuesto representado por la siguiente fórmula general (I), o una sal del mismo:



en la que A representa  $-(CH_2)_n-X-$ ,  $-(CH_2)_m-NH-$  o  $-(\text{cicloalquileo C3-C7})-NH-$ ;

n representa un número entero de 0 a 2;

5 m representa un número entero de 1 a 4;

X representa un heterocicloalquileo C3-C10 que contiene nitrógeno que puede tener uno o más sustituyentes;

Y representa  $-C(R_4)=C(R_5)(R_6)$  o  $-C\equiv C-R_7$ ;

W y Z representan cada uno independientemente N o CH;

R<sub>1</sub> representa un grupo amino que puede tener uno o más sustituyentes;

10 R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub>, que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C1-C6 que puede tener uno o más sustituyentes, un grupo alcoxi C1-C6 que puede tener uno o más sustituyentes, un grupo cicloalquilo C3-C7 que puede tener uno o más sustituyentes, un grupo hidrocarburo aromático C6-C14 que puede tener uno o más sustituyentes, un grupo heterocíclico insaturado, monocíclico o policíclico de 4 miembros a 10 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos del mismo tipo o diferentes tipos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, que puede tener uno o más sustituyentes, o un grupo ciano; y R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub>, que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo C1-C6 que puede tener uno o más sustituyentes.

20 12. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o una sal del mismo.

13. Un agente antitumoral que comprende como principio activo el compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o una sal del mismo.

25 14. El agente antitumoral de acuerdo con la reivindicación 13, en donde el tumor es un tumor del sistema hematopoyético.

30 15. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o una sal del mismo, para su uso para el tratamiento de un tumor.

16. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 15, en donde el tumor es un tumor del sistema hematopoyético.

35 17. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o una sal del mismo, para su uso para la producción de un agente antitumoral.

18. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 17, en donde el tumor es un tumor del sistema hematopoyético.

40

