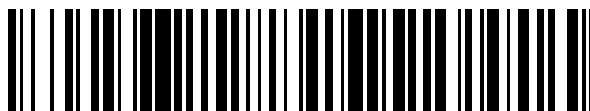


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 706 150**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.07.2014 PCT/US2014/048810**

87 Fecha y número de publicación internacional: **05.02.2015 WO15017502**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.07.2014 E 14750672 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.10.2018 EP 3049417**

54 Título: **Piridinas, pirimidinas y pirazinas, como inhibidores de BTK y sus usos**

30 Prioridad:

31.07.2013 US 201361860401 P

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

27.03.2019

73 Titular/es:

**MERCK PATENT GMBH (100.0%)
Frankfurter Strasse 250
64293 Darmstadt, DE**

72 Inventor/es:

**LIU-BUJALSKI, LESLEY;
NGUYEN, NGAN;
QIU, HUI;
JONES, REINALDO;
MOCHALKIN, IGOR y
CALDWELL, RICHARD D.**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 706 150 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

Piridinas, pirimidinas y pirazinas, como inhibidores de BTK y sus usos

ÁMBITO TÉCNICO DE LA INVENCION

5 La presente invención se refiere a compuestos piridina, pirimidina y pirazina que son útiles como inhibidores de la tirosina quinasa de Bruton (BTK, por sus siglas en inglés). La invención también proporciona composiciones farmacéuticamente aceptables que comprenden compuestos de la presente invención y métodos de uso de dichas composiciones en el tratamiento de diversos trastornos.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

10 Las proteína quinasas constituyen una de las familias más extensas de enzimas humanas y regulan muchos procesos de señalización diferentes añadiendo grupos fosfato a las proteínas (T. Hunter, Cell 1987 50:823-829). Específicamente, las tirosina quinasas fosforilan proteínas en el grupo funcional fenólico de los restos de tirosina. La familia de las tirosina quinasas incluye miembros que controlan el crecimiento, la migración y la diferenciación celular. Una actividad quinasa anómala se ha implicado en diversas enfermedades humanas como el cáncer, enfermedades autoinmunes e inflamatorias. Puesto que las proteína quinasas están entre los reguladores clave de la señalización celular, proporcionan una diana para la modulación de la función celular con pequeños inhibidores moleculares de quinasas y, por tanto, son buenas dianas para fármacos. Además del tratamiento de los procesos patológicos mediados por quinasas, los inhibidores selectivos y eficaces de la actividad quinasa también son útiles para la investigación de procesos de señalización celular y la identificación de otras dianas celulares de interés terapéutico.

20 Existen evidencias firmes de que los linfocitos B tiene un papel clave en la patogénesis de las enfermedades autoinmunes y/o inflamatorias. Los agentes terapéuticos basados en proteínas que reducen el número de linfocitos B, como Rituxan, son eficaces frente a las enfermedades inflamatorias dirigidas por anticuerpos como la artritis reumatoide (Rastetter y cols. Annu Rev Med 2004 55:477). Por tanto, los inhibidores de las proteína quinasas que actúan en la activación de linfocitos B deberían ser fármacos útiles para las enfermedades mediadas por linfocitos B, como la producción de autoanticuerpos.

25 La señalización a través del receptor de linfocitos B (BCR, por sus siglas en inglés) controla una variedad de respuestas de los linfocitos B, incluidas la proliferación y la diferenciación en células productoras de anticuerpos maduras. El BCR es un punto de regulación clave para la actividad de los linfocitos B y una señalización aberrante puede provocar la desregulación de la proliferación de los linfocitos B y la formación de autoanticuerpos patogénicos que da lugar a múltiples enfermedades autoinmunes y/o inflamatorias. La tirosina quinasa de Bruton (BTK) es una quinasa no asociada a BCR que se encuentra en la membrana proximal e inmediatamente antes de BCR. Se ha demostrado que la ausencia de BTK bloquea la señalización del BCR y, por tanto, la inhibición de BTK puede ser una estrategia terapéutica útil para bloquear los procesos patológicos mediados por linfocitos B. Asimismo, se ha publicado que BTK interviene en la apoptosis (Islam y Smith, Immunol. Rev. 2000 178:49,) y, por tanto, los inhibidores de BTK serían útiles para el tratamiento de determinados linfomas y leucemias de linfocitos B (Feldhahn y cols. J. Exp. Med. 2005 30 201:1837).

40 BTK es miembro de la familia de tirosina quinasas Tec, y se ha demostrado que es un regulador crítico del desarrollo inicial de los linfocitos B y la activación y supervivencia de los linfocitos B maduros (Khan y cols. Immunity 1995 3:283; Ellmeier y cols. J. Exp. Med. 2000 192:1611). Una mutación de BTK en humanos da lugar a la afección agammaglobulinemia ligado a X (ALX) (revisado en Rosen y cols. New Eng. J. Med. 1995 333:431 y Lindvall y cols. Immunol. Rev. 2005 203:200). Estos pacientes están inmunodeprimidos y muestran una alteración en la maduración de los linfocitos B, disminución de los niveles de inmunoglobulinas y de linfocitos B periféricos, disminución de las respuestas inmunitarias independientes de linfocitos B, así como atenuación de la movilización de calcio tras la estimulación del BCR.

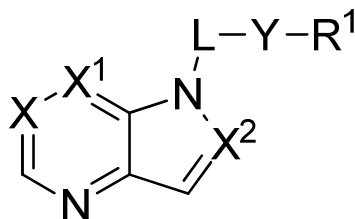
45 También se han obtenido evidencias de la participación de BTK en enfermedades autoinmunes e inflamatorias en modelos en ratones deficientes en BTK. En modelos murinos preclínicos de lupus eritematoso sistémico (LES), los ratones deficientes en BTK muestran una notable mejoría de la progresión de la enfermedad. Además, los ratones deficientes en BTK son resistentes a la artritis inducida por colágeno (Jansson y Holmdahl, Clin. Exp. Immunol. 1993 94:459). Se ha demostrado la eficacia dependiente de la dosis de un inhibidor selectivo de BTK en un modelo de artritis en ratón (Z. Pan y cols., Chem. Med. Chem. 2007 2:58-61).

50 BTK también se expresa en células distintas a los linfocitos B que pueden estar implicadas en procesos patológicos. BTK es un componente clave de la señalización de receptores Fc-gamma en células mieloides. Por ejemplo, BTK se expresa en mastocitos y los mastocitos derivados de médula ósea deficientes en BTK muestran una alteración de la desgranulación inducida por antígeno (Iwaki y cols. J. Biol. Chem. 2005 280:40261). Esto demuestra que BTK puede

ser útil para tratar las respuestas patológicas de mastocitos como la alergia y el asma. También los monocitos de pacientes con ALX, donde la actividad BTK está ausente, muestran una disminución de la producción de TNF alfa tras su estimulación (Horwood y cols. J Exp Med 197:1603, 2003). Por tanto, la inflamación mediada por TNF alfa puede modularse mediante inhibidores de BTK de bajo peso molecular.

5 RESUMEN DE LA INVENCION

Ahora se ha encontrado que los compuestos de esta invención, y sus composiciones farmacéuticamente aceptables, son eficaces como inhibidores de BTK. Estos compuestos tienen la fórmula general I:



I

10 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, donde cada uno de X, X¹, X², Y, L y R¹ es como se define y se describe en las realizaciones de este documento.

Los compuestos de la presente invención, y sus composiciones farmacéuticamente aceptables, son útiles para el tratamiento de diversas enfermedades, trastornos o afecciones asociadas con BTK. Estas enfermedades, trastornos o afecciones incluyen las que se describen en este documento.

15 DESCRIPCIÓN DETALLADA DE DETERMINADAS REALIZACIONES

1. Descripción general de los compuestos de la invención

En determinados aspectos, la presente invención proporciona inhibidores de BTK. En algunas realizaciones, estos compuestos incluyen aquellos de las fórmulas descritas en este documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, donde cada variable es como se define y describe en este documento.

20 2. Compuestos y definiciones

Los compuestos de esta invención incluyen aquellos descritos en general anteriormente, y se ilustran adicionalmente mediante las clases, subclases y especies descritas en este documento. Según se utiliza en este documento, se aplicarán las siguientes definiciones siempre que no se indique lo contrario. A los fines de esta invención, los elementos químicos se identifican según la tabla periódica de los elementos, versión CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 25 75.^a Ed. Adicionalmente, los principios generales de química orgánica se describen en «Organic Chemistry», Thomas Sorrel, University Science Books, Sausalito: 1999, y «March's Advanced Organic Chemistry», 5.^a Ed., Ed.: Smith, M.B. y March, J., John Wiley & Sons, Nueva York: 2001, cuyo contenido completo se incorpora a este documento por referencia.

El término «alifático» o «grupo alifático», según se usa en este documento, significa una cadena de hidrocarburo lineal (es decir, no ramificada) o ramificada, sustituida o no sustituida que está completamente saturada o que contiene una o más unidades de insaturación, o un hidrocarburo monocíclico o hidrocarburo bicíclico que está completamente saturado o contiene una o más unidades de insaturación, pero que no es aromático (también denominado en este documento «carbociclo», «cicloalifático» o «cicloalquilo») que tiene un único punto de unión al resto de la molécula. Siempre que no se especifique lo contrario, los grupos alifáticos contienen 1-6 átomos de carbono alifáticos. En algunas realizaciones, los grupos alifáticos contienen 1-5 átomos de carbono alifáticos. En otras realizaciones, los grupos alifáticos contienen 1-4 átomos de carbono alifáticos. Aún en otras realizaciones, los grupos alifáticos contienen 1-3 átomos de carbono alifáticos, y todavía en otras realizaciones, los grupos alifáticos contienen 1-2 átomos de carbono alifáticos. En algunas realizaciones, «cicloalifático» (o «carbociclo» o «cicloalquilo») se refiere a un hidrocarburo C₃-C₆ monocíclico que está completamente saturado o que contiene una o más unidades de insaturación, pero que no es aromático, y tiene un único punto de unión al resto de la molécula. Son ejemplos de grupos alifáticos grupos alquilo C₁-C₈, alquenilo C₂-C₈, alquínilo C₂-C₈ lineales o ramificados, sustituidos o no sustituidos e híbridos de los mismos tales como (cicloalquil)alquilo, (cicloalquenil)alquilo o (cicloalquil)alquenilo.

El término «alquilo inferior» se refiere a un grupo alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado. Son ejemplos de grupos alquilo inferiores metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo y *terc*-butilo.

El término «haloalquilo inferior» se refiere a un grupo alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado que está sustituido con uno o más átomos de halógeno.

5 El término «heteroátomo» significa uno o más de oxígeno, azufre, nitrógeno o fósforo (incluida cualquier forma oxidada de nitrógeno, azufre o fósforo; la forma cuaternizada de cualquier nitrógeno básico o un nitrógeno sustituible de un anillo heterocíclico, por ejemplo N (como en 3,4-dihidro-2*H*-pirrolilo), NH (como en pirrolidinilo) o NR⁺ (como en pirrolidinilo N-sustituido).

10 El término «insaturado», según se usa en este documento, significa que un resto tiene una o más unidades de insaturación.

Según se usa en este documento, el término «cadena de hidrocarburo C₁₋₈ (o C₁₋₆) bivalente lineal o ramificada, saturada o insaturada» se refiere a cadenas alquilenos, alquilenos y alquilenos bivalentes que son lineales o ramificadas según se define en este documento.

15 El término «alquilenos» se refiere a un grupo alquilo bivalente. Una «cadena alquilenos» es un grupo polimetileno, es decir, -(CH₂)_n-, donde n es un número entero positivo, preferiblemente de 1 a 6, de 1 a 4, de 1 a 3, de 1 a 2 o de 2 a 3. Una cadena alquilenos sustituido es un grupo polimetileno en el que uno o más átomos de hidrógeno del metileno se han sustituido con un sustituyente. Entre los sustituyentes adecuados se incluyen aquellos que se describen a continuación para un grupo alifático sustituido.

20 El término «alquilenos» se refiere a un grupo alquilo bivalente. Una cadena alquilenos sustituida es un grupo polimetileno que contiene al menos un enlace doble en el que uno o más átomos de hidrógeno se han sustituido con un sustituyente. Entre los sustituyentes adecuados se incluyen aquellos que se describen a continuación para un grupo alifático sustituido.

El término «halógeno» significa F, Cl, Br o I.

25 El término «arilo» usado solo o como parte de un resto mayor como en «aralquilo», «aralcoxi» o «ariloxialquilo», se refiere a sistemas de anillo monocíclico o bicíclico que tiene un total de cinco a catorce átomos de anillo, donde al menos un anillo del sistema es aromático y donde cada anillo del sistema contiene de tres a siete átomos de anillo. El término «arilo» se utiliza indistintamente con el término «anillo arilo». En determinadas realizaciones de la presente invención, «arilo» se refiere a un sistema de anillo aromático. Son ejemplos de grupos arilo fenilo, bifenilo, naftilo, antracilo y similares, que opcionalmente incluyen uno o más sustituyentes. También se incluyen dentro del alcance del término «arilo», según se usa en este documento, un grupo en el que un anillo aromático se fusiona con uno o más anillos no aromáticos, como indanilo, ftalimidilo, naftimidilo, fenantridinilo o tetrahidronaftilo, y similares.

35 Los términos «heteroarilo» y «heteroar-», utilizados solos o como parte de un resto más grande, por ejemplo, «heteroaralquilo» o «heteroaralcoxi», se refieren a grupos con 5 a 10 átomos del anillo, preferiblemente 5, 6 o 9 átomos del anillo; con 6, 10 o 14 electrones π compartidos en una disposición cíclica; y tienen además de los átomos de carbono, de uno a cinco heteroátomos. El término «heteroátomo» se refiere a nitrógeno, oxígeno o azufre, e incluye cualquier forma oxidada de nitrógeno o azufre, y cualquier forma cuaternizada de un nitrógeno básico. Entre los grupos heteroarilo se incluyen, sin limitaciones, tienilo, furanilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, indolizínilo, purinilo, naftiridinilo y pteridinilo. Los términos «heteroarilo» y «heteroar-», según se usa en este documento, también incluyen grupos en los que un anillo heteroaromático se fusiona con uno o más anillos arilo, cicloalifáticos o heterocíclicos, donde el radical o punto de unión está en el anillo heteroaromático. Entre los ejemplos no limitantes se incluyen indolilo, isoindolilo, benzotienilo, benzofuranilo, dibenzofuranilo, indazolilo, bencimidazolilo, bencitiazolilo, quinolilo, isoquinolilo, cinolinilo, ftalacinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, 4*H*-quinolicinilo, carbazolilo, acridinilo, fenacinilo, fenotiacinilo, fenoxacinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo y pirido[2,3-*b*]-1,4-oxazin-3(4*H*)-ona. Un grupo heteroarilo es opcionalmente mono o bicíclico. El término «heteroarilo» se utiliza indistintamente con los términos «anillo heteroarilo», «grupo heteroarilo» o «heteroaromático», incluyendo cualquiera de los términos anillos que están opcionalmente sustituidos. El término «heteroaralquilo» se refiere a un grupo alquilo sustituido por un heteroarilo, donde las porciones alquilo y heteroarilo independientemente están opcionalmente sustituidas.

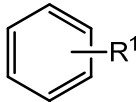
50 Según se usa en este documento, los términos «heterociclo», «heterociclilo», «radial heterocíclico» y «anillo heterocíclico» se usan indistintamente y se refieren a un resto estable monocíclico de 5 a 7 átomos o heterocíclico bicíclico de 7 a 10 átomos estable que está saturado o parcialmente insaturado, y tiene, además de los átomos de carbono, uno o más, preferiblemente de uno a cuatro, heteroátomos, como se define anteriormente. Cuando se utiliza en referencia a un átomo de anillo de un heterociclo, el término «nitrógeno» incluye un nitrógeno sustituido. Como

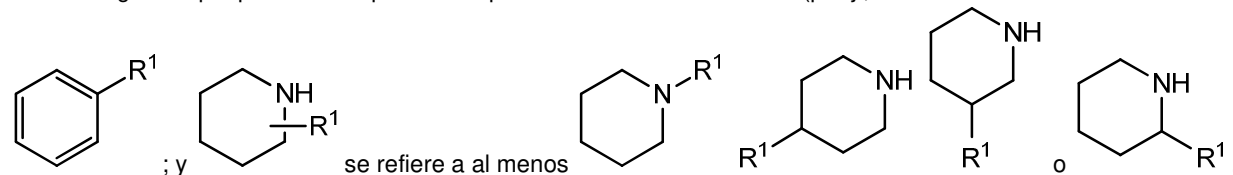
ejemplo, en un anillo saturado o parcialmente insaturado con 0-3 heteroátomos seleccionados entre oxígeno, azufre o nitrógeno, el nitrógeno es N (como en 3,4-dihidro-2H-pirrolilo), NH (como en pirrolidinilo), o ⁺NR (como en pirrolidinilo N-sustituído).

5 Un anillo heterocíclico puede estar unido a su grupo pendiente en cualquier heteroátomo o átomo de carbono, lo que da lugar a una estructura estable y cualquiera de los átomos del anillo puede estar opcionalmente sustituido. Entre los ejemplos de dichos radicales heterocíclicos saturados o parcialmente insaturados se incluyen, sin limitaciones, tetrahydrofuranilo, tetrahydrothiophenilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperolinilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, decahydroquinolinilo, oxazolidinilo, piperazinilo, dioxanilo, dioxolanilo, diazepinilo, oxazepinilo, tiazepinilo, morfolinilo y quinuclidinilo. Los términos «heterociclo», «heterociclilo», «anillo heterociclilo», «grupo heterocíclico», «resto heterocíclico» y «radical heterocíclico» se utilizan indistintamente en este documento, y también incluyen grupos en los que un anillo heterociclilo se fusiona con uno o más anillos arilo, heteroarilo o cicloalifático, como indolinilo, 3H-indolilo, cromanilo, fenantridinilo o tetrahydroquinolinilo, donde el radical o punto de unión está en el anillo heterociclilo. Un grupo heterociclilo es opcionalmente mono o bicíclico. El término «heterociclilalquilo» se refiere a un grupo alquilo sustituido por un heterociclilo, donde las porciones alquilo y heterociclilo independientemente están opcionalmente sustituidas.

Según se usa en este documento, el término «parcialmente insaturado» se refiere a un resto del anillo que incluye al menos uno enlace doble o triple. El término «parcialmente insaturado» pretende abarcar los anillos con sitios múltiples de insaturación, pero no pretende incluir restos arilo o heteroarilo, según se define en este documento.

20 Como se describe en este documento, determinados compuestos de la invención contienen restos «opcionalmente sustituidos». En general, el término «sustituido», vaya o no precedido del término «opcionalmente», significa que uno o más hidrógenos del resto específico está sustituido con un sustituyente adecuado. «Sustituido» se aplica a uno o

más hidrógenos que proceden explícita o implícitamente de la estructura (p. ej.,  se refiere a al menos



25 Siempre que no se indique lo contrario, un grupo «opcionalmente sustituido» tiene un sustituyente en cada posición sustituible del grupo, y cuando más de una posición en una estructura determinada está sustituida con uno o más sustituyentes seleccionados entre un grupo específico, el sustituyente es el mismo o diferente en cada posición. Las combinaciones de sustituyentes contempladas en esta invención son preferiblemente aquellas que tiene como resultado la formación de compuestos estables o químicamente viables. El término «estable», según se utiliza en este documento, se refiere a compuestos que no se alteran sustancialmente cuando se someten a condiciones que permitan su producción, detección y, en determinadas realizaciones, su recuperación, purificación y uso para uno o más de los objetivos descritos en este documento.

35 Los sustituyentes monovalentes adecuados en un átomo de carbono sustituible de un grupo «opcionalmente sustituido» son independientemente deuterio; halógeno; $-(CH_2)_{0-4}R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}OR^\circ$; $-O(CH_2)_{0-4}R^\circ$, $-O-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}CH(OR^\circ)_2$; $-(CH_2)_{0-4}SR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}Ph$, que está opcionalmente sustituido con R° ; $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}Ph$ que está opcionalmente sustituido con R° ; $-CH=CHPh$, que está opcionalmente sustituido con R° ; $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}$ -piridilo que está opcionalmente sustituido con R° ; $-NO_2$; $-CN$; $-N_3$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)_2$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)R^\circ$; $-N(R^\circ)C(S)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$; $-N(R^\circ)C(S)NR^\circ_2$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)OR^\circ$; $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)R^\circ$; $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$; $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)R^\circ$; $-C(S)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)SR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)OSiR^\circ_3$; $-(CH_2)_{0-4}OC(O)R^\circ$; $-OC(O)(CH_2)_{0-4}SR^\circ$, $SC(S)SR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}SC(O)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)NR^\circ_2$; $-C(S)NR^\circ_2$; $-C(S)SR^\circ$; $-SC(S)SR^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}OC(O)NR^\circ_2$; $-C(O)N(OR^\circ)R^\circ$; $-C(O)C(O)R^\circ$; $-C(O)CH_2C(O)R^\circ$; $-C(NOR^\circ)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}SSR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}OS(O)_2R^\circ$; $-S(O)_2NR^\circ_2$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)R^\circ$; $-N(R^\circ)S(O)_2NR^\circ_2$; $-N(R^\circ)S(O)_2R^\circ$; $-N(OR^\circ)R^\circ$; $-C(NH)NR^\circ_2$; $-P(O)_2R^\circ$; $-P(O)R^\circ$; $-OP(O)R^\circ$; $-OP(O)(OR^\circ)_2$; SiR°_3 ; $-(C_{1-4}$ alquilenos recto o ramificados)O-N(R^o)₂; o $-(C_{1-4}$ alquilenos recto o ramificados)C(O)O-N(R^o)₂, donde cada R^o está opcionalmente sustituido como se define a continuación y es independientemente hidrógeno, alifático C₁₋₆, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$, $-CH_2$ - (anillo heteroarilo de 5-6 átomos), o un anillo de 5-6 átomos saturado, parcialmente insaturado o arilo que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, o, a pesar de la definición anterior, dos apariciones independientes de R^o, tomados junto con sus átomos intermedios, forman un anillo mono o bicíclico saturado, parcialmente insaturado o arilo de 3-12 átomos que tiene 0-4 heteroátomos que se seleccionan independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, que está opcionalmente sustituido como se define a continuación.

5 Los sustituyentes monovalentes adecuados en R° (o el anillo formado tomando las dos apariciones independiente de R° junto con sus átomos intermedios) son independientemente deuterio, halógeno, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{R}^\bullet$, $-(\text{haloR}^\bullet)$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{OR}^\bullet$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{CH}(\text{OR}^\bullet)_2$; $-\text{O}(\text{haloR}^\bullet)$, $-\text{CN}$, $-\text{N}_3$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{C}(\text{O})\text{R}^\bullet$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{C}(\text{O})\text{OR}^\bullet$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{SR}^\bullet$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{SH}$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{NHR}^\bullet$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{NR}^\bullet_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{SiR}^\bullet_3$, $-\text{OSiR}^\bullet_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{SR}^\bullet$, $-(\text{C}_{1-4}$ alquileo lineal o ramificado) $\text{C}(\text{O})\text{OR}^\bullet$ o $-\text{SSR}^\bullet$ donde cada R° no está sustituido o cuando va precedido por «halo» está sustituido solo con uno o más halógenos, y se selecciona independientemente entre alifático C₁₋₄, $-\text{CH}_2\text{Ph}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$, o un anillo de 5-6 átomos saturado, parcialmente insaturado o arilo que tiene 0-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno o azufre. Los sustituyentes divalentes adecuados en un átomo de carbono saturado de R° son =O y =S.

10 Los sustituyentes divalentes adecuados en un átomo de carbono saturado de un grupo «opcionalmente sustituido» son los siguientes: =O, =S, =NNR⁺₂, =NNHC(O)R⁺, =NNHC(O)OR⁺, =NNHS(O)₂R⁺, =NR⁺, =NOR⁺, $-\text{O}(\text{C}(\text{R}^\dagger)_2)_{2-3}\text{O}-$ o $-\text{S}(\text{C}(\text{R}^\dagger)_2)_{2-3}\text{S}-$, donde cada aparición independiente de R⁺ se selecciona entre hidrógeno, alifático C₁₋₆ que está sustituido como se define a continuación, o un anillo no sustituido de 5-6 átomos saturado, parcialmente insaturado o arilo que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre. Los sustituyentes divalentes adecuados que se unen a los carbonos vecinos sustituibles de un grupo «opcionalmente sustituido» son: $-\text{O}(\text{C}(\text{R}^\dagger)_2)_{2-3}\text{O}-$, donde cada aparición independiente de R⁺ se selecciona entre hidrógeno, alifático C₁₋₆ que está opcionalmente sustituido como se define a continuación, o un anillo no sustituido de 5-6 átomos saturado, parcialmente insaturado o arilo que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre.

20 Los sustituyentes adecuados en el grupo alifático de R⁺ son halógeno, $-\text{R}^\bullet$, $-(\text{haloR}^\bullet)$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^\bullet$, $-\text{O}(\text{haloR}^\bullet)$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^\bullet$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHR}^\bullet$, $-\text{NR}^\bullet_2$, o $-\text{NO}_2$, donde cada R° no está sustituido o cuando va precedido por «halo» está sustituido solo con uno o más halógenos y es independientemente alifático C₁₋₄, $-\text{CH}_2\text{Ph}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$ o un anillo de 5-6 átomos saturado, parcialmente insaturado o arilo que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre.

25 Los sustituyentes adecuados en un átomo de nitrógeno sustituible de un grupo «opcionalmente sustituido» son $-\text{R}^\dagger$, $-\text{NR}^\dagger_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^\dagger$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^\dagger$, $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^\dagger$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^\dagger$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^\dagger$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^\dagger_2$, $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^\dagger_2$, $-\text{C}(\text{NH})\text{NR}^\dagger_2$, o $-\text{N}(\text{R}^\dagger)\text{S}(\text{O})_2\text{R}^\dagger$; donde cada R⁺ es independientemente hidrógeno, alifático C₁₋₆ que está opcionalmente sustituido como se define a continuación, $-\text{OPh}$ no sustituido, o un anillo no sustituido de 5-6 átomos saturado, parcialmente insaturado o arilo que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, o a pesar de la definición anterior, dos apariciones independientes de R⁺, junto con sus átomos intermedios forman un anillo mono o bicíclico no sustituido de 3-12 átomos saturado, parcialmente insaturado o arilo que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre.

35 Los sustituyentes adecuados en el grupo alifático de R⁺ son independientemente halógeno, $-\text{R}^\bullet$, $-(\text{haloR}^\bullet)$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^\bullet$, $-\text{O}(\text{haloR}^\bullet)$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^\bullet$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHR}^\bullet$, $-\text{NR}^\bullet_2$ o $-\text{NO}_2$, donde cada R° no está sustituido o cuando va precedido por «halo» está sustituido solo con uno o más halógenos y es independientemente alifático C₁₋₄, $-\text{CH}_2\text{Ph}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$ o un anillo de 5-6 átomos saturado, parcialmente insaturado o arilo que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre.

40 En determinadas realizaciones, los términos «opcionalmente sustituido», «alquilo opcionalmente sustituido», «opcionalmente sustituido», «alqueno opcionalmente sustituido», «alquino opcionalmente sustituido», «carbocíclico opcionalmente sustituido», «arilo opcionalmente sustituido», «heteroarilo opcionalmente sustituido», «heterocíclico opcionalmente sustituido» y cualquier otro grupo opcionalmente sustituido según se usa en este documento, se refiere a grupos que están sustituidos o no sustituidos mediante sustitución independiente de uno, dos o tres o más de los átomos de hidrógeno en los mismos con los sustituyentes típicos que incluyen, entre otros:

-F, -Cl, -Br, -I, deuterio,

45 -OH, hidroxil protegido, alcoxi, oxo, tiooxo,

-NO₂, -CN, CF₃, N₃,

-NH₂, amino protegido, -NH alquilo, -NH alqueno, -NH alquino, -NH cicloalquilo, -NH -arilo, -NH -heteroarilo, -NH -heterocíclico, -dialquilamino, -diarilamino, -diheteroarilamino,

-O- alquilo, -O- alqueno, -O- alquino, -O- cicloalquilo, -O-arilo, -O-heteroarilo, -O-heterocíclico,

50 -C(O)- alquilo, -C(O)- alqueno, -C(O)- alquino, -C(O)- carbocíclico, -C(O)-arilo, -C(O)-heteroarilo, -C(O)-heterocíclico,

-CONH₂, -CONH- alquilo, -CONH- alqueniilo, -CONH- alquiniilo, -CONH-carbociclilo, -CONH-arilo, -CONH-heteroarilo, -CONH-heterociclilo,

-OCO₂- alquilo, -OCO₂- alqueniilo -OCO₂- alquiniilo, -OCO₂- carbociclilo, -OCO₂-arilo, -OCO₂-heteroarilo, -OCO₂-heterociclilo, -OCONH₂, -OCONH- alquilo, -OCONH- alqueniilo, -OCONH- alquiniilo, -OCONH- carbociclilo, -OCONH-arilo, -OCONH- heteroarilo, -OCONH- heterociclilo,

-NHC(O)- alquilo, -NHC(O)- alqueniilo, -NHC(O)- alquiniilo, -NHC(O)- carbociclilo, -NHC(O)-arilo, -NHC(O)-heteroarilo, -NHC(O)-heterociclilo, -NHCO₂- alquilo, -NHCO₂- alqueniilo, -NHCO₂- alquiniilo, -NHCO₂- carbociclilo, -NHCO₂- arilo, -NHCO₂- heteroarilo, -NHCO₂- heterociclilo, -NHC(O)NH₂, -NHC(O)NH- alquilo, -NHC(O)NH- alqueniilo, -NHC(O)NH- alqueniilo, -NHC(O)NH- carbociclilo, -NHC(O)NH-arilo, -NHC(O)NH-heteroarilo, -NHC(O)NH-heterociclilo, NHC(S)NH₂, -NHC(S)NH-alquilo, -NHC(S)NH- alqueniilo, -NHC(S)NH- alquiniilo, -NHC(S)NH- carbociclilo, -NHC(S)NH-arilo, -NHC(S)NH-heteroarilo, -NHC(S)NH-heterociclilo, -NHC(NH)NH₂, -NHC(NH)NH-alquilo, -NHC(NH)NH-alqueniilo, -NHC(NH)NH-alqueniilo, -NHC(NH)NH-carbociclilo, -NHC(NH)NH-arilo, -NHC(NH)NH-heteroarilo, -NHC(NH)NH-heterociclilo, -NHC(NH)- alquilo, -NHC(NH)-alqueniilo, -NHC(NH)-alqueniilo, -NHC(NH)-carbociclilo, -NHC(NH)-arilo, -NHC(NH)-heteroarilo, -NHC(NH)-heterociclilo,

-C(NH)NH-alquilo, -C(NH)NH-alqueniilo, -C(NH)NH-alquiniilo, -C(NH)NH-carbociclilo, -C(NH)NH-arilo, -C(NH)NH-heteroarilo, -C(NH)NH-heterociclilo,

-S(O)-alquilo, -S(O)-alqueniilo, -S(O)-alquiniilo, -S(O)-carbociclilo, -S(O)-arilo, -S(O)-heteroarilo, -S(O)-heterociclilo, -SO₂NH₂, -SO₂NH- alquilo, -SO₂NH-alqueniilo, -SO₂NH-alquiniilo, -SO₂NH-carbociclilo, -SO₂NH-arilo, -SO₂NH-heteroarilo, -SO₂NH-heterociclilo,

-NHSO₂-alquilo, -NHSO₂-alqueniilo, -NHSO₂-alquiniilo, -NHSO₂-carbociclilo, -NHSO₂-arilo, -NHSO₂-heteroarilo, -NHSO₂-heterociclilo,

-CH₂NH₂, -CH₂SO₂CH₃,

-mono-, di- o tri-alquil sililo,

-alquilo, -alqueniilo, -alquiniilo, -arilo, -arilalquilo, -heteroarilo, -heteroarilalquilo, -heterocicloalquilo, -cicloalquilo, -carbocíclico, -heterocíclico, polialcoxialquilo, polialcoxi, -metoximetoxi, -metoxietoxi, -SH, -S-alquilo, -S-alqueniilo, -S-alquiniilo, -S-carbociclilo, -S-arilo, -S-heteroarilo, -S-heterociclilo o metiltiometilo.

Según se usa en este documento, el término «sal farmacéuticamente aceptable» se refiere a aquellas sales que son, dentro del alcance del buen criterio médico, adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales inferiores sin toxicidad indebida, irritación, respuesta alérgica y similares, y son proporcionales con una relación beneficio/riesgo razonable. Las sales farmacéuticamente aceptables son bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, S. M. Berge y cols., describen sales farmacéuticamente aceptables en detalle en J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19, que se incorpora a este documento por referencia. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta invención incluyen aquellas derivadas de ácidos y bases inorgánicas y orgánicas aceptables. Son ejemplos de sales de adición de ácido no tóxicas farmacéuticamente aceptables las sales de un grupo amino formado con ácidos inorgánicos como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido perclórico o con ácidos orgánicos como ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico o ácido malónico o utilizando otros métodos usados en la técnica como intercambio iónico. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, alcanforato, alcanforsulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, docecilsulfato, etanosulfonato, formato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, gluconato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, yodhidrato, 2-hidroxi-etanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, laurilsulfato, malato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, pivalao, propionato, estearato, succinato, sulfato, tratato, tiocianato, p-toluenosulfonato, undecanoato, valerato, y similares.

Entre las sales de bases adecuadas se incluyen sales de metales alcalinos, metales alcalinotérreos, amonio y N⁺(C₁-₄alquilo)₄. Entre las sales alcalinas o alcalinotérreas representativas se incluyen sodio, litio, potasio, calcio, magnesio y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables adicionales incluyen, cuando es adecuado, cationes no tóxicos de amonio, amonio cuaternario y amina formados utilizando contraiones como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, sulfonato de alquilo y sulfonato de arilo inferiores.

Siempre que no se indique lo contrario, también se pretende que las estructuras descritas en este documento incluyan todas las formas isoméricas (p. ej., enantiomérica, diastereomérica y geométrica [o conformacional]) de la estructura; por ejemplo, las configuraciones R y S para cada centro asimétrico, isómeros Z y E con dobles enlaces e isómeros

conformacionales Z y E. Por tanto, los isómeros estereoquímicos sencillos, así como sus mezclas enantioméricas, diastereoméricas y geométricas (o conformacionales) de los presentes compuestos están dentro del alcance de la invención. Siempre que no se indique lo contrario, todas las formas tautoméricas de los compuestos de la invención están dentro del alcance de la invención.

- 5 Adicionalmente, siempre que no se indique lo contrario, también se pretende que las estructuras descritas en este documento incluyan compuestos que difieren únicamente en la presencia de uno o más átomos isotópicamente enriquecidos. Por ejemplo, los compuestos que tienen las estructuras presentes que incluyen la sustitución de hidrógeno por deuterio o tritio, o la sustitución de un carbono por un carbono enriquecido en ^{13}C o ^{14}C están dentro del alcance de esta invención. En algunas realizaciones, el grupo comprende uno o más átomos de deuterio.
- 10 Se pretende además que un compuesto de fórmula I incluya sus formas marcadas con isótopos. Una forma marcada con isótopo de un compuesto de fórmula I es idéntica a este compuesto excepto por el hecho de que uno o más átomos del compuesto se ha sustituido por un átomo o átomos con una masa atómica o un número másico que difiere de la masa atómica o el número másico del átomo natural. Entre los ejemplos de isótopos que se encuentran fácilmente en el mercado y que pueden incorporarse a un compuesto de fórmula I mediante métodos bien conocidos se incluyen
- 15 isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, por ejemplo, ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F y ^{36}Cl , respectivamente. Se pretende que un compuesto de la fórmula I, un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los dos que contenga uno o más de los isótopos mencionados anteriormente y/u otros isótopos de otros átomos sea parte de la presente invención. Se puede usar un compuesto de
- 20 fórmula I marcado con isótopo de diversas formas beneficiosas. Por ejemplo, un compuesto de fórmula I marcado con isótopo dentro del cual se ha incorporado, por ejemplo, un radioisótopo, como ^3H o ^{14}C , es adecuado para ensayos de distribución en tejidos de medicamento y/o sustrato. Estos radioisótopos, es decir, tritio (^3H) y carbono 14 (^{14}C), son especialmente preferidos debido a su sencilla preparación y a la excelente capacidad de detección. La incorporación de isótopos más pesados, por ejemplo deuterio (^2H), a un compuesto de fórmula I tiene ventajas terapéuticas debido a la mayor estabilidad metabólica de este compuesto marcado con el isótopo. Una mayor estabilidad metabólica se
- 25 traduce directamente en dosis más bajas o un aumento de la semivida *in vivo*, lo que en la mayoría de las circunstancias representaría una realización preferida de la presente invención. Un compuesto de fórmula I marcado con isótopo puede prepararse habitualmente realizando los procedimientos descritos en los esquemas de síntesis y la descripción relacionada, en la parte de ejemplos y en la parte de preparación del presente texto, sustituyendo un reactivo no marcado con isótopo por un reactivo marcado con isótopo fácilmente disponible.
- 30 También se puede incorporar deuterio (^2H) en un compuesto de fórmula I con el fin de manipular el metabolismo oxidativo del compuesto por medio del efecto isotópico cinético primario. El efecto isotópico cinético primario es un cambio de la velocidad de una reacción química que es consecuencia del intercambio de núcleos isotópicos, lo que a su vez está causado por el cambio en las energías del estado fundamental para la formación de enlaces covalentes después de este intercambio isotópico. El intercambio de un isótopo más pesado normalmente tiene como
- 35 consecuencia una reducción de la energía del estado fundamental para un enlace químico y causa, por tanto, una reducción de la velocidad de rotura de enlaces limitantes de la velocidad. Si la rotura de enlaces se produce en o en las proximidades de una región de punto de silla a lo largo de la coordenada de una reacción multiproducto, los cocientes de distribución de productos se pueden alterar de forma sustancial. Como explicación: si el deuterio se une a un átomo de carbono en una posición no intercambiable, son típicas diferencias de velocidad de $k_M/k_D = 2-7$. Si esta
- 40 diferencia de velocidad se aplica con éxito a un compuesto de fórmula I que es susceptible a la oxidación, el perfil de este compuesto *in vivo* se puede modificar considerablemente y tiene como resultado una mejora de las propiedades farmacocinéticas.

45 Cuando se descubren y desarrollan agentes terapéuticos, la persona experta en la materia es capaz optimizar los parámetros farmacocinéticos, conservando a la vez las propiedades *in vitro* deseables. Es razonable asumir que muchos compuestos con malos perfiles farmacocinéticos son susceptibles del metabolismo oxidativo. Los ensayos de microsomas hepáticos *in vitro* actualmente disponibles proporcionan información valiosa sobre el curso del metabolismo oxidativo de este tipo, lo que a su vez permite el diseño racional de compuestos deuterados de fórmula I con mejor estabilidad a través de la resistencia a dicho metabolismo oxidativo. Se obtienen de este modo mejoras significativas en los perfiles farmacocinéticos de compuestos de fórmula I, y se pueden expresar cuantitativamente en términos de aumentos en la semivida ($t_{1/2}$) *in vivo*, concentración en el efecto terapéutico máximo ($C_{\text{máx}}$), área bajo la curva de dosis-respuesta (AUC) y F; y en términos de reducción del aclaramiento, dosis y costes de materiales.

55 La siguiente explicación está destinada a ilustrar lo anterior: un compuesto de fórmula I que tiene múltiples sitios potenciales de ataque para el metabolismo oxidativo, por ejemplo, átomos de hidrógeno bencílico y átomos de hidrógeno unidos a un átomo de nitrógeno, se prepara como una serie de análogos en los que diversas combinaciones de átomos de hidrógeno se sustituyen por átomos de deuterio, de modo que algunos, la mayoría o todos estos átomos de hidrógeno se han sustituido por átomos de deuterio. Las determinaciones de la semivida permiten la determinación favorable y precisa del grado al cual ha mejorado la resistencia al metabolismo oxidativo. De este modo, se determina que la semivida del compuesto original se puede extender hasta el 100 % como consecuencia de un intercambio de hidrógeno deuterio de este tipo.

El intercambio de hidrógeno deuterio en un compuesto de fórmula I también se puede usar para conseguir una modificación favorable del espectro del metabolito del compuesto de partida con el fin de disminuir o eliminar los metabolitos tóxicos no deseados. Por ejemplo, si aparece un metabolito tóxico por escisión oxidativa del enlace carbono-hidrógeno (C-H), puede ser razonable asumir que el análogo deuterado disminuirá o eliminará en gran medida la producción del metabolito no deseado, incluso si la oxidación en particular no es un paso determinante de la velocidad. Se puede encontrar más información sobre el estado de la técnica con respecto al intercambio de hidrógeno deuterio por ejemplo en Hanzlik y cols., J. Org. Chem. **55**, 3992-3997, 1990, Reider y cols., J. Org. Chem. **52**, 3326-3334, 1987, Foster, Adv. Drug Res. **14**, 1-40, 1985, Gillette y col, Biochemistry **33**(10) 2927-2937, 1994, y Jarman y cols. Carcinogenesis **16**(4), 683-688, 1993.

Según se usa en este documento, el término «modulador» se define como un compuesto que se une y/o inhibe la diana con una afinidad medible. En determinadas realizaciones, un modulador tiene una IC₅₀ y/o constante de unión de menos de aproximadamente 50 μ M, menos de aproximadamente 1 μ M, menos de aproximadamente 500 nM, menos de aproximadamente 100 nM, o menos de aproximadamente 10 nM.

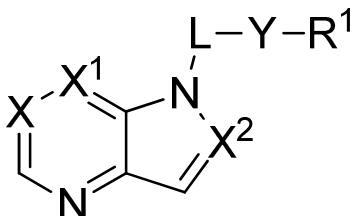
Los términos «afinidad medible» e «inhibe de forma medible», según se usa en este documento, significa un cambio medible en la actividad BTK entre una muestra que comprende un compuesto de la presente invención, o composición del mismo, y BTK, y una muestra equivalente que comprende BTK, en ausencia de dicho compuesto, o composición del mismo.

Las combinaciones de sustituyentes y variables contempladas por esta invención son únicamente aquellas que tienen como resultado la formación de compuestos estables. El término «estable», según se usa en este documento, se refiere a compuestos que poseen una estabilidad suficiente que permite su fabricación y que mantiene la integridad del compuesto durante un periodo de tiempo suficiente para que se útil a los fines descritos en este documento (p. ej., administración terapéutica o profiláctica a un sujeto).

La relación de una lista de grupos químicos en cualquier definición de una variable de este documento incluye definiciones de esa variable como cualquier grupo único o combinación de los grupos enumerados. La relación de una realización de una variable en este documento incluye esa realización, así como cualquier realización sola o en combinación con cualquier otra realización o parte de la misma.

3. Descripción de los compuestos de ejemplo

Según un aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I,



30

I

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde:

X es N o CR²;

X¹ es N o CR²;

X² es N o CR²;

35 cada R² se selecciona independientemente entre -R, halógeno, -haloalquilo, -OR, -SR, -CN, -NO₂, -SO₂R, -SOR, -C(O)R, -CO₂R, -C(O)N(R)₂, -NRC(O)R, -NRC(O)N(R)₂, -NRSO₂R, o -N(R)₂;

40 cada R es independientemente hidrógeno, alifático C₁₋₆, arilo C₃₋₁₀, un anillo carbocíclico de 3-8 átomos saturado o parcialmente insaturado, un anillo heterocíclico de 3-7 átomos que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, o un anillo heteroarilo monocíclico de 5-6 átomos que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, cada uno de ellos opcionalmente sustituido; o

5 se toman dos grupos R del mismo átomo junto con el átomo al que están unidos para formar un arilo C₃₋₁₀, un anillo carbocíclico de 3-8 átomos saturado o parcialmente insaturado, un anillo heterocíclico de 3-7 átomos que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, o un anillo heteroarilo monocíclico de 5-6 átomos que tiene 1-4 heteroátomos, seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, cada uno de ellos opcionalmente sustituido;

10 L es un grupo divalente seleccionado entre arilo C₃₋₁₀, un anillo carbocíclico de 3-8 átomos saturado o parcialmente insaturado, un anillo heterocíclico de 3-7 átomos que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre y un anillo heteroarilo monocíclico de 5-6 átomos que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido; o L es un grupo divalente seleccionado entre alifático C₁₋₆-arilo C₃₋₁₀, un anillo carbocíclico alifático C₁₋₆ de 3-8 átomos saturado o parcialmente insaturado, un anillo heterocíclico alifático C₁₋₆ con 3-7 átomos que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre y un anillo heteroarilo monocíclico alifático C₁₋₆ con 5-6 átomos que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre; cada uno de ellos opcionalmente sustituido;

15 Y es O, S, SO₂, SO, C(O), CO₂, C(O)N(R), -NRC(O), -NRC(O)N(R), -NRSO₂ o N(R); o Y está ausente;

R¹ es alquenilo C₂₋₆ o alquinilo C₂₋₆ que está opcionalmente sustituido; o R¹ es CN.

En determinadas realizaciones, X es N. En determinadas realizaciones, X es CR².

En determinadas realizaciones, X¹ es N. En determinadas realizaciones, X¹ es CR².

En determinadas realizaciones, X² es N. En determinadas realizaciones, X² es CR².

20 En determinadas realizaciones, cada R² es independientemente H.

En determinadas realizaciones, cada R² es independientemente -R.

25 En determinadas realizaciones, cada R² es independientemente arilo C₃₋₁₀, un anillo carbocíclico de 3-8 átomos saturado o parcialmente insaturado, un anillo heterocíclico de 3-7 átomos que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, o un anillo heteroarilo monocíclico de 5-6 átomos que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, cada uno de ellos opcionalmente sustituido.

30 En determinadas realizaciones, cada R² es independientemente fenilo, naftilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, adamantilo, ciclooctilo, [3.3.0]bicyclooctanilo, [4.3.0]bicyclononanilo, [4.4.0]bicyclodecanilo, [2.2.2]bicyclooctanilo, fluorenilo, indanilo, tetrahidronaftilo, acridinilo, azocinilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, bencisoxazolilo, bencisotiazolilo, bencimidazolinilo, carbazolilo, NH-carbazolilo, carbolinilo, cromanilo, cremenilo, cinolinilo, decahidroquinolinilo, 2*H*,6*H*-1,5,2-ditiazinilo, dihidrofuro [2,3-*b*] tetrahidrofurano, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, 1*H*-indazolilo, indolenilo, indolinilo, indolizínilo, indolilo, 3*H*-indolilo, isoindolinilo, isoindolenilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo; 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo, oxazolidinilo, pirimidinilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatiinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridooxazol, piridoimidazol, piridotiazol, piridinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 2*H*-pirrolilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4*H*-quinolizínilo, quinoxalinilo, quinuclidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, 6*H*-1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, tiazolilo, tienilo, tienotiazolilo, tienooxazolilo, tienoimidazolilo, tiofenilo, triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo, oxetanilo, azetidínilo o xantenilo; cada uno de ellos opcionalmente sustituido.

45 En determinadas realizaciones, cada R² es independientemente fenilo, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, 1*H*-indazolilo, indolenilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo; 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo, oxazolidinilo, pirimidinilo, piperazinilo, piperidinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 2*H*-pirrolilo, pirrolilo, tetrahidrofuranilo, tiazolilo, tienilo, tiofenilo, oxetanilo o azetidínilo, cada uno de ellos opcionalmente sustituido.

50 En determinadas realizaciones, cada R² es independientemente fenilo o pirazolilo, cada uno de ellos opcionalmente sustituido.

En determinadas realizaciones, cada R^2 es independientemente halógeno, -haloalquilo, -OR, -SR, -CN, -NO₂, -SO₂R, -SOR, -C(O)R, -CO₂R, -C(O)N(R)₂, -NRC(O)R, -NRC(O)N(R)₂, -NRSO₂R o -N(R)₂.

En determinadas realizaciones, cada R^2 es independientemente -OR, -SR, -SO₂R, -SOR, -NRC(O)R, -NRC(O)N(R)₂, -NRSO₂R o -N(R)₂. En determinadas realizaciones, cada R^2 es independientemente -OR, -SR, -SO₂R o -SOR. En

5 determinadas realizaciones, cada R^2 es independientemente -NRC(O)R, -NRC(O)N(R)₂, -NRSO₂R o -N(R)₂.

En determinadas realizaciones, cada R^2 es independientemente -OR, -SR, -SO₂R, -SOR, -NRC(O)R, -NRC(O)N(R)₂, -NRSO₂R o -N(R)₂, y cada R es independientemente hidrógeno, arilo C₃₋₁₀, un anillo carbocíclico de 3-8 átomos saturado o parcialmente insaturado, un anillo heterocíclico de 3-7 átomos que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, o un anillo heteroarilo monocíclico de 5-6 átomos que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, cada uno de ellos

10 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, cada uno de ellos opcionalmente sustituido.

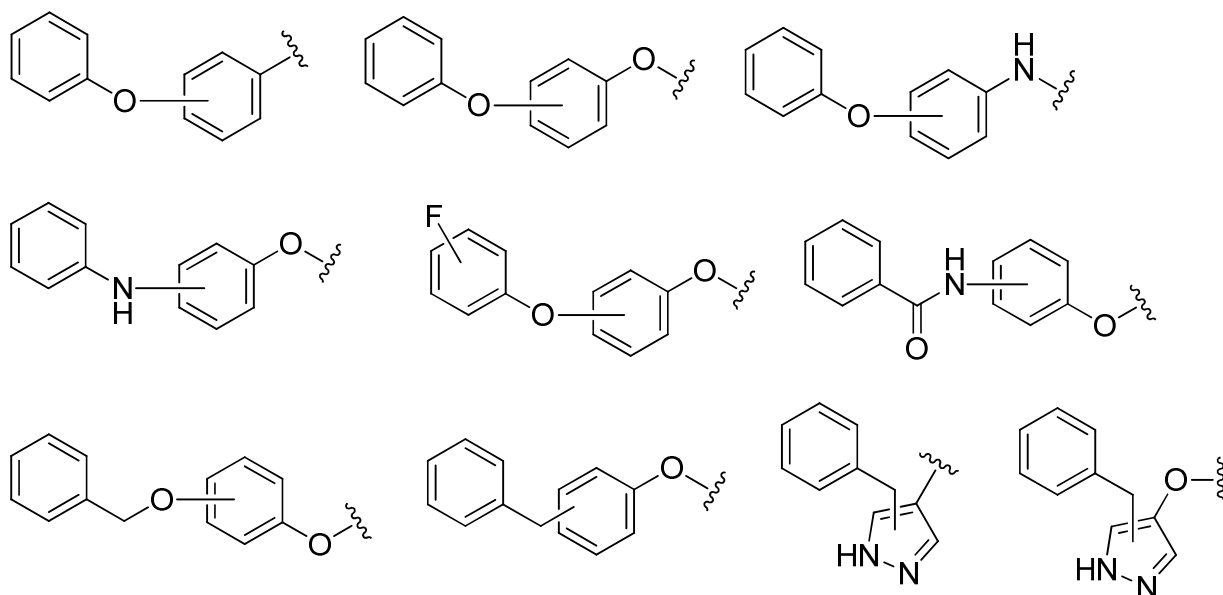
En determinadas realizaciones, cada R^2 es independientemente -OR o -N(R)₂, y cada R es independientemente hidrógeno o arilo C₃₋₁₀, que está opcionalmente sustituido. En determinadas realizaciones, cada R^2 es

15 independientemente -OR o -N(R)₂, y cada R es independientemente hidrógeno o un anillo carbocíclico de 3-8 átomos saturado o parcialmente insaturado que está opcionalmente sustituido. En determinadas realizaciones, cada R^2 es independientemente -OR o -N(R)₂, y cada R es independientemente hidrógeno o un anillo heterocíclico de 3-7 átomos que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, que está

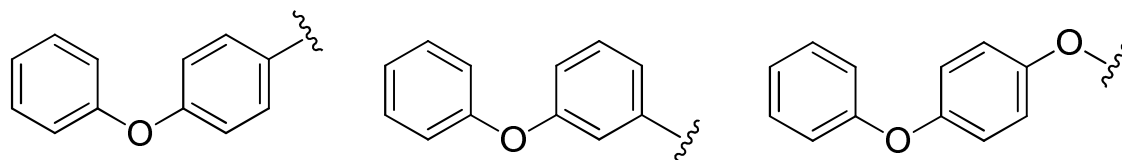
opcionalmente sustituido. En determinadas realizaciones, cada R^2 es independientemente -OR o -N(R)₂, y cada R es

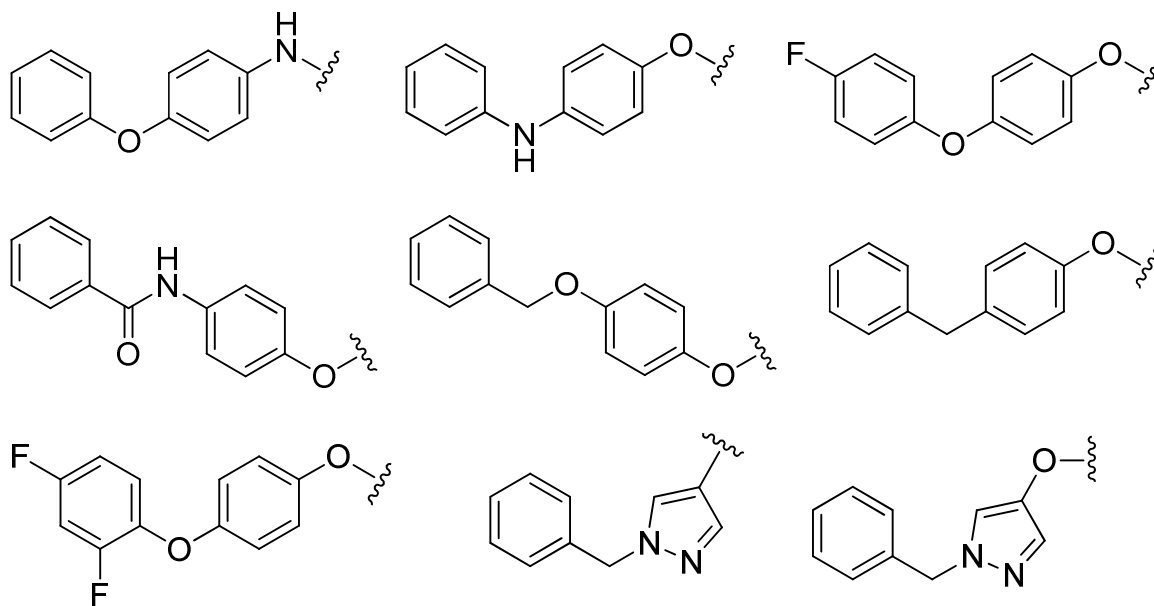
20 independientemente hidrógeno o un anillo heteroarilo monocíclico de 5-6 átomos, que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, que está opcionalmente sustituido.

En determinadas realizaciones, cada R^2 es independientemente hidrógeno,



25 En determinadas realizaciones, cada R^2 es independientemente hidrógeno,





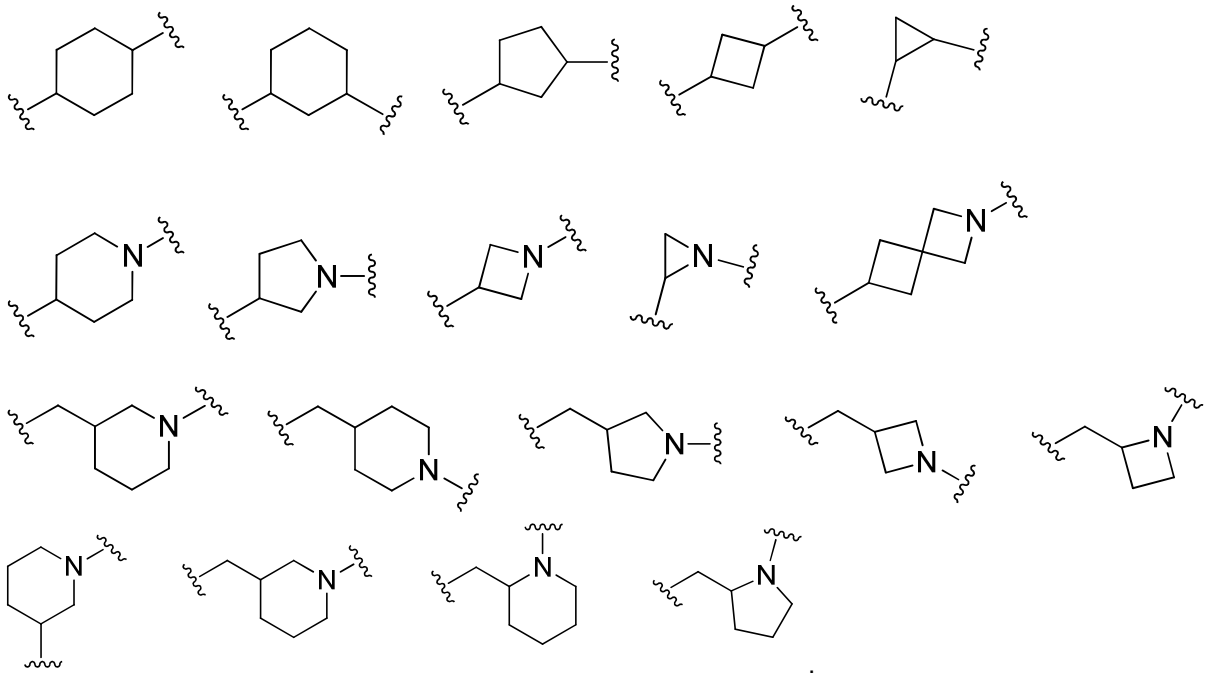
5 En determinadas realizaciones, L es un alifático C₁₋₆ divalente que está opcionalmente sustituido. En determinadas realizaciones, L es un arilo C₃₋₁₀ divalente que está opcionalmente sustituido. En determinadas realizaciones, L es un anillo carbocíclico divalente de 3-8 átomos saturado o parcialmente insaturado que está opcionalmente sustituido. En determinadas realizaciones, L es un anillo heterocíclico divalente de 3-7 átomos que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, que está opcionalmente sustituido. En determinadas realizaciones, L es un anillo heteroarilo monocíclico divalente de 5-6 átomos que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, que está opcionalmente sustituido.

15 En determinadas realizaciones, L es un alifático C₁₋₆-arilo C₃₋₁₀ divalente, que está opcionalmente sustituido. En determinadas realizaciones, L es un anillo carbocíclico alifático C₁₋₆ divalente de 3-8 átomos saturado o parcialmente insaturado, que está opcionalmente sustituido. En determinadas realizaciones, L es un anillo heterocíclico alifático C₁₋₆ divalente de 3-7 átomos que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, que está opcionalmente sustituido. En determinadas realizaciones, L es un anillo heteroarilo monocíclico alifático C₁₋₆ divalente de 5-6 átomos que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, que está opcionalmente sustituido.

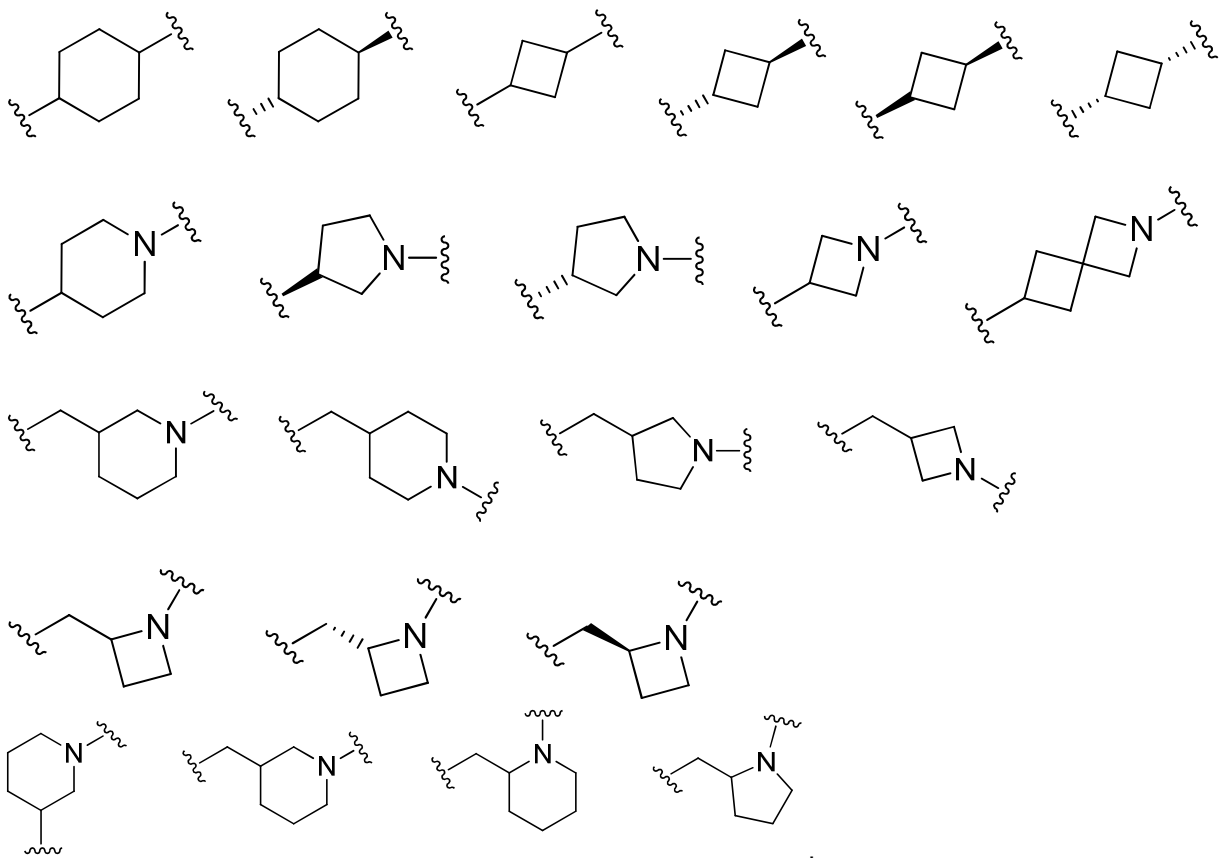
20 En determinadas realizaciones, L es un alifático C₁₋₆ divalente seleccionado entre metileno, etileno, propileno, i-propileno, butileno, s-butileno, t-butileno, pentileno lineal o ramificado, o hexileno lineal o ramificado, cada uno de ellos opcionalmente sustituido.

25 En determinadas realizaciones, L es un fenilo, naftilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, adamantilo, ciclooctilo, [3.3.0]bicyclooctanilo, [4.3.0]bicyclononanilo, [4.4.0]bicyclodecanilo, [2.2.2]bicyclooctanilo, fluorenilo, indanilo, tetrahidronaftilo, acridinilo, azocinilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, bencisoxazolilo, bencisotiazolilo, bencimidazolínilo, carbazolilo, NH-carbazolilo, carbolínilo, cromanilo, cromenilo, cinolinilo, decahidroquinolinilo, 2*H*,6*H*-1,5,2-ditiazinilo, dihidrofuro [2,3-*b*] tetrahidrofurano, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, 1*H*-indazolilo, indolenilo, indolinilo, indolizínilo, indolilo, 3*H*-indolilo, isoindolinilo, isoindolenilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo; 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo, oxazolidinilo, pirimidinilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatiinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridoxazol, piridoimidazol, piridotiazol, piridinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 2*H*-pirrolilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4*H*-quinolizínilo, quinoxalinilo, quinuclidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, 6*H*-1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, tiazolilo, tienilo, tienotiazolilo, tienooxazolilo, tienoimidazolilo, tiofenilo, triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo, oxetanilo, azetidínilo o xantenilo divalente; cada uno de ellos opcionalmente sustituido.

En determinadas realizaciones, L es



5 En determinadas realizaciones, L es



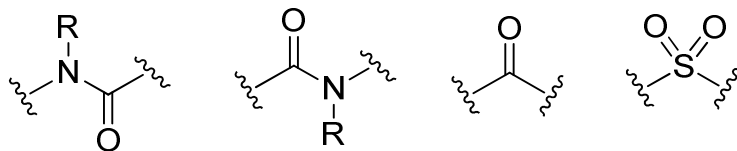
10

En determinadas realizaciones, Y es -NRC(O), -NRC(O)N(R), -NRSO₂ o N(R).

En determinadas realizaciones, Y es O, S, SO₂, SO, C(O), CO₂ o C(O)N(R).

En determinadas realizaciones, Y está ausente.

En determinadas realizaciones, Y es N(R),

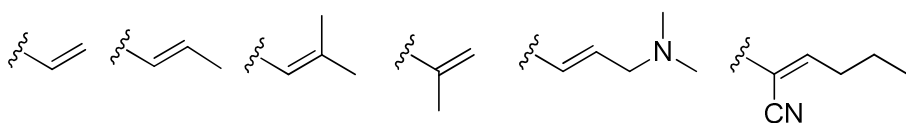


- 5 En determinadas realizaciones, R¹ es un alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido. En determinadas realizaciones, R¹ es un arilo C₃₋₁₀ opcionalmente sustituido. En determinadas realizaciones, R¹ es un anillo carbocíclico de 3-8 átomos saturado o parcialmente insaturado opcionalmente sustituido. En determinadas realizaciones, R¹ es un anillo heterocíclico de 3-7 átomos opcionalmente sustituido que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre.
- 10 6 átomos opcionalmente sustituido que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre.

En determinadas realizaciones, R¹ es alifático C₁₋₆. En determinadas realizaciones, R¹ es metilo, etilo, propilo, i-propilo, butilo, s-butilo, t-butilo, pentilo lineal o ramificado, o hexilo lineal o ramificado; cada uno de ellos opcionalmente sustituido.

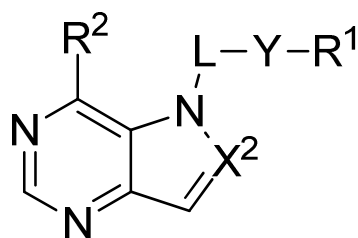
- 15 En determinadas realizaciones, R¹ es alqueno C₂₋₆, que está opcionalmente sustituido. En determinadas realizaciones, R¹ es alquino C₂₋₆, que está opcionalmente sustituido.

En determinadas realizaciones, R¹ es -CN, -CH₂CN,



- 20 En determinadas realizaciones, cada uno de X, X¹, X², R, R¹, R², L e Y es como se define anteriormente y se describe en las realizaciones, clases y subclases anteriores y en este documento, de manera individual o en combinación.

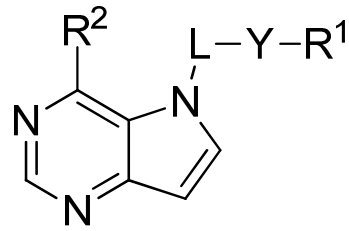
En determinadas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula **I-a**,



I-a;

- 25 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde cada uno de X², R¹, R², L e Y es como se define anteriormente y se describe en las realizaciones, clases y subclases anteriores y en este documento, de manera individual o en combinación.

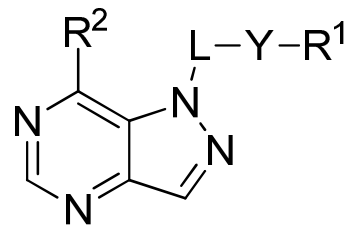
En determinadas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula **I-a1**,



I-a1;

5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde cada uno de R¹, R², L e Y es como se define anteriormente y se describe en las realizaciones, clases y subclases anteriores y en este documento, de manera individual o en combinación.

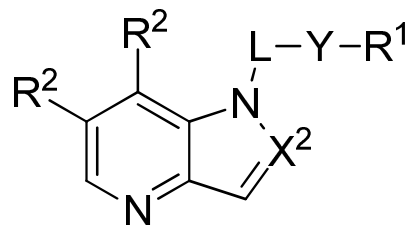
En determinadas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I-a2,



I-a2;

10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde cada uno de R¹, R², L e Y es como se define anteriormente y se describe en las realizaciones, clases y subclases anteriores y en este documento, de manera individual o en combinación.

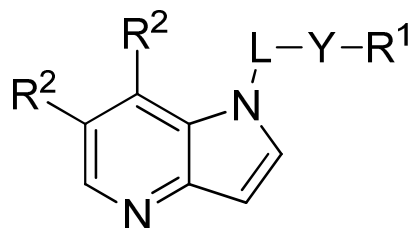
En determinadas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I-b,



I-b;

15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde cada uno de X², R¹, R², L e Y es como se define anteriormente y se describe en las realizaciones, clases y subclases anteriores y en este documento, de manera individual o en combinación.

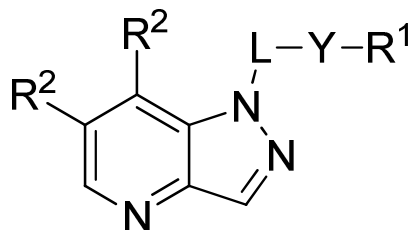
En determinadas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I-b1,



I-b1;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde cada uno de R¹, R², L e Y es como se define anteriormente y se describe en las realizaciones, clases y subclases anteriores y en este documento, de manera individual o en combinación.

En determinadas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula **I-b2**,

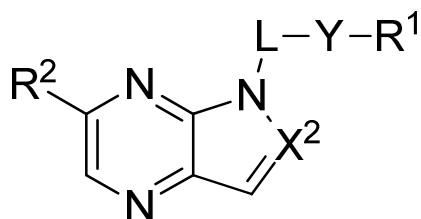


5

I-b2;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde cada uno de R¹, R², L e Y es como se define anteriormente y se describe en las realizaciones, clases y subclases anteriores y en este documento, de manera individual o en combinación.

10 En determinadas realizaciones, el compuesto es de fórmula **I-c**:

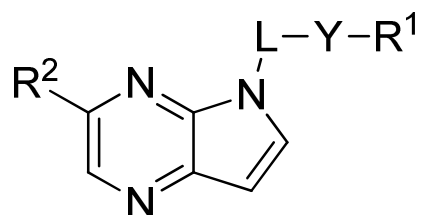


I-c;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde cada uno de X², R¹, R², L e Y es como se define anteriormente y se describe en las realizaciones, clases y subclases anteriores y en este documento, de manera individual o en combinación.

15

En determinadas realizaciones, el compuesto es de fórmula **I-c1**:

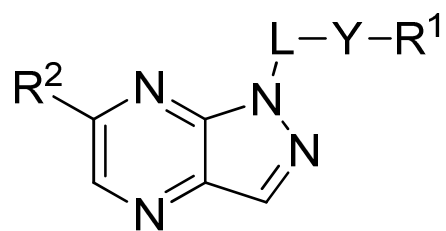


I-c1;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde cada uno de R¹, R², L e Y es como se define anteriormente y se describe en las realizaciones, clases y subclases anteriores y en este documento, de manera individual o en combinación.

20

En determinadas realizaciones, el compuesto es de fórmula **I-c2**:

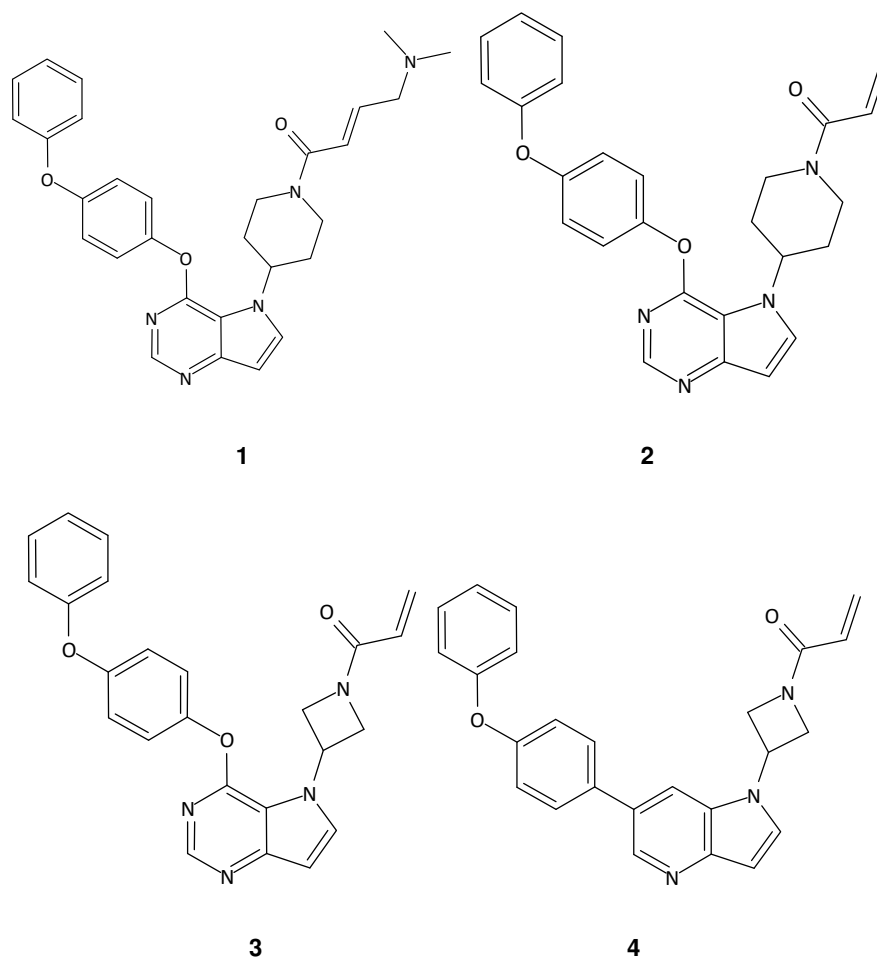


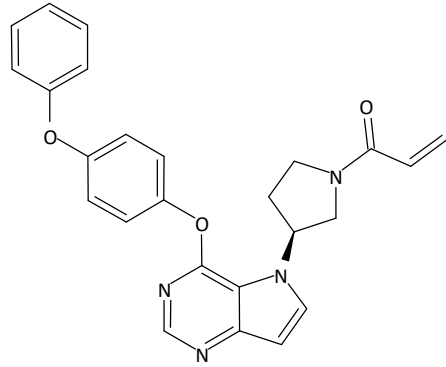
I-c2;

5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde cada uno de R¹, R², L e Y es como se define anteriormente y se describe en las realizaciones, clases y subclases anteriores y en este documento, de manera individual o en combinación.

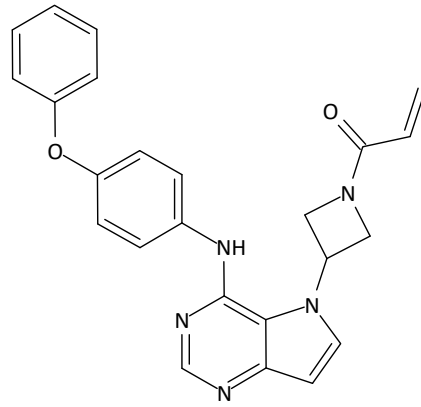
En determinadas realizaciones, la invención proporciona un compuesto seleccionado a partir de la tabla 1:

Tabla 1

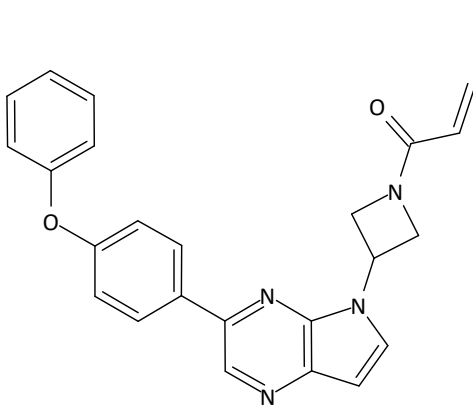




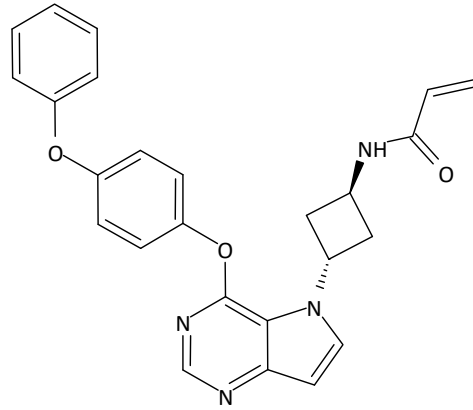
5



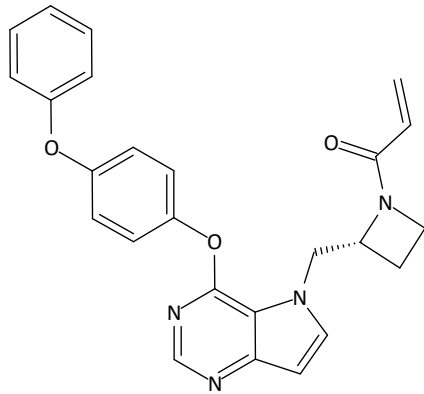
6



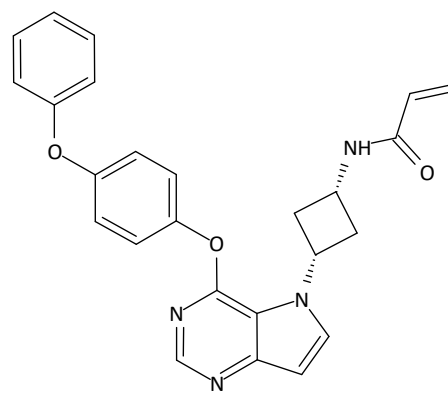
7



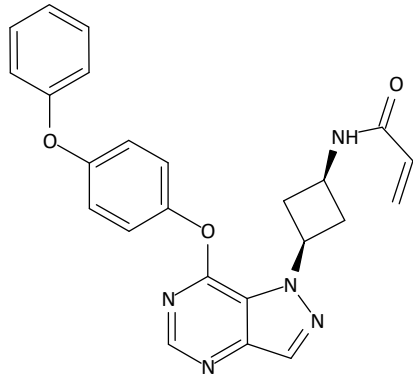
8



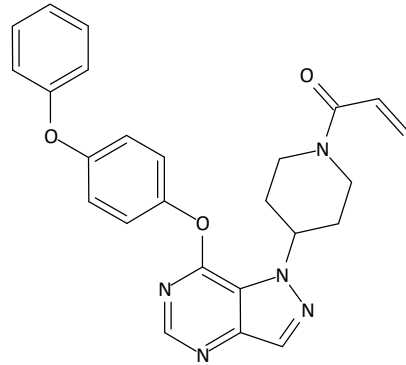
9



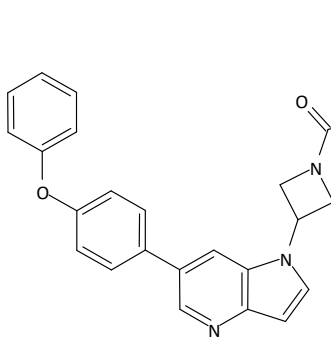
10



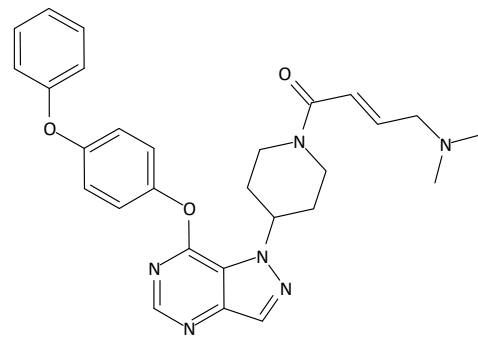
11



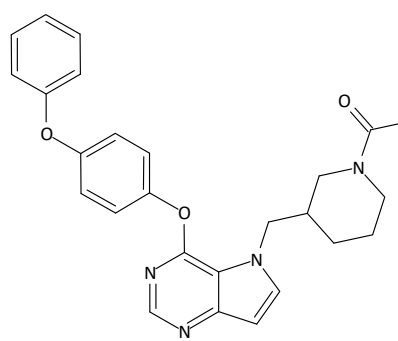
12



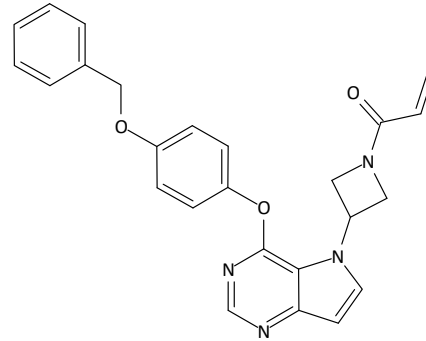
13



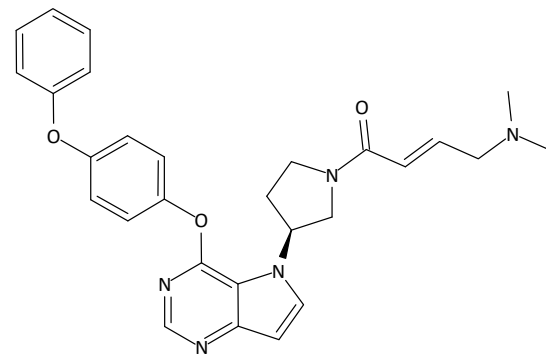
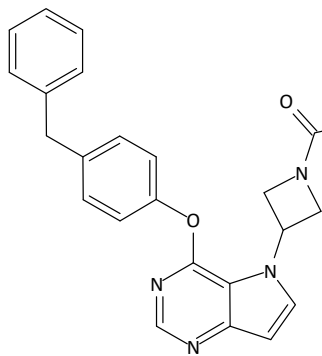
14



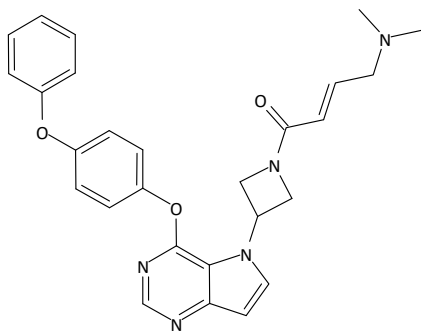
15



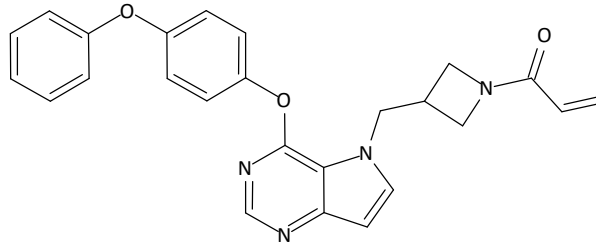
16



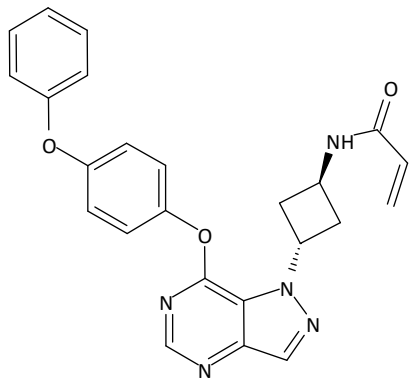
17



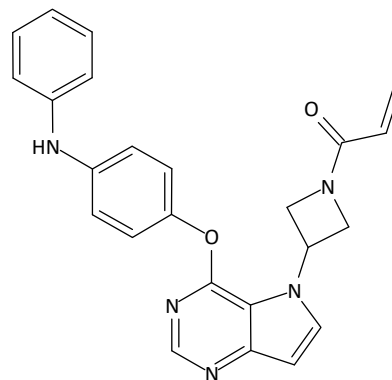
18



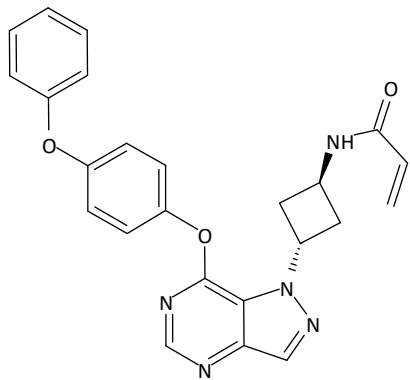
19



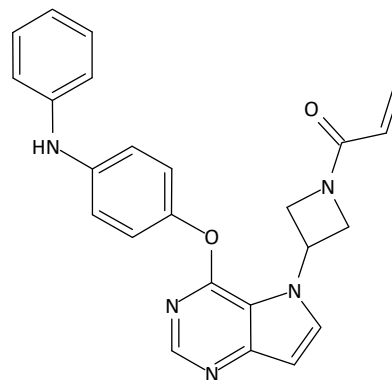
20



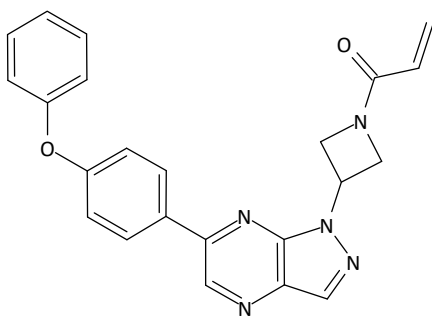
21



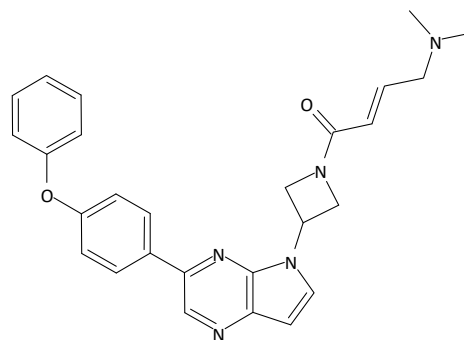
22

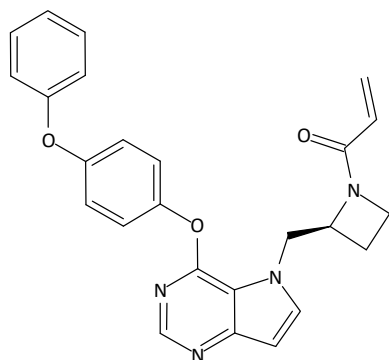


23

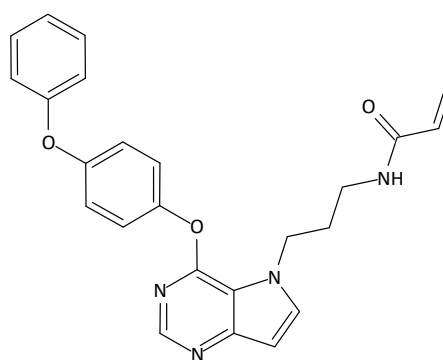


24

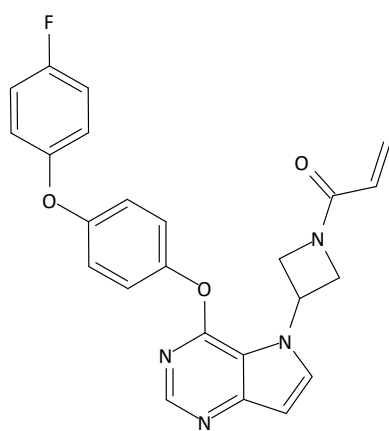




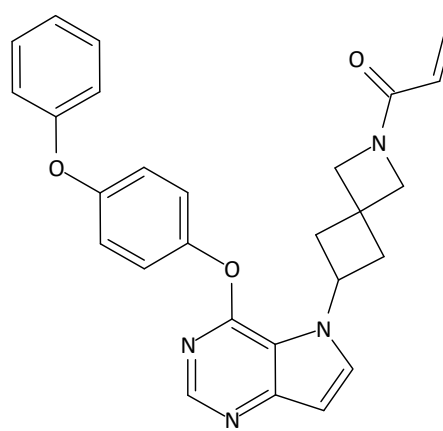
25



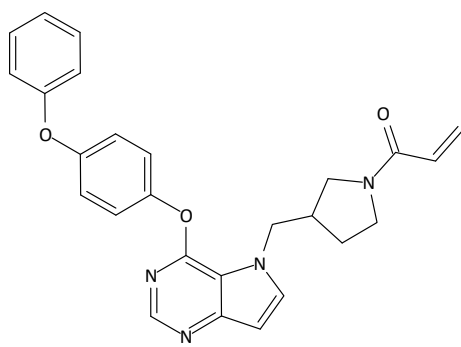
26



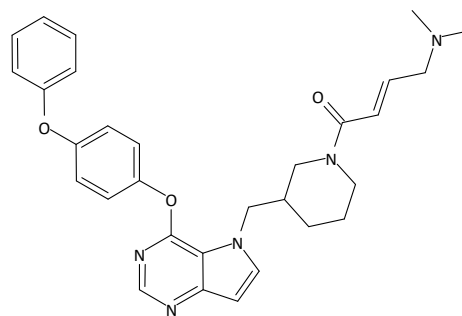
27



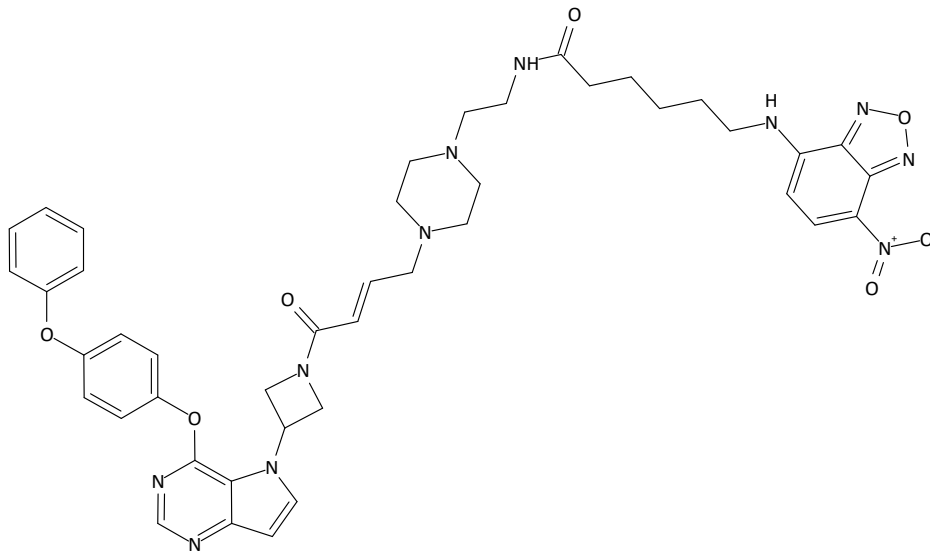
28



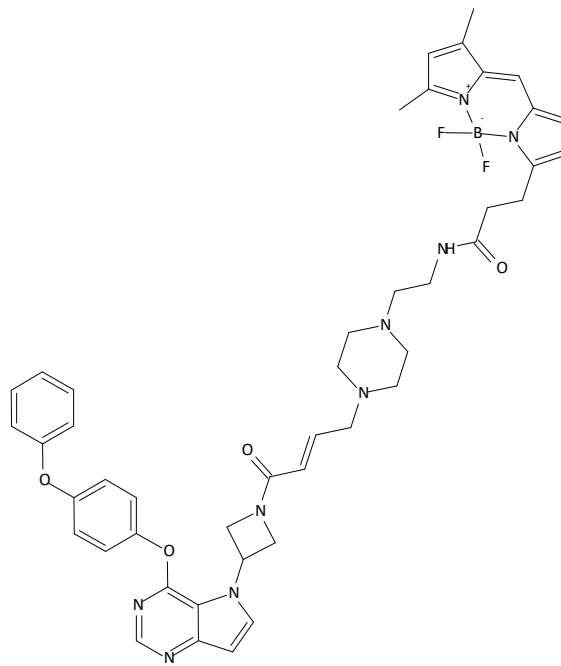
29



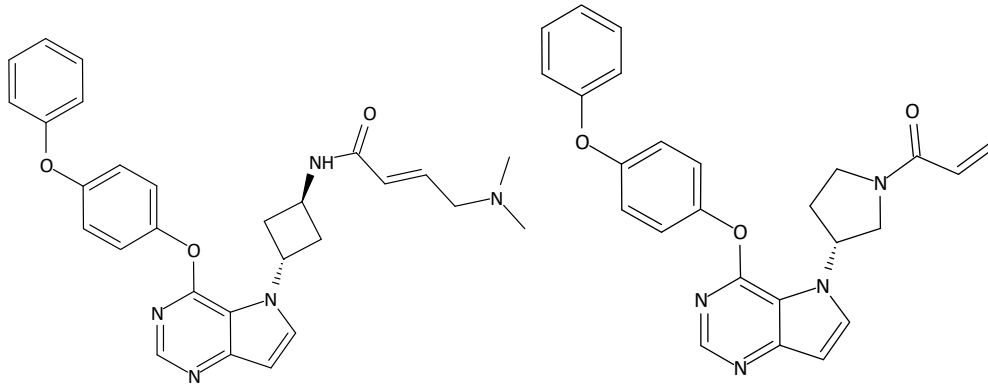
30



31

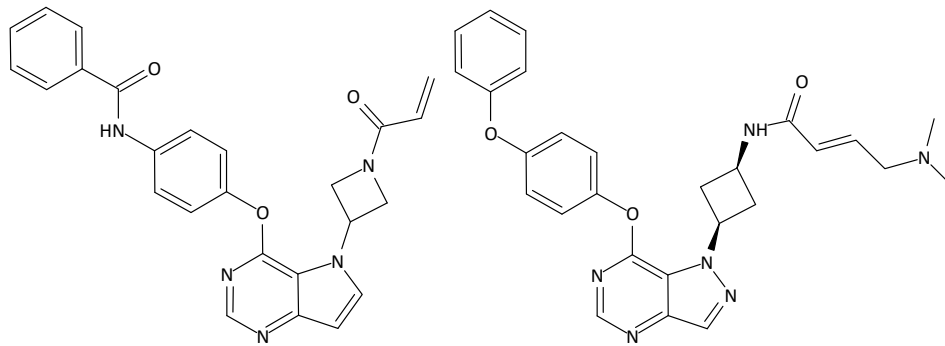


32



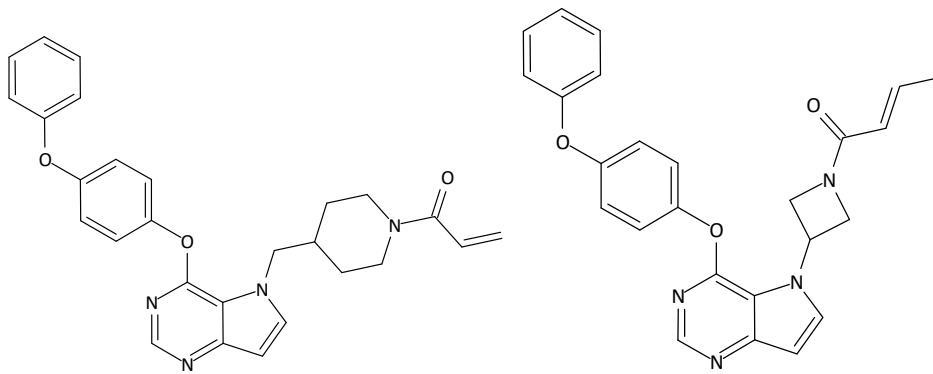
33

34



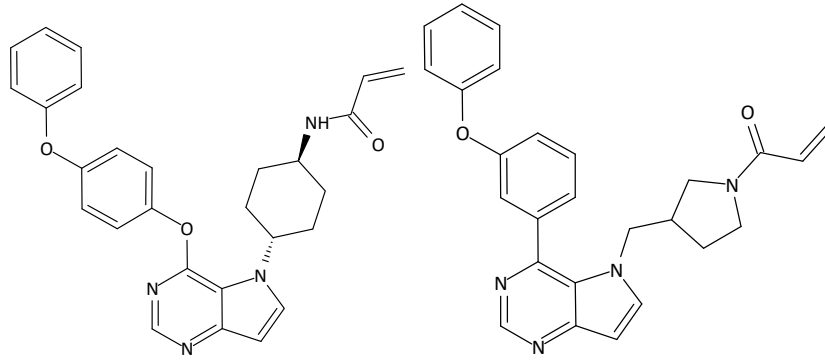
35

36



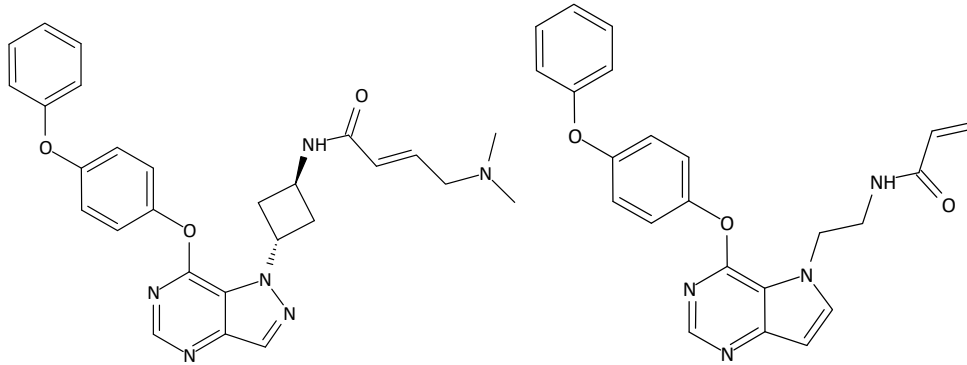
37

38



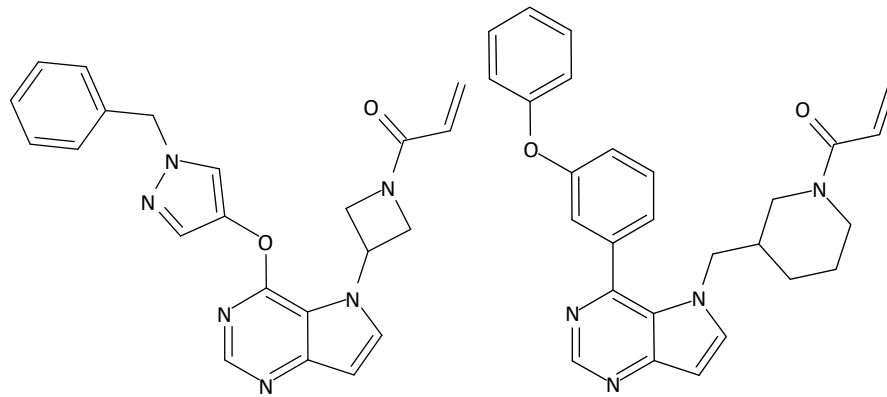
39

40



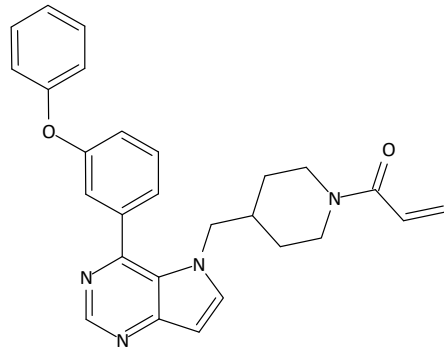
41

42

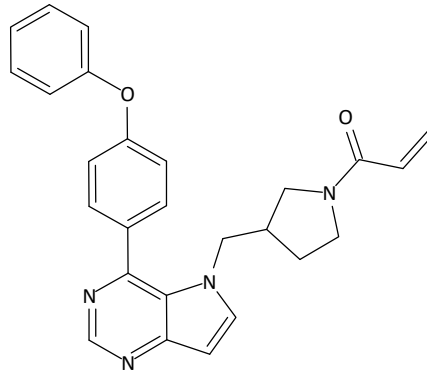


43

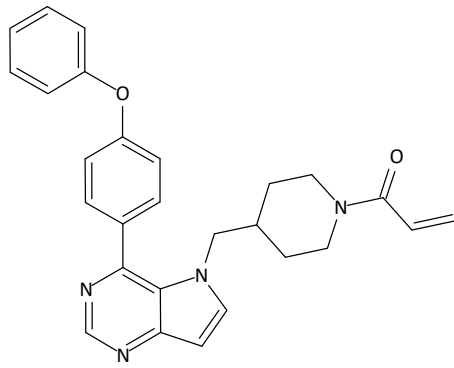
44



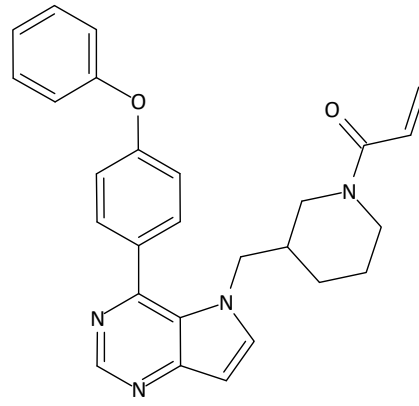
45



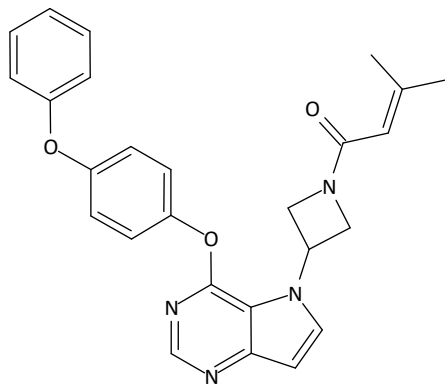
46



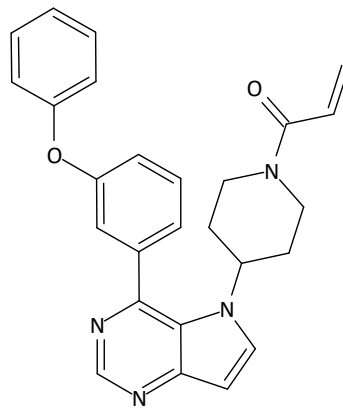
47



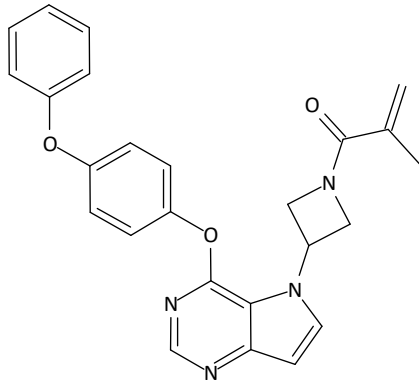
48



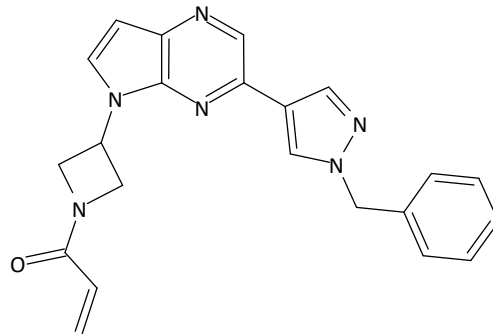
49



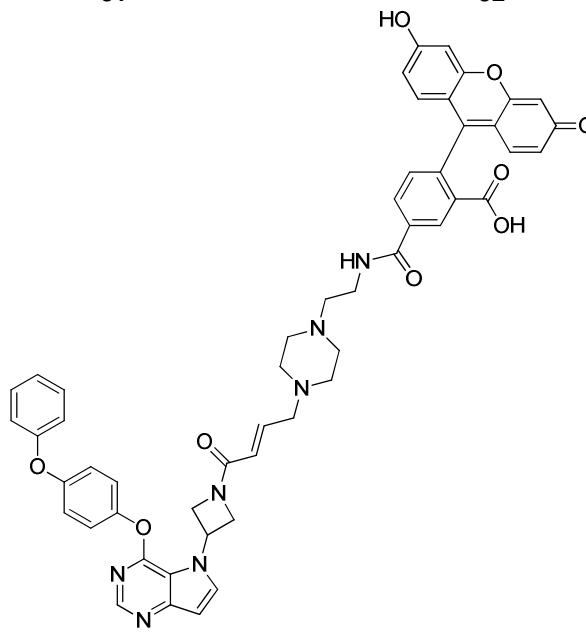
50



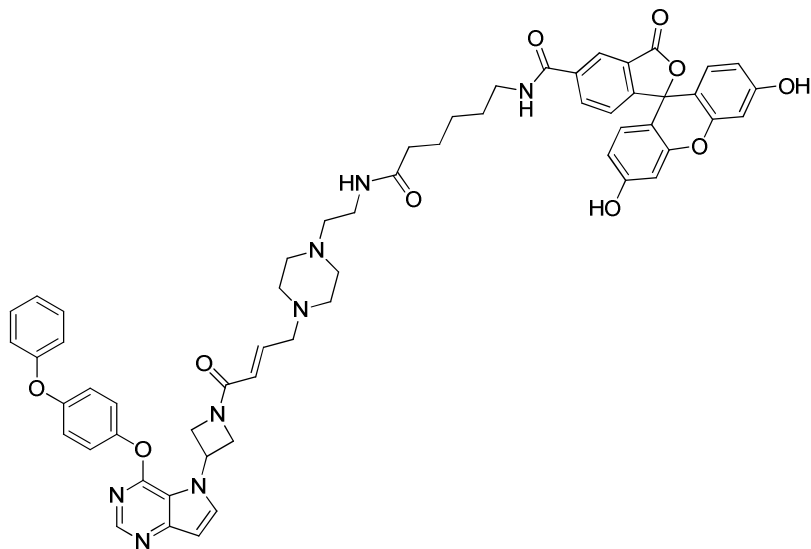
51



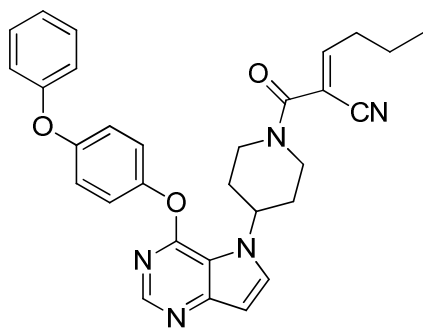
52



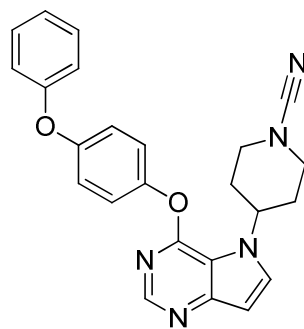
53



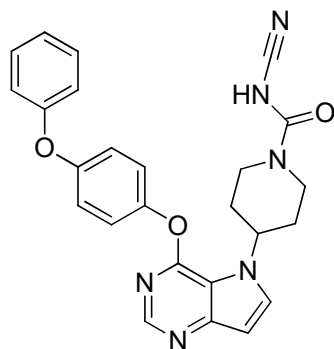
54



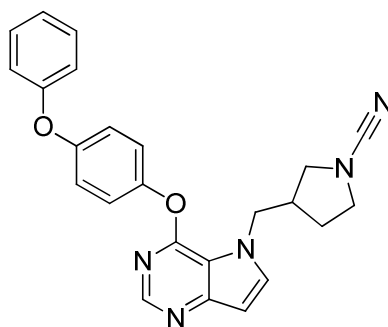
55



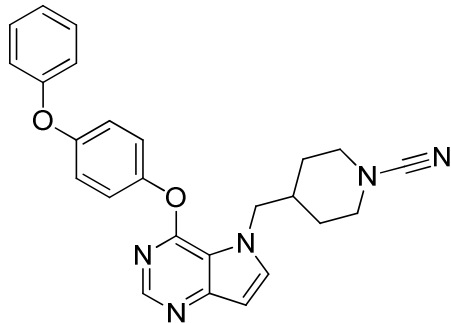
56



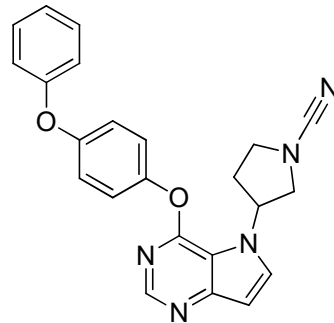
57



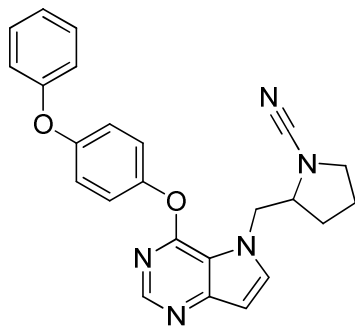
58



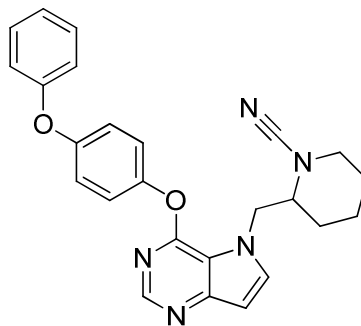
59



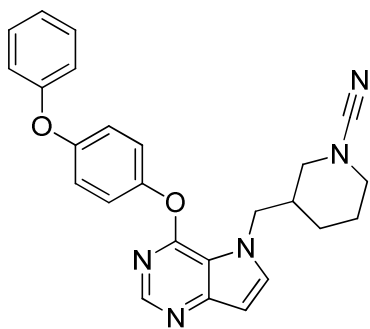
60



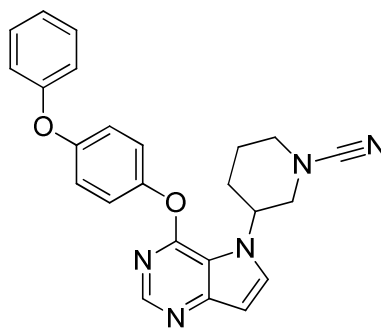
61



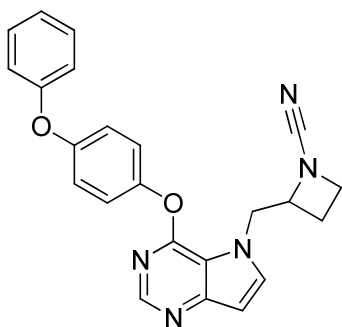
62



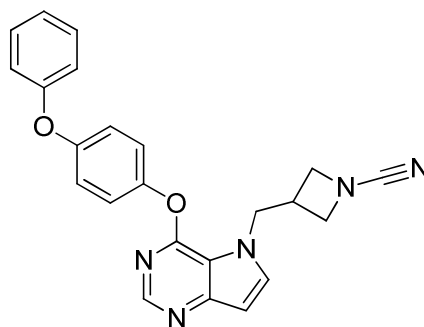
63



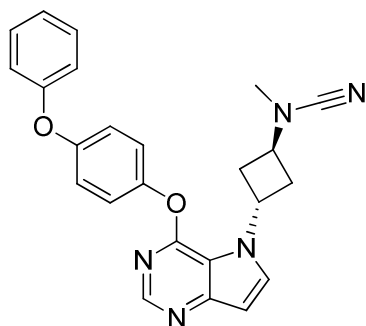
64



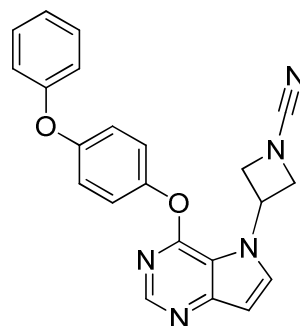
65



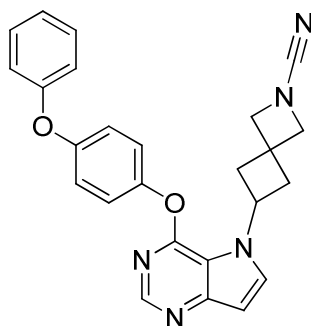
66



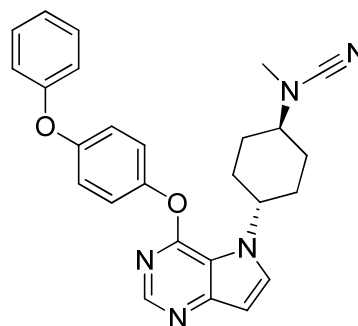
67



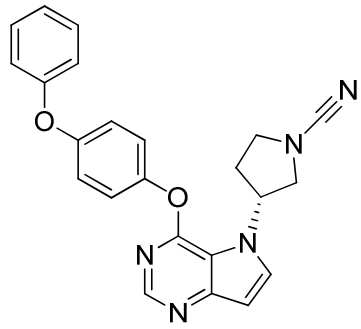
68



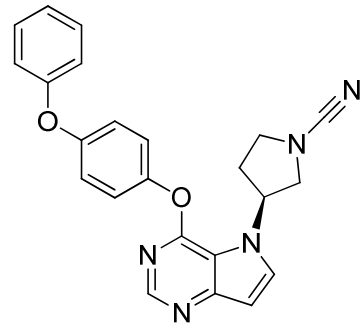
69



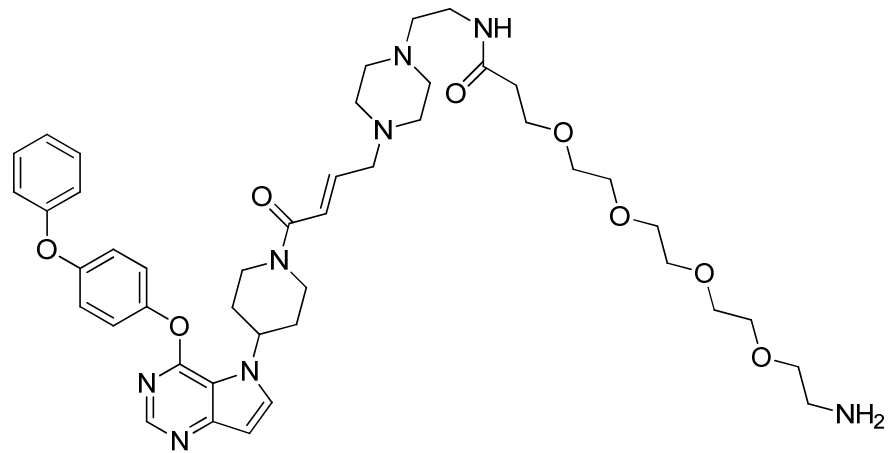
70



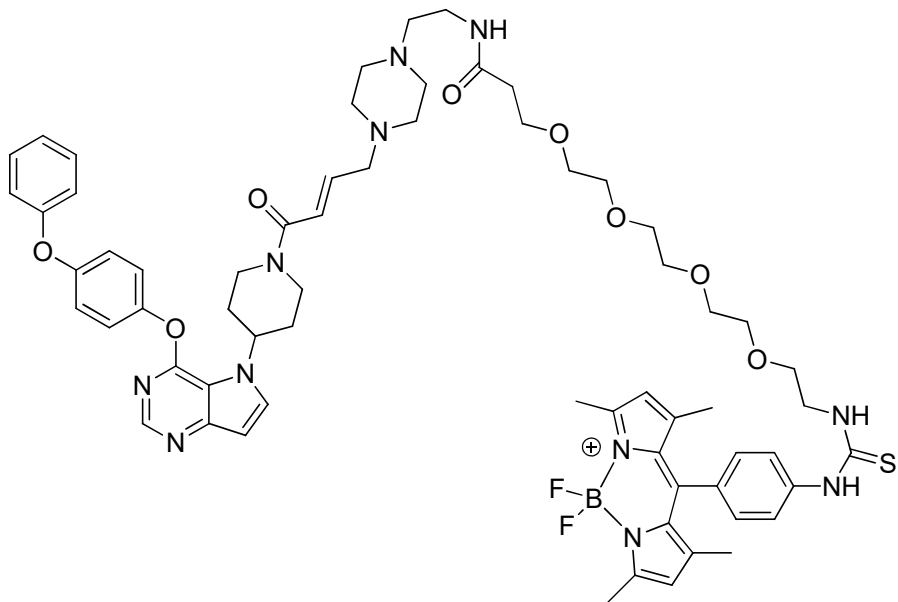
71



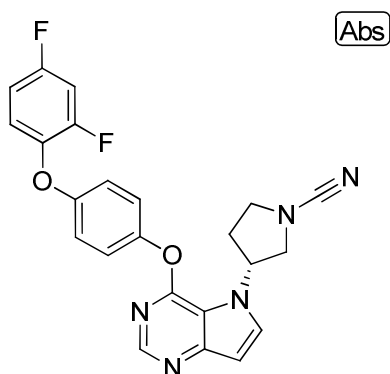
72



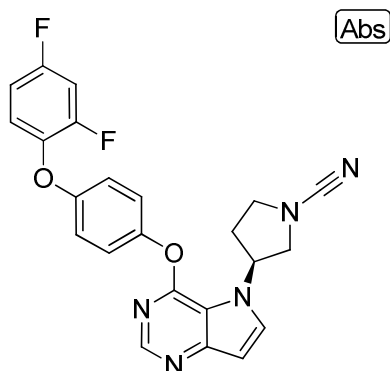
73



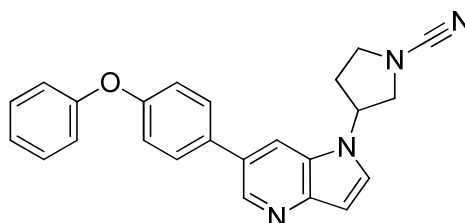
74



75




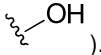
76



77

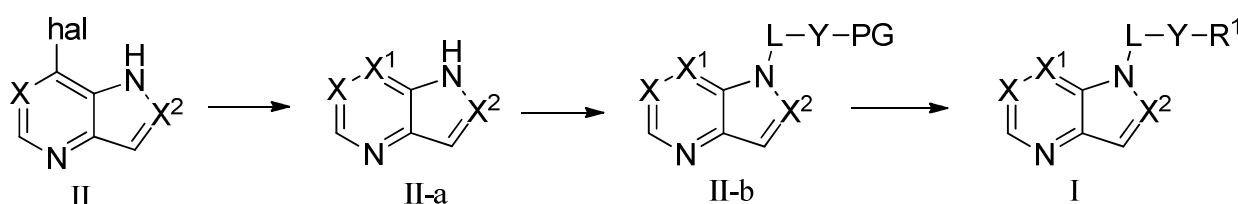
- 5 Según lo definido en general anteriormente, el grupo «L-R¹» es un grupo de cabeza explosiva. Sin querer estar ligado a ninguna teoría en particular, se considera que estos grupos de cabeza explosiva son especialmente adecuados para unirse covalentemente a un resto de cisteína clave en el dominio de unión de determinadas proteína quinasa. El experto en la materia conoce proteína quinasa que tienen un resto cisteína en el dominio de unión e incluyen BTK, o una forma mutada de la misma. Por tanto, en algunas realizaciones, L-R¹ se caracteriza porque el resto L-R¹ es capaz de unirse covalentemente a un resto de cisteína inhibiendo de este modo de forma irreversible a la enzima. En determinadas realizaciones, el resto cisteína está en el dominio quinasa del sitio de unión a ATP. En determinadas realizaciones, el resto cisteína es cisteína-481.

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto seleccionado entre aquellos descritos anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 15 Varias representaciones estructurales pueden mostrar un heteroátomo sin un grupo, radical, carga o contraión unidos. Los expertos en la materia son conscientes de que dichas representaciones pretenden indicar que el heteroátomo está unido al hidrógeno (p. ej.,  se entiende que es ).

- 20 En determinadas realizaciones, los compuestos de la invención se sintetizaron según el esquema A que aparece a continuación. Más adelante, en los ejemplos, se proporcionan ejemplos más específicos de compuestos sintetizados utilizando el esquema A.

Esquema A



4. Usos, formulación y administración

Composiciones farmacéuticamente aceptables

Según otra realización, la invención proporciona una composición que comprende un compuesto de esta invención o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo y un transportador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable. La cantidad de compuesto en las composiciones de esta invención es aquella que resulta eficaz para inhibir de forma medible la actividad BTK, o una forma mutada de la misma, en una muestra biológica o en un paciente. En determinadas realizaciones, la cantidad de compuesto en las composiciones de esta invención es aquella que resulta eficaz para inhibir de forma medible la actividad BTK, o una forma mutada de la misma, en una muestra biológica o en un paciente. En determinadas realizaciones, una composición de esta invención se formula para la administración a un paciente que necesita dicha composición.

El término «paciente» o «sujeto», según se usa en este documento, significa un animal, preferiblemente un mamífero, y más preferiblemente un ser humano.

El término «transportador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable» se refiere a un transportador, adyuvante o vehículo no tóxico que no destruye la actividad farmacológica del compuesto en el que está formulado. Los transportadores, adyuvantes o vehículos farmacéuticamente aceptables que se utilizan en las composiciones de esta invención incluyen, pero sin limitaciones, intercambiadores de iones, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas séricas, como albúmina sérica humana, sustancias tampón como fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato de potasio, mezclas parciales de glicéridos de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, como sulfato de protamina, fosfato disódico hidrogenado, fosfato de potasio hidrogenado, cloruro sódico, sales de cinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, sustancias a base de celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa sódica, poliácridatos, ceras, polímeros de bloque de polietileno-polioxipropileno, polietilenglicol y lanolina.

Un «derivado farmacéuticamente aceptable» significa cualquier sal, éster, sal de un éster u otro derivado no tóxico de un compuesto de esta invención que, tras la administración a un receptor, es capaz de proporcionar, directa o indirectamente, un compuesto de esta invención o un metabolito o resto inhibitoriamente activo del mismo.

Las composiciones de la presente invención se administran por vía oral, parenteral, mediante inhalación con un pulverizador, por vía tópica, rectal, nasal, bucal, vaginal o mediante un reservorio implantado. El término «parenteral» según se usa en este documento incluye inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraarticular, intrasinovial, intraesternal, intratecal, intrahepática, intralesión e intracraneal o técnicas de infusión. Preferiblemente, las composiciones se administran por vía oral, intraperitoneal o intravenosa. Las formas inyectables estériles de las composiciones de esta invención incluyen suspensiones acuosas u oleaginosas. Estas suspensiones se formulan según técnicas conocidas en la materia usando agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados. La preparación estéril inyectable también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o solvente no tóxico aceptable por vía parenteral, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanediol. Entre los vehículos y solventes aceptables que se emplean se encuentran agua, solución de Ringer y solución de cloruro sódico isotónico. Además, convencionalmente se emplean como solvente o medio de suspensión aceites fijados estériles.

Con este objetivo, cualquier aceite fijado insípido incluye mono o diglicéridos sintéticos. Los ácidos grasos, como ácido oleico y sus derivados glicéridos, son útiles para la preparación de inyectables, así como los aceites naturales farmacéuticamente aceptables, como aceite de oliva o aceite de ricino, especialmente en sus versiones polioxietiladas. Estas soluciones o suspensiones oleaginosas también contienen un diluyente o dispersante alcohol de cadena larga, como carboximetilcelulosa o agentes dispersantes similares que normalmente se utilizan en la formulación de formas farmacéuticas farmacéuticamente aceptables incluidas emulsiones y suspensiones. También pueden utilizarse a los fines de formulaciones otros tensioactivos utilizados con frecuencia, como Tweens, Spans y otros agentes emulsionantes o potenciadores de biodisponibilidad que normalmente se utilizan en la fabricación de formas farmacéuticas sólidas, líquidas o de otro tipo farmacéuticamente aceptables.

Las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención se administran por vía oral en cualquier forma farmacéutica aceptable por vía oral. Son ejemplos de formas farmacéuticas orales cápsulas, comprimidos, suspensiones o soluciones acuosas. En el caso de comprimidos para uso oral, entre los vehículos utilizados normalmente se incluyen lactosa y almidón de maíz. También se añaden típicamente agentes lubricantes como estearato de magnesio. Para la administración oral en forma de cápsula, son diluyentes útiles la lactosa y el almidón de maíz seco. Cuando se requieren suspensiones acuosas para uso oral, el principio activo se combina con agentes emulsionantes y de suspensión. Si se desea, también se añaden opcionalmente determinados agentes edulcorantes, aromatizantes o colorantes.

Alternativamente, las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención se administran en forma de supositorios para administración rectal. Estos pueden prepararse mezclando el agente con un excipiente adecuado no irritante que sea sólido a temperatura ambiente pero líquido a temperatura rectal y, por tanto, se funda en el recto para que el fármaco se libere. Entre estos materiales se incluyen manteca de cacao, cera de abeja y polietilenglicoles.

5 Las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención también pueden administrarse por vía tópica, especialmente cuando el objetivo de tratamiento son zonas u órganos fácilmente accesibles mediante aplicación tópica, como enfermedades oculares, cutáneas o del aparato digestivo inferior. Se preparan fácilmente formulaciones tópicas adecuadas para cada una de estas zonas u órganos.

10 La aplicación tópica para el aparato digestivo inferior puede realizarse en una formulación de supositorio rectal (véase anteriormente) o en una formulación de enema adecuada. También se utilizan parches transdérmicos de aplicación tópica.

15 Para aplicaciones tópicas, las composiciones farmacéuticamente aceptables se formulan en una pomada adecuada que contiene el componente activo suspendido o disuelto en uno o más vehículos. Son ejemplos de vehículos para la administración tópica de los compuestos de esta invención, pero sin limitaciones, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina filante, propilenglicol, polioxietileno, compuesto polioxipropileno, cera emulsionante y agua. Alternativamente, las composiciones farmacéuticamente aceptables proporcionadas pueden formularse en una loción o crema adecuada que contenga los componentes activos suspendidos o disueltos en uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. Entre los vehículos adecuados se incluyen, pero sin limitaciones, aceite mineral, monoestearato de sorbitán, polisorbato 60, cera de ésteres cetílicos, alcohol cetearílico, 2-octildodecanol, alcohol bencílico y agua.

20 Las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención se administran opcionalmente mediante aerosol nasal o inhalación. Estas composiciones se preparan según técnicas de formulación farmacéutica bien conocidas en la técnica y se preparan como soluciones en solución salina, empleando alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, promotores de absorción para aumentar la biodisponibilidad, fluorocarbonos y/u otros agentes solubilizantes o dispersantes convencionales.

25 Más preferiblemente, las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención se formulan para administración oral. Estas formulaciones pueden administrarse con o sin alimentos. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención se administran sin alimentos. En otras realizaciones, las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención se administran con alimentos.

30 La cantidad de compuestos de la presente invención que se combina opcionalmente con los materiales vehículos para producir una composición en una forma farmacéutica única variará dependiendo del huésped tratado y del modo particular de administración. Preferiblemente, las composiciones proporcionadas deben formularse de modo que pueda administrarse a un paciente que recibe estas composiciones una dosis de entre 0,01-100 mg/kg de peso corporal/día del compuesto.

35 También debe entenderse que una dosificación y pauta de tratamiento específicas para cualquier paciente en particular dependerá de diversos factores, como la actividad del compuesto específico empleado, la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo, la dieta, el tiempo de administración, la tasa de excreción, la combinación de fármacos y el criterio del médico responsable, así como la gravedad de la enfermedad en concreto que se esté tratando. La cantidad de un compuesto de la presente invención en la composición también dependerá del compuesto en particular en la composición.

40 **Usos de compuestos y composiciones farmacéuticamente aceptables**

En determinadas realizaciones, la invención describe un método para inhibir BTK o una forma mutada de la misma, en un paciente o en una muestra biológica que comprende la etapa de administrar a dicho paciente o poner en contacto dicha muestra biológica con un compuesto según la invención.

45 En determinadas realizaciones, la invención va dirigida al uso de compuestos de la invención y/o sales fisiológicamente aceptables de los mismos, para la modulación o inhibición de una enzima BTK. El término «modulación» indica cualquier cambio en la traducción de señales mediada por BTK, lo que se basa en la acción de los compuestos de la invención específicos capaces de interaccionar con la BTK diana de manera que se haga posible el reconocimiento, unión y activación. Los compuestos se caracterizan por una alta afinidad a BTK, que mide una unión fiable de BTK. En determinadas realizaciones, las sustancias son altamente selectivas para BTK sobre la mayoría de las demás quinasas para garantizar un reconocimiento exclusivo y directo y exclusivo con BTK como única diana. En el contexto de la presente invención, el término «reconocimiento», sin estar limitado a ello, se refiere a cualquier tipo de interacción entre los compuestos específicos y la diana, especialmente asociación o unión covalente o no covalente, como por ejemplo un enlace covalente, interacciones hidrófobas/hidrófilas, fuerzas de van der Waals, pares de iones, enlaces

de hidrógeno, interacciones ligando-receptor (enzima-inhibidor) y similares. Dicha asociación también puede abarcar la presencia de otras moléculas como péptidos, proteínas o secuencias nucleotídicas. La presente interacción proteína/ligando (enzima-inhibidor) se caracteriza por una alta afinidad, alta selectividad y una reactividad mínima o incluso nula con otras moléculas diana para excluir efectos nocivos y perjudiciales en los sujetos tratados.

5 En determinadas realizaciones, la presente invención describe un método para la inhibición de una enzima BTK, con al menos un compuesto de fórmula (I) según la invención y/o sales fisiológicamente aceptables del mismo, en condiciones tales que dicha enzima BTK se inhibe. En determinadas realizaciones, el sistema es un sistema celular. En otras realizaciones, el sistema es una traducción *in vitro* que se basa en la síntesis de proteínas sin células vivas. El sistema celular se define como cualquier sujeto siempre que el sujeto comprenda células. Por tanto, el sistema
10 celular puede seleccionarse entre el grupo de células individuales, cultivos celulares, tejidos, órganos y animales. En determinadas realizaciones, el método para modular una enzima BTK se realiza *in vitro*. Las explicaciones previas de la presente memoria descriptiva con respecto a los compuestos de fórmula (I), incluyendo cualquier realización de los mismos, es válida y aplicable sin restricciones a los compuestos según la fórmula (I) y a sus sales cuando se usan en el método para la inhibición de BTK. La explicaciones previas de la presente memoria descriptiva con respecto a los
15 compuestos de fórmula (I), incluyendo cualquier realización de los mismos, es válida y aplicable sin restricciones a los compuestos según la fórmula (I) y a sus sales cuando se usan en el método para la inhibición de BTK.

Los pacientes con mutaciones en BTK presentan un bloqueo profundo del desarrollo de las células B, lo que da lugar a la ausencia prácticamente completa de linfocitos B maduros y de células plasmáticas, a una enorme reducción en los niveles de Ig y a una inhibición profunda de la respuesta humoral a los antígenos de recuerdo (revisado en Vihinen
20 y cols., *Frontiers in Bioscience* 5: d917-928). Ratones deficientes en BTK también presentan una reducción del número de linfocitos B periféricos y una gran disminución de los niveles séricos de IgM e IgG3. La delección de BTK en ratones tiene un efecto profundo sobre la proliferación de células B inducido por anti-IgM, e inhibe las respuestas inmunitarias a antígenos de tipo II independientes del timo (Ellmeier y cols., *J Exp Med* 192: 1611-1623 [2000]). BTK también tiene un papel crucial en la activación de los mastocitos a través del receptor de IgE de alta afinidad (Fc épsilon RI). Los
25 mastocitos murinos deficientes en BTK presentan una reducción de la desgranulación y una disminución de la producción de citoquinas proinflamatorias tras el entrecruzamiento del receptor Fc épsilon RI (Kawakami y cols., *Journal of Leukocyte Biology* 65: 286-290).

Se proporcionan compuestos inhibidores de BTK y, por tanto, son útiles para el tratamiento de uno o más trastornos asociados con la actividad de BTK. Por tanto, en algunas realizaciones, la presente invención describe un método
30 para el tratamiento de un trastorno mediado por BTK que comprende la etapa de administrar a un paciente que lo necesita un compuesto de la presente invención, o una composición farmacéuticamente aceptable del mismo.

Según se usa en este documento, el término trastornos o afecciones «mediados por BTK» significa cualquier enfermedad u otra afección perjudicial en la que se sabe está implicada BTK, o una forma mutada de la misma. Por consiguiente, otra realización de la presente invención se refiere al tratamiento o reducción de la gravedad de una o
35 más enfermedades en la que se sabe está implicada BTK, o una forma mutada de la misma. Específicamente, en la presente invención se describe un método de tratamiento o reducción de la gravedad de una enfermedad o afección seleccionada entre un trastorno proliferativo o un trastorno autoinmune, donde dicho método comprende administrar a un paciente que lo necesite un compuesto o composición según la presente invención.

En algunas realizaciones, en la presente invención se describe un método para tratar o reducir la gravedad de una o
40 más enfermedades y afecciones asociadas con BTK. En algunas realizaciones, la enfermedad o afección es una enfermedad autoinmune, por ejemplo, enfermedad inflamatoria intestinal, artritis, lupus eritematoso sistémico (LES o lupus), nefritis lúpica, vasculitis, púrpura trombocitopénica idiopática (PTI), artritis reumatoide, artritis psoriásica, osteoartritis, enfermedad de Still, artritis juvenil, diabetes, miastenia gravis, tiroiditis de Hashimoto, tiroiditis de Ord, enfermedad de Graves, tiroiditis autoinmune, síndrome de Sjögren, esclerosis múltiple, esclerosis sistémica,
45 neuroborreliosis de Lyme, síndrome de Guillain-Barre, encefalomiелitis diseminada aguda, enfermedad de Addison, síndrome opsoclono-mioclono, espondilitis anquilosante, síndrome de anticuerpos antifosfolípido, anemia aplásica, hepatitis autoinmune, gastritis autoinmune, anemia perniciosa, enfermedad celíaca, síndrome de Goodpasture, púrpura trombocitopénica idiopática, neuritis óptica, escleroderma, cirrosis biliar primaria, síndrome de Reiter, arteritis de Takayasu, arteritis temporal, anemia hemolítica autoinmune por anticuerpos calientes, granulomatosis de Wegener,
50 psoriasis, alopecia universal, enfermedad de Behcet, fatiga crónica, disautonomía, glomerulonefritis membranosa, endometriosis, cistitis intersticial, pénfigo vulgar, pénfigoide ampolloso, neuromiotonía, escleroderma o vulvodinia. En determinadas realizaciones, la enfermedad o afección es lupus eritematoso sistémico (LES o lupus) o nefritis lúpica.

En algunas realizaciones, la enfermedad o afección es una enfermedad hiperproliferativa o enfermedades mediadas por el sistema inmunológico, incluidos el rechazo de órganos o tejidos trasplantados y el síndrome de
55 inmunodeficiencia adquirida (SIDA, también conocido con VIH).

En determinadas realizaciones, en la presente invención se describe un método para tratar o reducir la gravedad de una o más enfermedades y afecciones asociadas con BTK, donde la enfermedad o afección se selecciona entre

afecciones o enfermedades heteroinmunitarias, que incluyen, pero sin limitaciones, enfermedad de injerto contra huésped, trasplante, transfusión, anafilaxia, alergias (p. ej., alergias a pólenes de plantas, látex, fármacos, alimentos, venenos de insectos, pelo de animales, caspa de animales, ácaros del polvo o cucaracha), hipersensibilidad de tipo I, conjuntivitis alérgica, rinitis alérgica y dermatitis atópica.

5 En algunas realizaciones, en la presente invención se describe un método para tratar o reducir la gravedad de una o más enfermedades y afecciones asociadas con BTK, donde la enfermedad o afección se selecciona entre una enfermedad inflamatoria, por ejemplo, asma, apendicitis, dermatitis atópica, asma, alergia, blefaritis, broquiolitis, bonquitis, bursitis, cervicitis, colangitis, colecistitis, rechazo de injerto crónico, colitis, conjuntivitis, enfermedad de Crohn, cistitis, dacriadenitis, dermatitis, dermatomiositis, encefalitis, endocarditis, endometritis, enteritis, enterocolitis, epicondilitis, epididimitis, fascitis, fibrositis, gastritis, gastroenteritis, púrpura de Henoch-Schonlein, hepatitis, hidradenitis supurativa, nefropatía por inmunoglobulina A, enfermedad pulmonar intersticial, laringitis, mastitis, meningitis, mielitis miocarditis, miositis, nefritis, ovaritis, orquitis, osteítis, otitis, pancreatitis, parotitis, pericarditis, peritonitis, faringitis, pleuritis, flebitis, neumonitis, neumonía, polimiositis, proctitis, prostatitis, pielonefritis, rinitis, salpingitis, sinusitis, estomatitis, sinovitis, tendonitis, tonsilitis, colitis ulcerosa, uveítis, vaginitis, vasculitis o vulvitis.

15 En algunas realizaciones, en la presente invención se describe un método para tratar o reducir la gravedad de una o más enfermedades y afecciones asociadas con BTK, donde la enfermedad o afección se selecciona entre un cáncer. En una realización, el cáncer es un trastorno de proliferación de linfocitos B, por ejemplo, linfoma difuso de células B grandes, linfoma folicular, linfoma linfocítico crónico, leucemia linfocítica crónica, leucemia linfocítica aguda, leucemia prolinfocítica de células B, linfoma linfoplasmático/macroglobulinemia de Waldenstrom, linfoma de la zona marginal esplénica, mieloma múltiple (también conocido como mieloma de células plasmáticas), linfoma no Hodgkin, linfoma de Hodgkin, plasmocitoma, linfoma de células B de la zona marginal extraganglionar, linfoma de células B de la zona marginal ganglionar, linfoma de células del manto, linfoma de células B grandes mediastínico (tímico), linfoma de células B grandes intravascular, linfoma primario de cavidades, linfoma/leucemia de Burkitt o granulomatosis linfomatoide. En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de mama, cáncer de próstata, o cáncer de mastocitos (p. ej., mastocitoma, leucemia de mastocitos, sarcoma de mastocitos, mastocitosis sistémico). En una realización, el cáncer es cáncer de hueso. En otra realización, el cáncer es de otro origen primario y metastatiza en hueso. En determinadas realizaciones, el cáncer es cáncer colorrectal o cáncer pancreático.

25 En algunas realizaciones, en la presente invención se describe un método para tratar o reducir la gravedad de una o más enfermedades o afecciones asociadas con BTK incluidas enfermedades ósea y articulares incluyendo, sin limitaciones, artritis reumatoide, espondiloartropatías seronegativas (incluidas espondilitis anquilosante, artritis psoriásica y enfermedad de Reiter), enfermedad de Behcet, síndrome de Sjogren, esclerosis sistémica, osteoporosis, cáncer óseo y metástasis óseas.

30 En algunas realizaciones, en la presente invención se describe un método para tratar o reducir la gravedad de una o más enfermedades y afecciones asociadas con BTK, donde la enfermedad o afección se selecciona entre un trastorno tromboembólico o trastorno cardiovascular, por ejemplo, infarto de miocardio, angina de pecho, reoclusión tras angioplastia, reestenosis tras angioplastia, reoclusión tras derivación aortocoronaria, reestenosis tras derivación aortocoronaria, ictus, isquemia transitoria, trastorno oclusivo arterial periférico, embolia pulmonar o trombosis venosa profunda. En determinadas realizaciones, la presente invención proporciona un fármaco antitrombótico debido a que BTK está también implicada en la activación de las plaquetas.

35 En algunas realizaciones, en la presente invención se describe un método para tratar o reducir la gravedad de una o más enfermedades y afecciones asociadas con BTK, que incluyen acontecimientos inflamatorios infecciosos y no infecciosos, así como otras enfermedad autoinmunes e inflamatorias. Estas enfermedades, trastornos y síndromes autoinmunes e inflamatorios incluyen enfermedad pélvica inflamatoria, uretritis, quemaduras solares de la piel, sinusitis, neumonitis, encefalitis, meningitis, miocarditis, nefritis, osteomielitis, miositis, hepatitis, gastritis, enteritis, dermatitis, gingivitis, apendicitis, pancreatitis, colecistitis, agammaglobulinemia, soriasis, alergia, enfermedad de Crohn, síndrome del intestino irritable, colitis ulcerosa, enfermedad de Sjogren, rechazo de injerto tisular, rechazo hiperagudo de órganos trasplantados, asma, rinitis alérgica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedad poliglandular autoinmune (también conocida como síndrome poliglandular autoinmune), alopecia autoinmune, anemia perniciosa, glomerulonefritis, dermatomiositis, esclerosis múltiple, escleroderma, vasculitis, estados hemolítico y trombocitopénico autoinmune, síndrome de Goospasture, ateroesclerosis, enfermedad de Addison, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, diabetes, choque septicémico, lupus eritematoso sistémico (LES), artritis reumatoide, artritis psoriásica, artritis juvenil, artrosis, púrpura trombocitopénica idiopática crónica, macroglobulinemia de Waldenstrom, miastenia gravis, tiroiditis de Hashimoto, dermatitis atópica, enfermedad articular degenerativa, vitiligo, hipopituitarismo autoinmune, síndrome de Guillain-Barre, enfermedad de Behcet, escleroderma, micosis fungoides, respuestas inflamatorias agudas (como síndrome de estrés respiratorio agudo y lesión por isquemia/reperfusión) y enfermedad de Graves. En determinadas realizaciones, la diabetes es diabetes de tipo I.

5 En algunas realizaciones, en la presente invención se describe un método para tratar o reducir la gravedad de una o más enfermedades y afecciones asociadas con BTK, seleccionadas entre artritis reumatoide, esclerosis múltiple, leucemia linfocítica crónica de células B, leucemia linfocítica aguda, tricoleucemia, linfoma no Hodgkin, linfoma de Hodgkin, mieloma múltiple, cáncer óseo, metástasis ósea, osteoporosis, diabetes (p. ej., diabetes de tipo I), síndrome del intestino irritable, enfermedad de Crohn, lupus y trasplante renal.

10 Es otro objeto de la invención describir un método para tratar enfermedades causadas, mediadas y/o propagadas por la actividad BTK, donde al menos un compuesto de fórmula (I) según la invención y/o sales fisiológicamente aceptables del mismo se administran a un mamífero que necesita de dicho tratamiento. En determinadas realizaciones, la invención describe un método para tratar el lupus, donde al menos un compuesto de fórmula (I) según la invención y/o sales fisiológicamente aceptables del mismo se administran a un mamífero que necesita de dicho tratamiento. En determinadas realizaciones, el compuesto se administra en una cantidad eficaz como se describe anteriormente. En determinadas realizaciones, el tratamiento es una administración oral.

15 El método descrito de la invención puede realizarse *in vitro* o *in vivo*. La susceptibilidad de una célula en particular al tratamiento con los compuestos según la invención puede determinarse especialmente mediante pruebas *in vitro*, ya sea en el curso de una investigación o en la aplicación clínica. Normalmente, se combina un cultivo de la célula con un compuesto según la invención a diversas concentraciones durante un periodo de tiempo que es suficiente como para permitir que los principios activos inhiban la actividad BTK, generalmente entre aproximadamente una hora y una semana. El tratamiento *in vitro* se puede realizar usando células en cultivo procedentes de una muestra de biopsia o de una línea celular.

20 El huésped o paciente puede pertenecer a cualquier especie de mamífero, por ejemplo, una especie de primate, especialmente humanos; roedores, como ratones, ratas y hámsteres; conejos; caballos, vacas, perros, gatos, etc. Los modelos de animales son interesantes para las investigaciones experimentales, proporcionando un modelo para el tratamiento de una enfermedad humana.

25 Para la identificación de una vía de transducción de señales y para la detección de interacciones entre diversas vías de transducción de señales, varios científicos han desarrollado modelos o sistemas de modelos idóneos, por ejemplo modelos de cultivo celular y modelos de animales transgénicos. Para la determinación de ciertas etapas de la cascada de transducción de señales pueden utilizarse compuestos que interaccionan para modular la señal. Los compuestos según la invención también pueden ser útiles como reactivos para el análisis de vías de transducción de señales dependientes de BTK en modelos animales y/o de cultivo celular, o en las enfermedades mencionadas en esta solicitud.

30 Asimismo, las consecuentes explicaciones de la presente memoria descriptiva referentes al uso de los compuestos de fórmula (I) y sus derivados para la producción de un medicamento para el control y/o el tratamiento profiláctico o terapéutico se consideran válidas y aplicables sin restricciones al uso del compuesto para la inhibición de la actividad BTK si es conveniente.

35 La invención también se refiere al uso de los compuestos según la fórmula (I) y/o las sales fisiológicamente aceptables de los mismos para el control y/o tratamiento profiláctico o terapéutico de enfermedades que están causadas, mediadas y/o se propagan por la actividad BTK. Adicionalmente, la invención se refiere al uso de los compuestos según la fórmula (I) y/o las sales fisiológicamente aceptables de los mismos para la producción de un medicamento para el control y/o tratamiento profiláctico o terapéutico de enfermedades que están causadas, mediadas y/o se propagan por la actividad BTK. En determinadas realizaciones, la invención proporciona el uso de un compuesto según la fórmula I o las sales fisiológicamente aceptables de los mismos, para la producción de un medicamento para el tratamiento profiláctico o terapéutico de un trastorno mediado por BTK.

45 Pueden además emplearse compuestos de fórmula (I) y/o una sal fisiológicamente aceptable de los mismos como compuestos intermedios para la preparación de principios activos de medicamentos adicionales. El medicamento se prepara preferiblemente de forma no química, por ejemplo, combinando el principio activo con al menos un vehículo o excipiente sólido, fluido y/o semifluido y, opcionalmente, junto con uno o más principios activos adicionales en una forma farmacéutica apropiada.

50 Otros objetos de la presente invención son compuestos de fórmula (I) según la invención y/o las sales fisiológicamente aceptables de los mismos para su uso en el control y/o tratamiento profiláctico o terapéutico de enfermedades causadas, mediadas y/o propagadas por la actividad BTK. Otro objeto preferido de la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) según la invención y/o las sales fisiológicamente aceptables de los mismos para su uso en el control y/o tratamiento profiláctico o terapéutico del lupus. Las explicaciones previas de la presente memoria descriptiva con respecto a los compuestos de fórmula (I), incluyendo cualquier realización preferida de los mismos, son válidas y aplicables sin restricciones a los compuestos según la fórmula (I) y a sus sales para su uso en el control y/o tratamiento profiláctico o terapéutico del lupus.

55

Los compuestos de fórmula (I) según la invención se pueden administrar antes o después de la aparición de una enfermedad, actuando una o varias veces como terapia. Los compuestos y medicamentos mencionados anteriormente de la invención se usan especialmente para el tratamiento terapéutico. Un efecto terapéuticamente relevante alivia en cierto grado uno o más síntomas de un trastorno, o recupera la normalidad parcial o completamente de uno o más parámetros fisiológicos o bioquímicos asociados o causantes de la enfermedad o patología. El control se considera una clase de tratamiento siempre que los compuestos se administren en distintos intervalos, por ejemplo, para reforzar la respuesta y erradicar completamente los patógenos y/o síntomas de la enfermedad. Se puede aplicar el compuesto idéntico o compuestos diferentes. Los métodos de la invención también se pueden usar para reducir la probabilidad de desarrollar un trastorno o incluso prevenir el inicio de enfermedades asociadas con la actividad BTK por anticipado o para tratar los síntomas iniciales y continuos.

En el significado de la invención, el tratamiento profiláctico es aconsejable si el sujeto tiene alguna condición previa para las afecciones fisiológicas o patológicas mencionadas anteriormente, como una predisposición familiar, un defecto genético o una enfermedad previamente contraída.

La invención además se refiere a un medicamento que comprende al menos un compuesto según la invención, y/o derivados, sales, solvatos y estereoisómeros del mismo farmacéuticamente útiles, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones. En determinadas realizaciones, la invención se refiere a un medicamento que comprende al menos un compuesto según la invención y/o las sales fisiológicamente aceptables del mismo.

Un «medicamento» en el significado de la invención es cualquier principio en el campo de la medicina, que comprende uno o más compuestos de fórmula (I) o preparaciones de los mismos (p. ej., una composición farmacéutica o formulación farmacéutica) que se pueden usar en la profilaxis, terapia, seguimiento o tratamiento posoperatorio de pacientes que sufren enfermedades, las cuales están asociadas con la actividad BTK, de tal forma que se pueda establecer, al menos temporalmente, una modificación patogénica de su afección general o de la afección de regiones en particular.

En diversas realizaciones, el principio activo puede administrarse solo o en combinación con otros tratamientos. Se puede lograr un efecto sinérgico mediante el uso de más de un compuesto en la composición farmacéutica, es decir, el compuesto de fórmula (I) se combina con al menos otro fármaco como principio activo, que es otro compuesto de fórmula (I) o un compuesto con un esqueleto estructural diferente. Los principios activos se pueden usar simultánea o secuencialmente.

En este documento se describen métodos de tratamiento en los que al menos se administra una entidad química proporcionada en este documento en combinación con un antiinflamatorio. Entre los antiinflamatorios se incluyen, pero sin limitaciones, AINES, inhibidores de la enzima ciclooxigenasa específicos y no específicos de COX-2, compuestos de oro, corticoesteroides, metotrexato, antagonistas del factor de necrosis tumoral (TNF), inmunodepresores y metotrexato.

Entre los ejemplos de AINES se incluyen, pero sin limitaciones, ibuprofeno, flurbiprofeno, naproxeno y naproxeno sódico, diclofenaco, combinaciones de diclofenaco sódico y misoprostol, sulindaco, oxaprozina, diflunisal, piroxicam, indometacina, etodolaco, fenoprofeno cálcico, ketoprofeno, nabumetona sódica, sulfasalazina, tolmetina sódica e hidroxiclороquina. Los ejemplos de AINES también incluyen inhibidores específicos de COX-2 como celecoxib, valdecoxib, lumiracoxib y/o etoricoxib.

En algunas realizaciones, el fármaco antiinflamatorio es un salicilato. Entre los salicilatos se incluyen, pero sin limitaciones, ácido acetilsalicílico o aspirina, salicilato sódico y salicilatos de colina y magnesio.

El antiinflamatorio también puede ser un corticoesteroide. Por ejemplo, el corticoesteroide puede ser cortisona, dexametasona, metilprednisolona, prednisolona, fosfato sódico de prednisolona o prednisona.

En realizaciones adicionales el antiinflamatorio es un compuesto de oro como triomalato sódico de oro o auranofina.

La invención también incluye realizaciones en las que el antiinflamatorio es un inhibidor metabólico como un inhibidor de la dihidrofolato reductasa, como metotrexato, o un inhibidor de la dihidroorotato deshidrogenasa, como leflunomida.

Otras realizaciones de la invención se relacionan con combinaciones en las que al menos un compuesto antiinflamatorio es un anticuerpo monoclonal (como eculizumab o pexelizumab), un agonista de TNF, como entanercept, o infliximab, que es un anticuerpo monoclonal anti-TNF alfa.

Aún otras realizaciones de la invención se refieren a combinaciones en las que al menos un principio activo es un compuesto inmunodepresor como un compuesto inmunodepresor elegido entre metotrexato, leflunomida, ciclosporina, tacrolímús, azatioprina y micofenolato de mofetilo.

Los linfocitos B o precursores de linfocitos B que expresan BTK se han implicado en la patología de las neoplasias malignas de linfocitos B, incluidos, pero sin limitaciones, linfoma de células B, linfoma (incluidos los linfomas de Hodgkin y no Hodgkin), tricolinfoma, mieloma múltiple, leucemia mielógena crónica y aguda y leucemia linfocítica crónica y aguda.

- 5 Se ha demostrado que BTK es un inhibidor del complejo de señalización inductor de muerte (DISC, por sus siglas en inglés) Fas/APO-1 (CD-95) en células linfoides de estirpe B. El destino de las células de leucemia/linfoma puede residir en el equilibrio entre los efectos proapoptóticos opuestos de las caspasas activadas por DISC y un mecanismo regulador antiapoptótico en un punto anterior que implica a BTK y/o a sus sustratos (Vassilev y cols., J. Biol. Chem. 1998, 274, 1646-1656).
- 10 También se ha descubierto que los inhibidores de BTK son útiles como agentes quimiosensibilizadores y, por tanto, son útiles en combinación con otros fármacos quimioterapéuticos, es particular, fármacos que induce apoptosis. Entre los ejemplos de otros fármacos quimioterapéuticos que pueden usarse en combinación con los inhibidores quimiosensibilizadores de BTK se incluyen inhibidores de la topoisomerasa I (camptotecina o topotecán), inhibidores de la topoisomerasa II (p. ej., daunomicina y etopósido), agentes alquilantes (p. ej., ciclofosfamida, melfalán y BCNU), fármacos dirigidos a tubulina (p. ej., taxol y vinblastina) y agentes biológicos (p. ej., anticuerpos como anticuerpos anti-CD20, IDEC 8, inmunotoxinas y citoquinas).

En otro aspecto, la invención proporciona un kit compuesto por envases independientes de una cantidad eficaz de un compuesto según la invención y/o sus sales, derivados, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, y opcionalmente, una cantidad eficaz de un principio activo adicional.

20 El kit comprende contenedores adecuados, como cajas, botellas individuales, bolsas o ampollas. El kit puede comprender, por ejemplo, ampollas independientes, cada una con una cantidad eficaz de un compuesto según la invención y/o sales, derivados, solvatos y estereoisómeros de los mismos farmacéuticamente aceptables, incluidas sus mezclas en todas las proporciones y una cantidad eficaz de un principio activo adicional en forma disuelta o liofilizada.

25 Según se usa en este documento, los términos «tratamiento», «tratar» y «tratando» se refieren a revertir, aliviar, retrasar su aparición o inhibir el progreso de una enfermedad o trastorno, o uno o más síntomas del mismo, como se describe en este documento. En algunas realizaciones, el tratamiento se administra tras el desarrollo de uno o más síntomas. En otras realizaciones, el tratamiento se administra en ausencia de síntomas. Por ejemplo, el tratamiento se administra a un individuo susceptible antes de la aparición de los síntomas (p. ej., a tenor de antecedentes de

30 síntomas y/o a tenor de factores genéticos u otros factores de susceptibilidad). El tratamiento también se continúa tras la resolución de los síntomas, por ejemplo para prevenir o retrasar su reaparición.

Los compuestos y composiciones, según el método descrito de la presente invención, se administran usando cualquier cantidad y vía de administración eficaz para tratar o reducir la gravedad de un trastorno proporcionado anteriormente. La cantidad exacta necesaria variará de un sujeto a otro, dependiendo de la especie, edad y estado general del sujeto,

35 la gravedad de la infección, el fármaco en particular utilizado, su vía de administración y similares. Los compuestos de la invención se formulan preferiblemente en forma de unidades de administración para una fácil administración y uniformidad de dosis. La expresión «forma de unidad de dosis» según se usa en este documento se refiere a una unidad físicamente discreta de un fármaco apropiado para el paciente que se va a tratar. No obstante, se entenderá que el médico responsable del tratamiento decidirá sobre el uso diario total de los compuestos y composiciones de la

40 presente invención dentro del alcance del buen criterio médico. El nivel de dosis eficaz específico para cualquier paciente u organismo en particular dependerá de diversos factores que incluyen el trastorno que se está tratando y la gravedad del trastorno; la actividad del compuesto específico empleado; la composición específica empleada; la edad, peso corporal, estado de salud general, sexo y dieta del paciente; el tiempo de administración, la vía de administración y la velocidad de excreción del compuesto específico empleado; la duración del tratamiento; fármacos utilizados en

45 combinación o coincidencia con el compuesto específico empleado, y factores similares bien conocidos en la técnica médica.

Las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención pueden administrarse a humanos y a otros animales por vía oral, rectal, parenteral, intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, tópica (mediante polvos, pomadas o gotas), bucal, como un spray bucal o nasal, o similar, dependiendo de la gravedad de la infección que se esté

50 tratando. En determinadas realizaciones, los compuestos de la invención se administran por vía oral o parenteral a niveles de dosis de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg y preferiblemente de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal del sujeto al día, una o más veces al día, para obtener el efecto terapéutico deseado.

Entre las formas farmacéuticas líquidas para administración oral se incluyen, pero sin limitaciones, emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de los compuestos activos, las formas farmacéuticas líquidas opcionalmente contienen diluyentes inertes normalmente utilizados en la técnica como, por ejemplo, agua u otros solventes, agentes solubilizantes y emulsionantes como

alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato bencílico, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites (en particular, aceites de semillas de algodón, cacahuete, maíz, germen de trigo, oliva, ricino y sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfurilo, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitán y mezclas de los mismos. Además de los diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes como agentes humectantes, emulsionantes y agentes de suspensión, edulcorantes, aromatizantes y perfumantes.

Las preparaciones inyectables, por ejemplo, suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles, se formulan según la técnica conocida utilizando agentes de dispersión o agentes humectantes adecuados. La preparación inyectable estéril también es una solución, suspensión o emulsión inyectable estéril en un diluyente o solvente no tóxico aceptable por vía parenteral, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanediol. Entre los vehículos y solventes aceptables que pueden emplearse figuran agua, solución de Ringer y solución de cloruro sódico isotónico y según la farmacopea estadounidense (U.S.P.). Además, convencionalmente se emplean como solvente o medio de suspensión aceites fijados estériles. Con este objetivo, puede emplearse cualquier aceite fijado insípido, como mono o diglicéridos sintéticos. Además, se usan ácidos grasos como ácido oleico en la preparación de inyectables.

Las formulaciones inyectables pueden esterilizarse, por ejemplo, mediante filtración a través de un filtro que retiene bacterias, o incorporando agentes esterilizantes en la forma de composiciones sólidas estériles que pueden disolverse o dispersarse en agua estéril u otro medio inyectable estéril antes de su uso.

Para prolongar el efecto de un compuesto de la presente invención, a menudo es deseable ralentizar la absorción del compuesto a partir de la inyección subcutánea o intramuscular. Esto se consigue mediante el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo con baja solubilidad en agua. La velocidad de absorción del compuesto depende por tanto de su velocidad de disolución que, a su vez, puede depender del tamaño del cristal y de la forma cristalina. Alternativamente, el retraso en la absorción de una forma del compuesto administrada por vía parenteral se consigue disolviendo o suspendiendo el compuesto en un vehículo oleoso. Las formas de liberación lenta inyectables se hacen formando matrices microcapsulares del compuesto en polímeros biodegradables como polilactida-policáido. Dependiendo de la relación entre compuesto y polímero y de la naturaleza del polímero empleado en particular, puede controlarse la velocidad de liberación del compuesto. Entre los ejemplos de otros polímeros biodegradables se incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). Las formulaciones de liberación lenta inyectables también se preparan embebiendo el compuesto en liposomas o microemulsiones que son compatibles con los tejidos del organismo.

Las composiciones para administración rectal o vaginal son preferiblemente supositorios que pueden prepararse mezclando los compuestos de esta invención con excipientes o vehículos adecuados no irritantes como manteca de cacao, polietilenglicol o cera para supositorios que son sólidos a temperatura ambiente pero líquidos a temperatura corporal y, por tanto, se funden en el recto o en la cavidad vaginal y liberan en compuesto activo.

Entre las formas farmacéuticas sólidas para administración oral se incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos y gránulos. En dichas formas farmacéuticas sólidas, el compuesto activo se mezcla con al menos un excipiente o vehículo inerte, farmacéuticamente aceptables como citrato sódico o fosfato dicálcico y/o a) cargas o extensores como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido silícico, b) aglutinantes, como por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y goma de acacia, c) humectantes como glicerol, d) agentes desintegrantes como agar-agar, carbonato cálcico, almidón de patata o tapioca, ácido alginico, determinados silicatos y carbonato sódico, e) solución de agentes retardantes como parafina, f) aceleradores de absorción como compuestos de amonio cuaternario, g) agentes humectantes, como por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol, h) absorbentes como kaolina y arcilla bentonita, e i) lubricantes como talco, estearato cálcico, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, lauril sulfato sódico y mezclas de los mismos. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, la forma farmacéutica también comprende opcionalmente agentes tamponadores.

Las composiciones sólidas de un tipo similar también se emplean como cargas en cápsulas de gelatina cargadas blandas y duras usando excipientes como lactosa o azúcar de la leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares. Las formas farmacéuticas sólidas de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos pueden prepararse con recubrimientos y envoltorios como recubrimientos entéricos u otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de formulación farmacéutica. Opcionalmente contienen agentes opacificantes y también pueden formar parte de una composición que libere solo el o los principios activos, o preferiblemente, en una parte determinada del tubo digestivo, opcionalmente, de forma retardada. Entre los ejemplos de composiciones de inclusión que pueden usarse pueden incluirse sustancias poliméricas y ceras. Las composiciones sólidas de un tipo similar también se emplean como cargas en cápsulas de gelatina cargadas blandas y duras usando excipientes como lactosa o azúcar de la leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

Los compuestos activos también pueden estar en forma microencapsulada con uno o más excipientes como se ha indicado anteriormente. Las formas farmacéuticas sólidas de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos pueden prepararse con recubrimientos y envoltorios como recubrimientos entéricos, recubrimientos de liberación controlada u otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de formulación farmacéutica. En dichas formas

5 farmacéuticas sólidas el compuesto activo puede mezclarse con al menos un diluyente inerte como sacarosa, lactosa o almidón. Dichas formas farmacéuticas también comprenden, como en la práctica normal, sustancias adicionales distintas de los diluyentes inertes, por ejemplo, lubricantes para comprimidos y otros excipientes para comprimidos como estearato de magnesio y celulosa microcristalina. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, las formas farmacéuticas también comprenden opcionalmente agentes tamponadores. Opcionalmente contienen agentes opacificantes y también pueden formar parte de una composición que libere solo el o los principios activos, o preferiblemente, en una parte determinada del tubo digestivo, opcionalmente, de forma retardada. Entre los ejemplos de composiciones de inclusión que pueden usarse pueden incluirse sustancias poliméricas y ceras.

10 Entre las formas farmacéuticas para administración tópica o transdérmica de un compuesto de esta invención se incluyen pomadas, pastas, cremas, lociones, geles, polvos, soluciones, sprays, inhaladores o parches. El componente activo se mezcla en condiciones estériles con un vehículo farmacéuticamente aceptable y cualquier conservante o tampón necesario según se requiera. También se contemplan dentro del alcance de esta invención formulaciones oftálmicas, gotas para los oídos y colirios. Adicionalmente, la presente invención contempla el uso de parches transdérmicos, que tienen la ventaja añadida de proporcionar la administración controlada de un compuesto al organismo. Dichas formas farmacéuticas pueden prepararse disolviendo o dispersando el compuesto en el medio adecuado. También pueden usarse potenciadores de la absorción para aumentar el flujo del compuesto a través de la piel. La velocidad puede controlarse proporcionando una membrana que controle la velocidad o dispersando el compuesto en una matriz polimérica o gel.

20 Según una realización, la invención se refiere a un método de inhibición de la actividad BTK en una muestra biológica que comprende los pasos de poner en contacto dicha muestra biológica con un compuesto de esta invención, o una composición que comprende dicho compuesto.

Según otra realización, la invención se refiere a un método de inhibición de la actividad BTK, o una forma mutada de la misma, en una muestra biológica de forma positiva, que comprende el paso de poner en contacto dicha muestra biológica con un compuesto de esta invención, o una composición que comprende dicho compuesto.

25 Los compuestos de la invención son útiles *in vitro* como herramientas exclusivas para entender la función biológica de BTK, incluida la evaluación de los numerosos factores que se cree influyen, y están influenciados, por la producción de BTK, así como su interacción. Los presentes compuestos también son útiles en el desarrollo de otros compuestos que interactúan con BTK ya que los presentes compuestos proporcionan información importante sobre la relación estructura-actividad (REA) que facilita este desarrollo. Los compuestos de la presente invención que se unen a BTK pueden usarse como reactivos para detectar BTK en células vivas, células fijadas, en líquidos biológicos, en homogeneizados de tejido, en materiales biológicos naturales purificados, etc. Por ejemplo, marcando estos compuestos, pueden identificarse las células que expresan BTK. Además, en función de su capacidad para unirse a BTK, los compuestos de la presente invención pueden usarse en la tinción *in situ*, FACS (clasificación de células activadas por fluorescencia), electroforesis en gel de poliacrilamida con dodecil sulfato sódico (SDS-PAGE), ELISA (ensayo de inmunoabsorción ligado a enzimas), etc., en la purificación de enzimas o en la purificación de células que expresan BTK dentro de células permeabilizadas. Los compuestos de la invención también pueden utilizarse como reactivos comerciales para diversos usos en investigación médica y diagnóstico. Estos usos pueden incluir, pero sin limitaciones: uso como patrón de calibración para cuantificar las actividades de candidatos a inhibidores de BTK en diversos ensayos funcionales; uso como reactivos de bloqueo en el cribado aleatorio de compuestos, es decir, para buscar nuevas familias de ligandos de BTK, los compuestos pueden usarse para bloquear la recuperación de los compuestos de BTK actualmente reivindicados; uso en la cocrystalización con la enzima BTK, es decir, los compuestos de la presente invención permitirán la formación de cristales del compuesto unidos a BTK, lo que permite la determinación de la estructura enzima/compuesto mediante cristalografía de rayos X; otras aplicaciones en investigación y diagnóstico, donde BTK está preferiblemente activada o dicha activación se calibra convenientemente frente a una cantidad conocida de un inhibidor de BTK, etc.; uso en ensayos como sondas para determinar la expresión de BTK en células; y desarrollo de ensayos para detectar compuestos que se unen al mismo sitio que los ligandos de unión a BTK.

50 Los compuestos de la invención pueden aplicarse por sí mismos y/o en combinación con medidas físicas para el diagnóstico de la eficacia del tratamiento. Las composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos y el uso de dichos compuestos para tratar afecciones mediadas por BTK es una nueva estrategia prometedora para un amplio espectro de terapias que causan una MEJORA directa e inmediata del estado de salud, ya sea en seres humanos o en animales. Las nuevas entidades químicas biodisponibles por vía oral y activas de la invención mejoran la conveniencia para los pacientes y el cumplimiento terapéutico para los médicos.

55 Los compuestos de fórmula (I), sus sales, isómeros, tautómeros, formas enantioméricas, diastereómeros, racematos, derivados, profármacos y/o metabolitos se caracterizan por una alta especificidad y estabilidad, bajo coste de fabricación y manejo conveniente. Estas características constituyen la base de una acción reproducible, en la que se incluye la falta de reactividad cruzada, y de una interacción fiable y segura con la estructura diana.

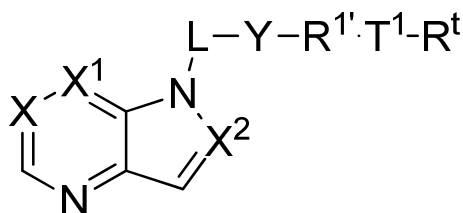
El término «muestra biológica», según se usa en este documento, incluye, sin limitaciones, cultivos celulares o extractos de los mismos; material biopsiado obtenido a partir de un mamífero o extractos del mismo; y sangre, saliva, orina, heces, semen, lágrimas y otros líquidos corporales o extractos de los mismos.

5 La modulación de la actividad BTK, o una forma mutada de la misma, en una muestra biológica es útil para diversos fines que son conocidos por un experto en la materia. Entre los ejemplos de dichos fines se incluyen, pero sin limitaciones, transfusión de sangre, trasplante de órganos, conservación de muestras biológicas y ensayos biológicos.

5. Compuestos sonda

10 En determinados aspectos, un compuesto de la presente invención está anclado a un resto detectable para formar un compuesto sonda. En un aspecto, un compuesto sonda de la invención comprende un inhibidor irreversible de proteína quinasa de cualquier fórmula según se describe en este documento, un resto detectable y un resto de anclaje que une el inhibidor al resto detectable.

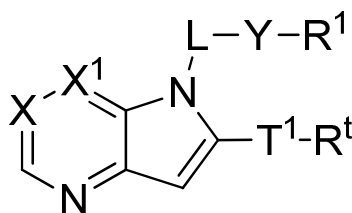
15 En algunas realizaciones, estos compuestos sonda de la presente invención comprenden un compuesto proporcionado de cualquier fórmula descrita en este documento, anclado a un resto detectable, R^t , mediante un resto de anclaje bivalente, $-T^1-$. El resto de anclaje está unido a un compuesto de la invención a través de R^1 . Un experto en la materia apreciará que cuando se une un resto de anclaje a R^1 , R^1 es un grupo de cabeza explosiva bivalente indicado como $R^{1'}$. En determinadas realizaciones, se selecciona un compuesto sonda proporcionado a partir de la fórmula I-t:



I-t

20 donde cada uno de X, X^1 , X^2 , L e Y, es como se define anteriormente, y se describen en clases y subclases en ese documento, $R^{1'}$ es un R^1 bivalente; T^1 es un resto de anclaje bivalente; y R^t es un resto detectable.

25 En algunas realizaciones, estos compuestos sonda de la presente invención comprenden un compuesto proporcionado de cualquier fórmula descrita en este documento, anclado a un resto detectable, R^t , mediante un resto de anclaje bivalente, $-T^1-$. En determinadas realizaciones, se selecciona un compuesto sonda proporcionado a partir de la fórmula I-s:



I-s

donde cada uno de X, X^1 , R^1 , L e Y es como se define anteriormente, y se describen en clases y subclases en ese documento, T^1 es un resto de anclaje bivalente; y R^t es un resto detectable.

30 En algunas realizaciones, R^t es un resto detectable seleccionado a partir de una etiqueta primaria o una etiqueta secundaria. En determinadas realizaciones, R^t es un resto detectable seleccionado entre una etiqueta fluorescente (p. ej., un colorante fluorescente o un fluoróforo), una etiqueta de masa, un grupo quimioluminiscente, un cromóforo, un grupo electrón denso y un agente de transferencia de energía. En algunas realizaciones, R^t es biotina, sulfóxido de biotina, un radioisótopo o una etiqueta fluorescente.

35 Según se usa en este documento, el término «resto detectable» se usa indistintamente con el término «marcador» e «indicador» y se refiere a cualquier resto capaz de ser detectado, por ejemplo, marcadores primarios y marcadores

secundarios. La presencia de un resto detectable puede medirse usando método para cuantificar (en términos absolutos, aproximados o relativos) el resto detectable en un sistema en estudio. En algunas realizaciones, estos métodos son bien conocidos por un experto en la materia e incluyen cualquier método que permita cuantificar un resto indicador (p. ej., un marcador, un colorante, un agente de fotoentrecruzamiento, un compuesto citotóxico, un fármaco, un marcado de afinidad, un marcador de fotoafinidad, un compuesto reactivo, un anticuerpo o un fragmento de anticuerpo, un biomaterial, una nanopartícula, un marcador de espín, un fluoróforo, un resto que contiene un metal, un resto radioactivo, un punto o puntos cuánticos, un grupo funcional nuevo, un grupo que interacciona covalente o no covalentemente con otras moléculas, un resto fotoenjaulado, un resto excitado por radiación de actinio, un ligando, un resto fotoisomerizable, biotina, un análogo de biotina [p. ej., sulfóxido de biotina], un resto que incorpora un átomo pesado, un grupo químicamente escindible, un grupo fotoescindible, un agente redox activo, un resto marcado isotópicamente, una sonda biofísica, un grupo fosforescente, un grupo quimioluminiscente, un grupo electrodenso, un grupo magnético, un grupo intercalante, un cromóforo, un agente de transferencia de energía, un agente biológicamente activo, un marcador detectable y cualquier combinación de los anteriores).

Los marcadores primarios, como los radioisótopos (p. ej., tritio, ^{32}P , ^{33}P , ^{35}S , ^{14}C , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I o ^{131}I), las etiquetas de masa son isótopos estables (p. ej., ^{13}C , ^2H , ^{17}O , ^{18}O , ^{15}N , ^{19}F y ^{127}I), isótopos de emisión de positrones (p. ej., ^{11}C , ^{18}F , ^{13}N , ^{124}I y ^{15}O) y marcadores fluorescentes, que son grupos indicadores generadores de señal que pueden detectarse sin modificaciones adicionales. Los restos detectables se analizan mediante métodos. Son ejemplos de métodos fluorescencia, tomografía por emisión de positrones, obtención de imágenes médicas mediante SPECT, quimioluminiscencia, resonancia de espín electrónico, espectroscopia de absorbancia de luz ultravioleta/visible, espectrometría de masas, resonancia magnética nuclear, resonancia magnética, citometría de flujo, autorradiografía, recuento de centelleo, obtención de imágenes con fósforo y métodos electroquímicos.

El término «marcador secundario» según se usa en este documento se refiere a restos como biotina y diversos antígenos proteicos que requieren de la presencia de un segundo compuesto intermedio para la producción de una señal detectable. En el caso de la biotina, entre los compuestos intermedios secundarios se incluyen conjugados estreptavidina-enzima o estreptavidina-anticuerpo. En el caso de marcadores antígeno, los compuestos intermedios secundarios incluyen conjugados anticuerpo-enzima. Algunos grupos fluorescentes actúan como marcadores secundarios debido a que transfieren energía a otro grupo en el proceso de transferencia de energía por resonancia de fluorescencia (FRET, por sus siglas en inglés) no radiactiva y el segundo grupo produce la señal detectada.

Los términos «marcador fluorescente», «colorante fluorescente» y «fluoróforo» según se usan en este documento se refieren a restos que absorben energía lumínica a una longitud de onda de excitación definida y emiten energía lumínica a una longitud de onda diferente. Entre los ejemplos de marcadores fluorescentes se incluyen, pero sin limitaciones: colorantes Alexa Fluor (Alexa Fluor 350, Alexa Fluor 488, Alexa Fluor 532, Alexa Fluor 546, Alexa Fluor 568, Alexa Fluor 594, Alexa Fluor 633, Alexa Fluor 660 y Alexa Fluor 680), AMCA, AMCA-S, colorantes BODIPY (BODIPY FL, BODIPY R6G, BODIPY TMR, BODIPY TR, BODIPY 493/503, BODIPY 530/550, BODIPY 558/568, BODIPY 564/570, BODIPY 576/589, BODIPY 581/591, BODIPY 630/650, BODIPY 650/665), carboxirrodamina 6G, carboxi-X-rodamina (ROX), Cascade Blue, Cascade Yellow, cumarina 343, colorantes de cianina (Cy3, Cy5, Cy3.5, Cy5.5), dansilo, dapoxilo, dialquilaminocumarina, 4',5'-dicloro-2',7'-dimetoxi-fluoresceína, DM-NERF, eosina, eritrosina, fluoresceína, FAM, hidroxicumarina, colorantes IRDyes (IRD40, IRD 700, IRD 800), JOE, lisamina rodamina B, Marina Blue, metoxicumarina, naftofluoresceína, Oregon Green 488, Oregon Green 500, Oregon Green 514, Pacific Blue, PyMPO, pireno, rodamina B, rodamina 6G, rodamina Green, rodamina Red, Rhodol Green, 2',4',5',7'-tetrabromosulfona-fluoresceína, tetrametil-rodamina (TMR), carboxitetrametilrodamina (TAMRA), Texas Red, Texas Red-X, 5(6)-carboxifluoresceína, 2,7-diclorofluoresceína, N,N-bis(2,4,6-trimetilfenil)-3,4,9,10-perilenobis(dicarboximida), HPTS, etil eosina, DY-490XL MegaStokes, DY-485XL MegaStokes, Adirondack Green 520, ATTO 465, ATTO 488, ATTO 495, YOYO-1,5-FAM, BCECF, diclorofluoresceína, rodamina 110, rodamina 123, YO-PRO-1, SYTOX Green, Sodium Green, SYBR Green I, Alexa Fluor 500, FITC, Fluo-3, Fluo-4, fluoro-esmeralda, YoYo-1 ssDNA, YoYo-1 dsDNA, YoYo-1, SYTO RNASelect, Diversa Green-FP, Dragon Green, EvaGreen, Surf Green EX, Spectrum Green, NeuroTrace 500525, NBD-X, MitoTracker Green FM, LysoTracker Green DND-26, CBQCA, PA-GFP (postactivación), WEGFP (postactivación), FIASH-CCXXCC, Azami Green monomérico, Azami Green, proteína fluorescente verde (GFP, por sus siglas en inglés), EGFP (Campbell Tsien 2003), EGFP (Patterson 2001), Kaede Green, 7-bencilamino-4-nitrobenz-2-oxa-1,3-diazol, Bexl, doxorubicina, Lumio Green y SuperGlo GFP.

El término «etiqueta de masa» según se usa en este documento se refiere a cualquier resto que se puede detectar de manera exclusiva en virtud de su masa usando técnicas de detección mediante espectrometría de masas (EM). Entre los ejemplos de etiquetas de masa se incluyen etiquetas de liberación como ácido N-[3-[4'-[(p-metoxitetrafluorobencil)oxi]fenil]-3-metilgliceroni]isonipecóico, 4'-[2,3,5,6-tetrafluoro-4-(pentafluorofenoxil)]metil acetofenona y sus derivados. La síntesis y utilidad de estas etiquetas de masa se describe en las patentes de Estados Unidos 4 650 750, 4 709 016, 5 360 8191, 5 516 931, 5 602 273, 5 604 104, 5 610 020 y 5 650 270. Entre otros ejemplos de etiquetas de masa se incluyen, pero sin limitaciones, nucleótidos, didesoxinucleótidos, oligonucleótidos de longitud y composición de bases variables, oligopéptidos, oligosacáridos y otros polímeros sintéticos de longitud y composición de monómeros variable. También se utilizan como etiquetas de masa una gran variedad de moléculas

orgánicas, tanto neutras como cargadas (biomoléculas o compuestos sintéticos) de un rango de masa adecuado (100-2000 daltons). Los isótopos estables (p. ej., ^{13}C , ^2H , ^{17}O , ^{18}O , y ^{15}N) también se utilizan como etiquetas de masa.

5 El término «grupo quimioluminiscente» según se usa en este documento, se refiere a un grupo que emite luz como resultado de una reacción química sin la adición de calor. A modo de ejemplo, el luminol (5-amino-2,3-dihidro-1,4-ftalazinediona) reacciona con oxidantes como peróxido de hidrógeno (H_2O_2) en presencia de una base y un catalizador metálico (3-aminofalato, 3-APA).

El término «cromóforo», según se usa en este documento, se refiere a una molécula que absorbe luz de longitudes de onda visibles, longitudes de onda UV o longitudes de onda IR.

10 El término «colorante», según se usa en este documento, se refiere a una sustancia que da color soluble que contiene un cromóforo.

15 El término «grupo electrodenso», según se usa en este documento, se refiere a un grupo que dispersa electrones cuando se irradia con un haz de electrones. Estos grupos incluyen, pero sin limitaciones, molibdato de amonio, subnitrito de bismuto, yoduro de cadmio, carbhidrazida, cloruro férrico hexahidratado, tetramina de hexametileno, tricloruro de indio anhidro, nitrato de lantano, acetato de plomo trihidratado, citrato de plomo trihidratado, nitrato de plomo, ácido periódico, ácido fosfomolibdico, ácido fosfotungstico, ferricianuro de potasio, ferrocianuro de potasio, rojo de rutenio, nitrato de plata, proteinato de plata (ensayo de plata: 8,0-8,5 %) «Strong», tetrafenilporfina de plata (S-TPPS), cloroaurato de sodio, tungstato de sodio, nitrato de talio, tiosemicarbazida (TSC), acetato de uranilo, nitrato de uranilo y sulfato de vanadilo.

20 El término «agente de transferencia de energía», según se usa en este documento, se refiere a una molécula que dona o acepta energía de otra molécula. Solo a modo de ejemplo, la transferencia de energía por resonancia de fluorescencia (FRET) es un proceso de acoplamiento dipolo-dipolo mediante el cual la energía en estado excitado de una molécula donante de fluorescencia se transfiere no de forma radiactiva a una molécula aceptora no excitada que, a continuación, emite de forma fluorescente la energía donada a una longitud de onda mayor.

25 El término «resto que incorpora un átomo pesado», según se usa en este documento, se refiere a un grupo que incorpora un ion o átomo que normalmente es más pesado que el carbono. En algunas realizaciones, dichos iones o átomos incluyen, pero sin limitaciones, silicio, tungsteno, oro, plomo y uranio.

El término «marcador de fotoafinidad», según se usa en este documento, se refiere a un marcador con un grupo, que tras su exposición a la luz, forma un enlace covalente con una molécula por la que la etiqueta tiene afinidad.

30 El término «resto fotoenjaulado», según se usa en este documento, se refiere a un grupo que, tras la iluminación a determinadas longitudes de onda, se une covalente o no covalentemente a otros iones o moléculas.

El término «resto fotoisomerizable», según se usa en este documento, se refiere a un grupo que, tras la iluminación con luz, cambia de una forma isomérica a otra.

35 El término «resto radioactivo», según se usa en este documento, se refiere a un grupo cuyos núcleos liberan espontáneamente radiación nuclear, como partículas alfa, beta o gamma; donde las partículas alfa son núcleos de helio, las partículas beta son electrones y las partículas gamma son fotones de alta energía.

40 El término «marcador de espín», según se usa en este documento, se refiere a moléculas que contiene un átomo o un grupo de átomos que muestran un espín de electrón desapareado (es decir, un grupo paramagnético estable) que en algunas realizaciones se detectan mediante espectroscopía de resonancia de espín de electrón y en otras realizaciones se unen a otra molécula. Entre estas moléculas marcadores de espín se incluyen, pero sin limitaciones, radicales nitrilo y nitróxidos, y en algunas realizaciones son marcadores de espín sencillos o marcadores de espín dobles.

El término «puntos cuánticos», según se usa en este documento, se refiere a nanocristales semiconductores coloidales que en algunas realizaciones se detectan en el infrarrojo cercano y tienen rendimientos cuánticos extremadamente altos (es decir, muy brillantes tras una iluminación modesta).

45 Un experto en la materia reconocerá que un resto detectable está unido a un compuesto proporcionado a través de un sustituyente adecuado. Según se usa en este documento, el término «sustituyente adecuado» se refiere a un resto que es capaz de unirse covalentemente a un resto detectable. Estos restos son bien conocidos por un experto en la materia e incluyen grupos que contiene, por ejemplo, un resto carboxilato, un resto amino, un resto tiol o un resto hidroxilo, por nombrar algunos. Se apreciará que estos restos se unen directamente a un compuesto proporcionado o a través de un resto de anclaje, como cadena de hidrocarburo bivalente saturada o insaturada.

50

En algunas realizaciones, los restos detectables se unen a un compuesto proporcionado mediante química clic. En algunas realizaciones, estos restos se unen a través de una 1,3-cicloaddición de una azida con un alquino, opcionalmente en presencia de un catalizador de cobre. Los métodos de uso de la química clic son conocidos en la técnica e incluyen aquellos descritos por Rostovtsev y cols., *Angew. Chem. Int. Ed.* 2002, 41, 2596-99 y Sun y cols., *Bioconjugate Chem.*, 2006, 17, 52-57. En algunas realizaciones, se proporciona un resto inhibidor listo para química clic y se hace reaccionar con un resto $-T-R^1$ listo para química clic. Según se usa en este documento, «listo para química clic» se refiere a un resto que contiene una azida o alquino para su uso en una reacción de química clic. En algunas realizaciones, el resto inhibidor listo para química clic comprende una azida. En determinadas realizaciones, el resto $-T-R^1$ listo para química clic comprende un ciclooctino recto para su uso en una reacción de química clic sin cobre (por ejemplo, usando los métodos descritos en Baskin y cols., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2007, 104, 16793-16797).

En algunas realizaciones, el resto detectable, R^1 , se selecciona entre un marcador, un colorante, un agente de fotoentrecruzamiento, un compuesto citotóxico, un fármaco, un marcado de afinidad, un marcador de fotoafinidad, un compuesto reactivo, un anticuerpo o un fragmento de anticuerpo, un biomaterial, una nanopartícula, un marcador de espín, un fluoróforo, un resto que contiene un metal, un resto radioactivo, un punto o puntos cuánticos, un grupo funcional nuevo, un grupo que interacciona covalente o no covalentemente con otras moléculas, un resto fotoenjaulado, un resto actínico excitable por radiación, un ligando, un resto fotoisomerizable, biotina, un análogo de biotina (p. ej., sulfóxido de biotina), un recto que incorpora un átomo pesado, un grupo químicamente escindible, un grupo fotoescindible, un agente redox activo, un resto marcado isotópicamente, una sonda biofísica, un grupo fosforescente, un grupo quimioluminiscente, un grupo electrodenso, un grupo magnético, un grupo intercalante, un cromóforo, un agente de transferencia de energía, un agente biológicamente activo, un marcador detectable o una combinación de los mismos.

En algunas realizaciones, R^1 es biotina o un análogo de la misma. En determinadas realizaciones, R^1 es biotina. En otras determinadas realizaciones, R^1 es sulfóxido de biotina.

En otras realizaciones, R^1 es un fluoróforo. En una realización adicional, el fluoróforo se selecciona entre colorantes Alexa Fluor (Alexa Fluor 350, Alexa Fluor 488, Alexa Fluor 532, Alexa Fluor 546, Alexa Fluor 568, Alexa Fluor 594, Alexa Fluor 633, Alexa Fluor 660 y Alexa Fluor 680), AMCA, AMCA-S, colorantes BODIPY (BODIPY FL, BODIPY R6G, BODIPY TMR, BODIPY TR, BODIPY 493/503, BODIPY 530/550, BODIPY 558/568, BODIPY 564/570, BODIPY 576/589, BODIPY 581/591, BODIPY 630/650, BODIPY 650/665), carboxirrodamina 6G, carboxi-X-rodamina (ROX), Cascade Blue, Cascade Yellow, cumarina 343, colorantes de cianina (Cy3, Cy5, Cy3.5, Cy5.5), dansilo, dapoxilo, dialquilaminocumarina, 4',5'-dicloro-2',7'-dimetoxi-fluoresceína, DM-NERF, eosina, eritrosina, fluoresceína, FAM, hidroxycumarina, IRDyes (IRD40, IRD 700, IRD 800), JOE, lisamina rodamina B, Marina Blue, metoxicumarina, naftofluoresceína, Oregon Green 488, Oregon Green 500, Oregon Green 514, Pacific Blue, PyMPO, pireno, rodamina B, rodamina 6G, rodamina Green, rodamina Red, Rhodol Green, 2',4',5',7'-tetra-bromosulfona-fluoresceína, tetrametilrodamina (TMR), carboxitetrametilrodamina (TAMRA), Texas Red, Texas Red-X, 5(6)-carboxifluoresceína, 2,7-diclorofluoresceína, N,N-bis(2,4,6-trimetilfenil)-3,4:9,10-perileno-bis(dicarboximida), HPTS, etil eosina, DY-490XL MegaStokes, DY-485XL MegaStokes, Adirondack Green 520, ATTO 465, ATTO 488, ATTO 495, YOYO-1,5-FAM, BCECF, diclorofluoresceína, rodamina 110, rodamina 123, YO-PRO-1, SYTOX Green, Sodium Green, SYBR Green I, Alexa Fluor 500, FITC, Fluo-3, Fluo-4, fluoro-esmeralda, YoYo-1 ssDNA, YoYo-1 dsDNA, YoYo-1, SYTO RNASelect, Diversa Green-FP, Dragon Green, EvaGreen, Surf Green EX, Spectrum Green, NeuroTrace 500525, NBD-X, MitoTracker Green FM, LysoTracker Green DND-26, CBQCA, PA-GFP (postactivación), WEGFP (postactivación), FIASH-CCXXCC, Azami Green monomérico, Azami Green, proteína fluorescente verde (GFP), EGFP (Campbell Tsien 2003), EGFP (Patterson 2001), Kaede Green, 7-bencilamino-4-nitrobenz-2-oxa-1,3-diazol, Bexl, doxorubicina, Lumio Green o SuperGlo GFP.

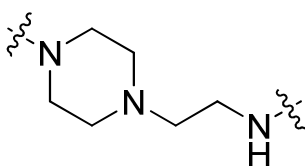
Según se describe en general anteriormente, un compuesto sonda proporcionado comprende un resto de anclaje, $-T^1-$, que une el inhibidor irreversible al resto detectable. Según se usa en este documento, el término «anclaje» se refiere a cualquier espaciador químico» o «resto de anclaje» se refiere a cualquier espaciador químico bivalente. Son ejemplos de anclajes un enlace covalente, un polímero, un polímero hidrosoluble, alquilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquiloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquiloalquiloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquiloalquiloalquiloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquiloalquiloalquiloalquiloalquilo opcionalmente sustituido, un resto amida opcionalmente sustituido, un resto éter, un resto cetona, un resto éster, un resto carbamato opcionalmente sustituido, un resto hidrazona opcionalmente sustituido, un resto hidrazina opcionalmente sustituido, un resto oxima opcionalmente sustituido, un resto disulfuro, un resto imina opcionalmente sustituido, un resto sulfonamida opcionalmente sustituido, un resto sulfona, un resto sulfóxido, un resto tioéter o cualquier combinación de los mismos.

En algunas realizaciones, el resto de anclaje, $-T^1-$, se selecciona a partir de un enlace covalente, un polímero, un polímero soluble en agua, alquilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquiloalquilo opcionalmente sustituido,

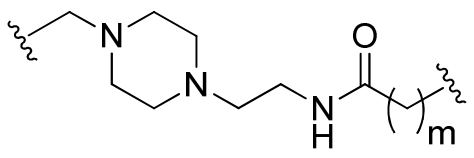
- heterocicloalquilalquenilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heterocicloalquilalquenilalquilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, el resto de anclaje es un heterociclo opcionalmente sustituido. En otras realizaciones, el heterociclo se selecciona entre aziridina, oxirano, episulfuro, azetidina, oxetano, pirrolina, tetrahidrofurano, tetrahidrotiofeno, pirrolidina, pirazol, pirrol, imidazol, triazol, tetrazol, oxazol, isoxazol, oxireno, tiazol, isotiazol, ditiolano, furano, tiofeno, piperidina, tetrahidropirano, tiano, piridina, pirano, tiapirano, piridazina, pirimidina, pirazina, piperazina, oxazina, tiazina, ditiano y dioxano. En algunas realizaciones, el heterociclo es piperazina. En realizaciones adicionales, el resto de anclaje está opcionalmente sustituido con halógeno, -CN, -OH, -NO₂, alquilo, S(O) y S(O)₂. En otras realizaciones, el polímero hidrosoluble es un grupo PEG.
- 5 En otras realizaciones, el resto de anclaje proporciona suficiente separación espacial entre el resto detectable y el resto inhibidor de proteína quinasa. En realizaciones adicionales, el resto de anclaje es estable. Aún en una realización adicional, el resto de anclaje no afecta sustancialmente a la respuesta del resto detectable. En otras realizaciones, el resto de anclaje proporciona estabilidad química al compuesto sonda. En realizaciones adicionales, el resto de anclaje proporciona suficiente solubilidad al compuesto sonda.
- 10 En algunas realizaciones, un resto de anclaje, -T¹-, como un polímero hidrosoluble, está acoplado por un extremo a un inhibidor irreversible proporcionado y por el otro extremo a un resto detectable, R^t. En otras realizaciones, un polímero hidrosoluble se acopla a través de un grupo funcional o sustituyente del inhibidor irreversible proporcionado. En realizaciones adicionales, un polímero hidrosoluble se une a través de un grupo funcional o sustituyente del resto indicador.
- 15 En algunas realizaciones, entre los ejemplos de polímeros hidrofílicos, para su uso en el resto de anclaje -T¹-, se incluyen, pero sin limitaciones: éteres de polialquilo y análogos protegidos con grupos alcoxi de los mismos (p. ej., polioxietilenglicol, polioxietilen/propilenglicol, y análogos protegidos con grupos metoxi o etoxi de los mismos, polioxietilenglicol, este último también conocido como polietilenglicol o PEG); polivinilpirrolidonas; éteres de polivinilalquilo; polioxazolin, polialquioxazolin y polihidroalquioxazolin; poliacrilamidas, polialquilacrilamidas y polihidroalquilacrilamidas (p. ej., polihidroxipropilmetacrilamida y derivados de la misma); polihidroalquilacrilatos; ácidos polisialílicos y análogos de los mismos, secuencias de péptidos hidrofílicos; polisacáridos y sus derivados, incluidos dextrano y derivados de dextrano, por ejemplo, carboximetildextrano, dextranosulfatos, aminodextranos; celulosa y sus derivados; por ejemplo, carboximetilcelulosa, hidroxialquilcelulosas; quitina y sus derivados, por ejemplo, quitosano, succinilquitosano, carboximetilquitina, carboximetilquitosano; ácido hialurónico y sus derivados; almidones; alginatos; condroitinsulfato; albúmina; pululano y carboximetilpululano; poliaminoácidos y sus derivados, por ejemplo, ácidos poliglutámicos, polilisinas, ácidos poliaspárticos, poliaspartamidas; copolímeros de anhídrido maleico como: copolímero de estireno y anhídrido maleico, copolímero de éter divinilético y anhídrido maleico; alcoholes polivinílicos; copolímeros de los mismos; terpolímeros de los mismos, mezclas de los mismo y derivados de los anteriores. En otras realizaciones, un polímero hidrosoluble es cualquier forma estructural. Los ejemplos de formas son lineales, bifurcados o ramificados. En realizaciones adicionales, los derivados de polímeros multifuncionales incluyen, pero sin limitaciones, polímeros lineales con dos extremos terminales, estando unido cada extremo a un grupo funcional que es el mismo o diferente.
- 20 En algunas realizaciones, un polímero hidrosoluble comprende un resto poli(etilenglicol). En realizaciones adicionales, el peso molecular del polímero es de un amplio rango. Los ejemplos de rangos están entre aproximadamente 100 Da y aproximadamente 100 000 Da o más. Aún en realizaciones adicionales, el peso molecular del polímero está entre aproximadamente 100 Da y aproximadamente 100 000 Da, aproximadamente 100 000 Da, aproximadamente 95 000 Da, aproximadamente 90 000 Da, aproximadamente 85 000 Da, aproximadamente 80 000 Da, aproximadamente 75 000 Da, aproximadamente 70 000 Da, aproximadamente 65 000 Da, aproximadamente 60 000 Da, aproximadamente 55 000 Da, aproximadamente 50 000 Da, aproximadamente 45 000 Da, aproximadamente 40 000 Da, aproximadamente 35 000 Da, 30 000 Da, aproximadamente 25 000 Da, aproximadamente 20 000 Da, aproximadamente 15 000 Da, aproximadamente 10 000 Da, aproximadamente 9000 Da, aproximadamente 8000 Da, aproximadamente 7000 Da, aproximadamente 6000 Da, aproximadamente 5000 Da, aproximadamente 4000 Da, aproximadamente 3000 Da, aproximadamente 2000 Da, aproximadamente 1000 Da, aproximadamente 900 Da, aproximadamente 800 Da, aproximadamente 700 Da, aproximadamente 600 Da, aproximadamente 500 Da, aproximadamente 400 Da, aproximadamente 300 Da, aproximadamente 200 Da y aproximadamente 100 Da. En algunas realizaciones, el peso molecular del polímero está entre aproximadamente 100 Da y 50 000 Da. En algunas realizaciones, el peso molecular del polímero está entre aproximadamente 100 Da y 40 000 Da. En algunas realizaciones, el peso molecular del polímero está entre aproximadamente 1000 Da y 40 000 Da. En algunas realizaciones, el peso molecular del polímero está entre aproximadamente 5000 Da y 40 000 Da. En algunas realizaciones, el peso molecular del polímero está entre aproximadamente 10 000 Da y 40 000 Da. En algunas realizaciones, la molécula de poli(etilenglicol) es un polímero ramificado. En realizaciones adicionales, el peso molecular de la cadena de PEG ramificado está entre aproximadamente 1000 Da y aproximadamente 100 000 Da. Los ejemplos de rangos son de aproximadamente 100 000 Da, aproximadamente 95 000 Da, aproximadamente 90 000 Da, aproximadamente 85 000 Da, aproximadamente 80 000 Da, aproximadamente 75 000 Da, aproximadamente 70 000 Da, aproximadamente 65 000 Da, aproximadamente
- 25 30 35 40 45 50 55 60

60 000 Da, aproximadamente 55 000 Da, aproximadamente 50 000 Da, aproximadamente 45 000 Da, aproximadamente 40 000 Da, aproximadamente 35 000 Da, aproximadamente 30 000 Da, aproximadamente 25 000 Da, aproximadamente 20 000 Da, aproximadamente 15 000 Da, aproximadamente 10 000 Da, aproximadamente 9000 Da, aproximadamente 8000 Da, aproximadamente 7000 Da, aproximadamente 6000 Da, aproximadamente 5000 Da, aproximadamente 4000 Da, aproximadamente 3000 Da, aproximadamente 2000 Da, y aproximadamente 1000 Da. En algunas realizaciones, el peso molecular de una cadena de PEG ramificada está entre aproximadamente 1000 Da y aproximadamente 50 000 Da. En algunas realizaciones, el peso molecular de una cadena de PEG ramificada está entre aproximadamente 1000 Da y aproximadamente 40 000 Da. En algunas realizaciones, el peso molecular de una cadena de PEG ramificada está entre aproximadamente 5000 Da y aproximadamente 40 000 Da. En algunas realizaciones, el peso molecular de una cadena de PEG ramificada está entre aproximadamente 5000 Da y aproximadamente 20 000 Da. La lista anterior de esqueletos sustancialmente hidrosolubles no pretender ser exhaustiva y es meramente ilustrativa, y en algunas realizaciones, los materiales poliméricos con las características descritas anteriormente son adecuados para su uso en métodos y composiciones descritas en este documento.

15 En determinadas realizaciones, el resto de anclaje, - T¹-, tiene la siguiente estructura:



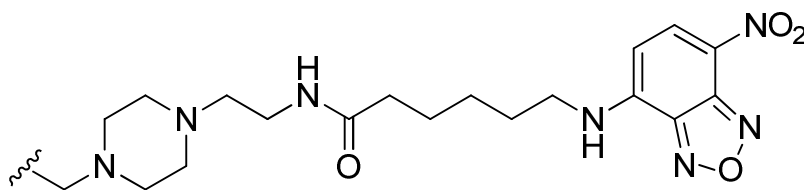
En determinadas realizaciones, el resto de anclaje, - T¹-, tiene la siguiente estructura:



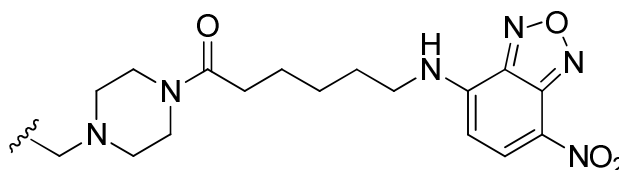
donde m es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7.

20 En determinadas realizaciones, -R^t es quinina, fenilalanina, tirosina, triptófano, NADH, FMN, EDANS, Lucifer Yellow, pireno, 4-MU, AMC, DAPI, Hoechst33342, NBD, bimano, Cascade Yellow, fluoresceína, RH110, TMR, SRh101, naftofluoresceína, SNARF-1, propidio, BODIPY-FL, BODIPY-TR, Cy3, Cy5, Cy7, IRDye 700DX o resorufina.

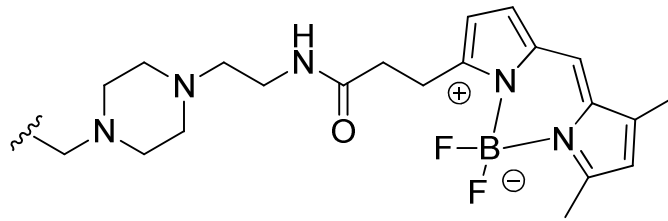
En algunas realizaciones, - T¹-R^t tiene la siguiente estructura:



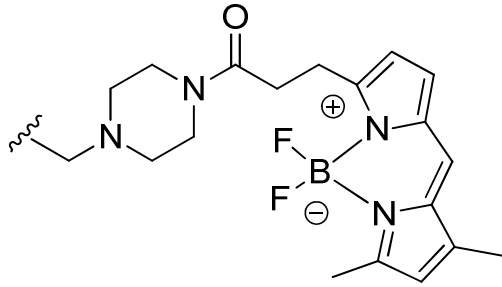
25 En algunas realizaciones, - T¹-R^t tiene la siguiente estructura:



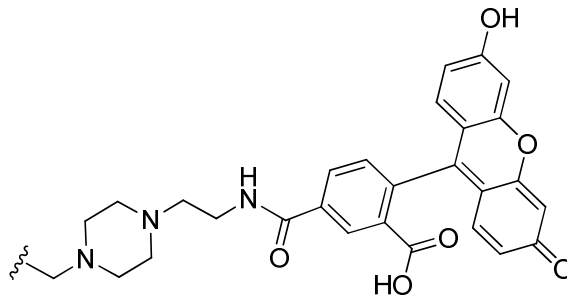
En determinadas realizaciones, - T¹-R^t tiene la siguiente estructura:



En determinadas realizaciones, - T¹-R^t tiene la siguiente estructura:

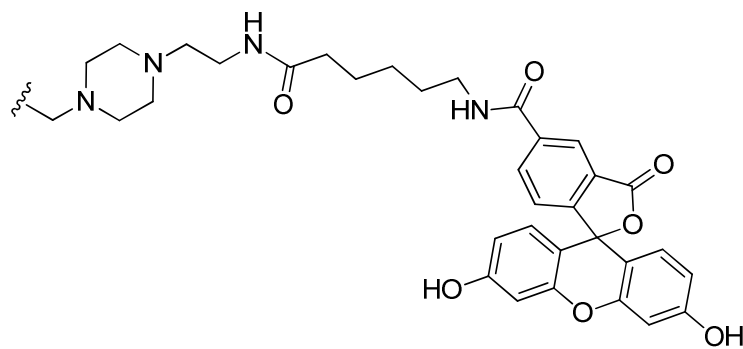


En determinadas realizaciones, - T¹-R^t tiene la siguiente estructura:

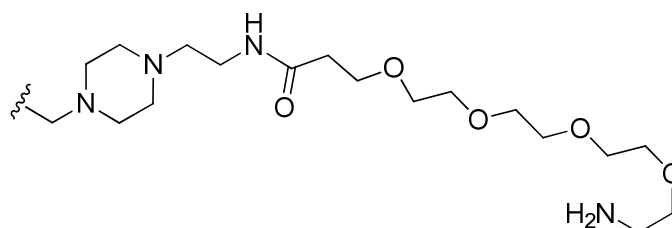


5

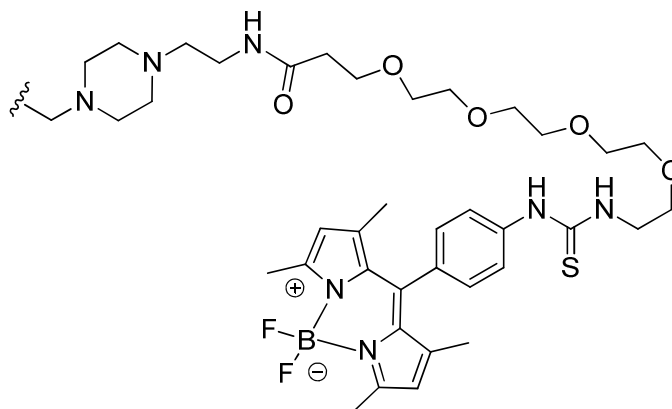
En determinadas realizaciones, - T¹-R^t tiene la siguiente estructura:



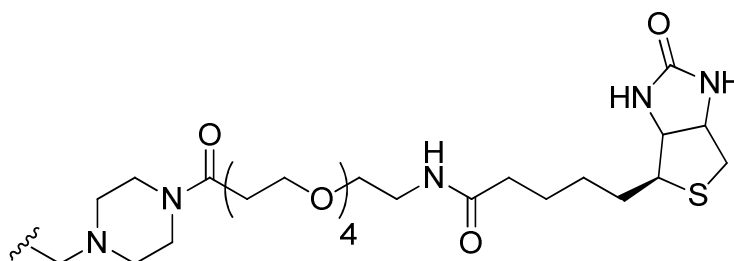
En determinadas realizaciones, - T¹-R^t tiene la siguiente estructura:



En determinadas realizaciones, - T¹-R^t tiene la siguiente estructura:

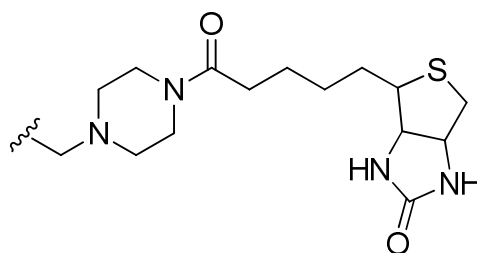


En determinadas realizaciones, - T¹-R^t tiene la siguiente estructura:



5

En determinadas realizaciones, - T¹-R^t tiene la siguiente estructura:



10 En algunas realizaciones, un compuesto sonda de fórmula **I-t** o de fórmula **I-s** deriva de cualquier compuesto descrito en este documento.

En determinadas realizaciones, el compuesto sonda se selecciona entre los compuestos **31**, **32**, **53**, **54**, **73** o **74**. En determinadas realizaciones, el compuesto sonda es el compuesto **31**. En determinadas realizaciones, el compuesto sonda es el compuesto **32**. En determinadas realizaciones, el compuesto sonda es el compuesto **53**. En determinadas realizaciones, el compuesto sonda es el compuesto **54**. En determinadas realizaciones, el compuesto sonda es **73**. En determinadas realizaciones, el compuesto sonda es el compuesto **74**.

15

Se apreciará que muchos reactivos – T¹-R^t están disponibles en el mercado.

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un método para determinar la ocupación de una proteína quinasa mediante un inhibidor irreversible proporcionado (es decir, un compuesto de cualquiera de las fórmulas presentadas en este documento) en un paciente, que comprende proporcionar uno o más tejidos, tipos de células o

20

un lisado de las mismas, obtenidos a partir de un paciente al que se ha administrado al menos una dosis de un compuesto de dicho inhibidor irreversible, poniéndose en contacto dicho tejido, tipo de célula o lisado de los mismos con un compuesto sonda (es decir, un compuesto de fórmula **I-t** o fórmula **I-s**) para modificar covalentemente al menos una proteína quinasa presente en dicho lisado, y medir la cantidad de dicha proteína quinasa covalentemente modificada por el compuesto sonda para determinar la ocupación de dicha proteína quinasa por dicho inhibidor en comparación con la ocupación de dicha proteína quinasa por dicho compuesto sonda. En determinadas realizaciones, el método además comprende el paso de ajustar la dosis del compuesto de fórmulas presentadas en este documento para aumentar la ocupación de la proteína quinasa. En otras determinadas realizaciones, el método además comprende el paso de ajustar la dosis del compuesto de fórmulas presentadas en este documento para disminuir la ocupación de la proteína quinasa.

Según se usa en este documento, los términos «ocupación» u «ocupar» se refieren al grado al cual una proteína quinasa es modificada por un compuesto inhibidor covalente proporcionado. Un experto en la materia apreciará que es deseable administrar la menor dosis posible para conseguir la ocupación eficaz deseada de la proteína quinasa.

En algunas realizaciones, la proteína quinasa que se modifica es BTK.

En algunas realizaciones, el compuesto sonda comprende el inhibidor irreversible para el cual se está determinando la ocupación.

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un método para evaluar la eficacia de un inhibidor irreversible proporcionado en un mamífero, que comprende administrar un inhibidor irreversible proporcionado al mamífero, administrar un compuesto sonda proporcionado a tejidos o células aisladas del mamífero, o un lisado de los mismos, medir la actividad del resto detectable del compuesto sonda y comparar la actividad del resto detectable con un patrón.

En otras realizaciones, la presente invención describe un método para evaluar en un mamífero la farmacodinámica de un inhibidor irreversible proporcionado, lo que comprende administrar al mamífero un inhibidor irreversible proporcionado, administrar un compuesto sonda presentado en este documento a uno o más tipos de células, o un lisado de los mismos, aislado del mamífero, y medir la actividad del resto detectable del compuesto sonda en diferentes puntos temporales tras la administración del inhibidor.

Aún en otras realizaciones, la presente invención describe un método para el marcaje *in vitro* de una proteína quinasa que comprende poner en contacto dicha proteína quinasa con un compuesto sonda descrito en este documento. En una realización, el paso de poner en contacto comprende incubar la proteína quinasa con un compuesto sonda presentado en este documento.

En determinadas realizaciones, la presente invención describe un método para el marcaje *in vitro* de una proteína quinasa que comprende poner en contacto una o más células o tejidos, o un lisado de los mismos, expresándose la proteína quinasa con un compuesto sonda descrito en este documento.

En otras determinadas realizaciones, la presente invención describe un método para detectar una proteína quinasa marcada que comprende separar las proteínas, comprendiendo las proteínas una proteína quinasa marcada con un compuesto sonda descrito en este documento, mediante electroforesis y detectar el compuesto sonda mediante fluorescencia.

En algunas realizaciones, la presente invención describe un método para evaluar *in vitro* la farmacodinámica de un inhibidor irreversible proporcionado, lo que comprende incubar el inhibidor irreversible proporcionado con la proteína quinasa diana, añadir el compuesto sonda presentado en este documento a la proteína quinasa diana y determinar la cantidad de diana modificada por el compuesto sonda.

En algunas realizaciones, la sonda se detecta mediante electroforesis en gel de poliacrilamida en presencia de dodecil sulfato sódico (PAGE-SDS). En otras realizaciones, la sonda se detecta mediante ELISA. En determinadas realizaciones, la sonda se detecta mediante citometría de flujo.

En otras realizaciones, la presente invención describe un método para rastrear con sonda el quinoma con inhibidores irreversibles, lo que comprende incubar uno o más tipos de células, o un lisado de las mismas, con un compuesto sonda biotinilado para generar proteínas modificadas con un resto biotina, digerir las proteínas, capturar con avidinaa o un análogo de la misma, y realizar una CL-EM-EM multidimensional para identificar proteína quinasa modificadas mediante el compuesto sonda y los sitios de aducción de dichas quinasa.

En determinadas realizaciones, la presente invención describe un método para medir la síntesis de proteínas en células que comprende incubar las células con un inhibidor irreversible de la proteína diana, formar lisados de las células en

puntos temporales específicos, e incubar dichos lisados celulares con un compuesto sonda de la invención para medir la aparición de proteína libres durante un periodo de tiempo prolongado.

5 En otras realizaciones, la presente invención describe un método para determinar un pauta posológica en un mamífero para maximizar la ocupación de una proteína quinasa diana que comprende ensayar uno o más tipos de células, o un lisado de las mismas, aisladas de un mamífero (derivadas, por ejemplo, de esplenocitos, células B periféricas, sangre completa, ganglios linfáticos, tejido intestinal u otros tejidos) de un mamífero al que se ha administrado un inhibidor irreversible proporcionado de cualquiera de las fórmulas presentadas en este documento, en donde la etapa de ensayo comprende poner en contacto dichos uno o más tejidos, tipos de células o un lisado de los mismos, con un compuesto de sonda proporcionado y medir la cantidad de proteína quinasa modificada covalentemente por el compuesto sonda.

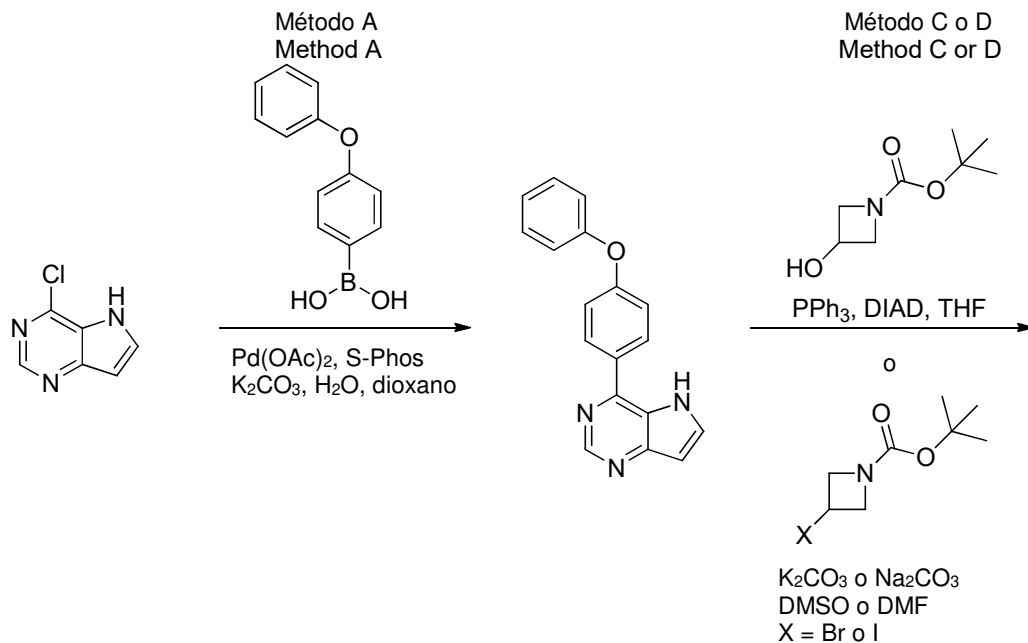
10 **Ejemplos**

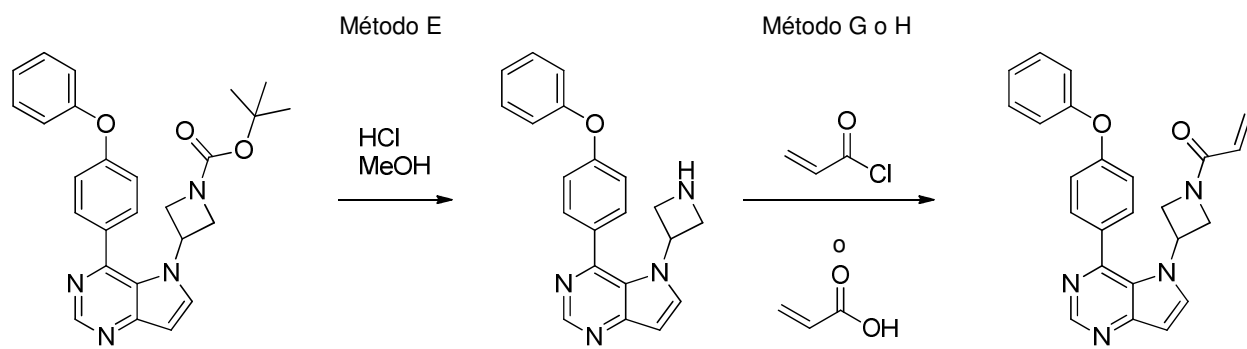
Como se muestra en los ejemplos a continuación, en determinados ejemplos de realizaciones, los compuestos se preparan según los siguientes procedimientos generales. Se apreciará que, aunque los métodos generales describen la síntesis de determinados compuestos de la presente invención, los siguientes métodos generales y otros métodos conocidos por un experto en la materia, pueden aplicarse a todos los compuestos y subclases y especies de cada uno de estos compuestos, como se describe en este documento.

Los números de compuesto utilizados en los siguientes ejemplos se corresponden con los números indicados anteriormente.

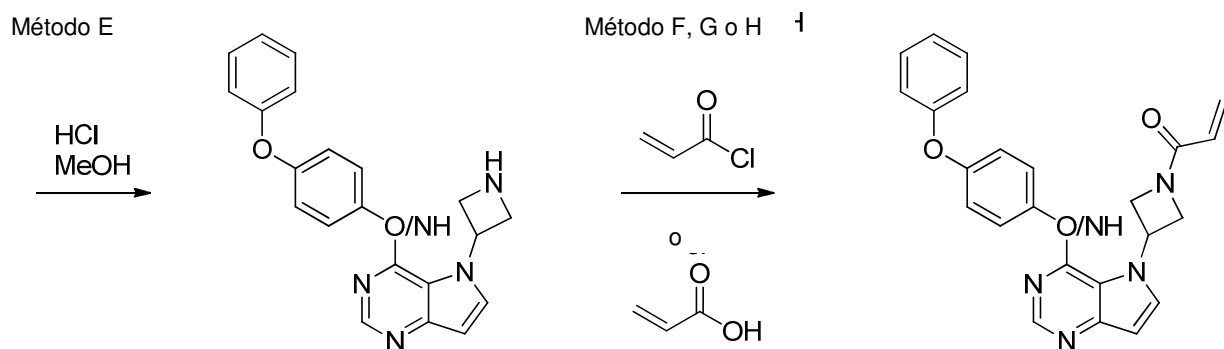
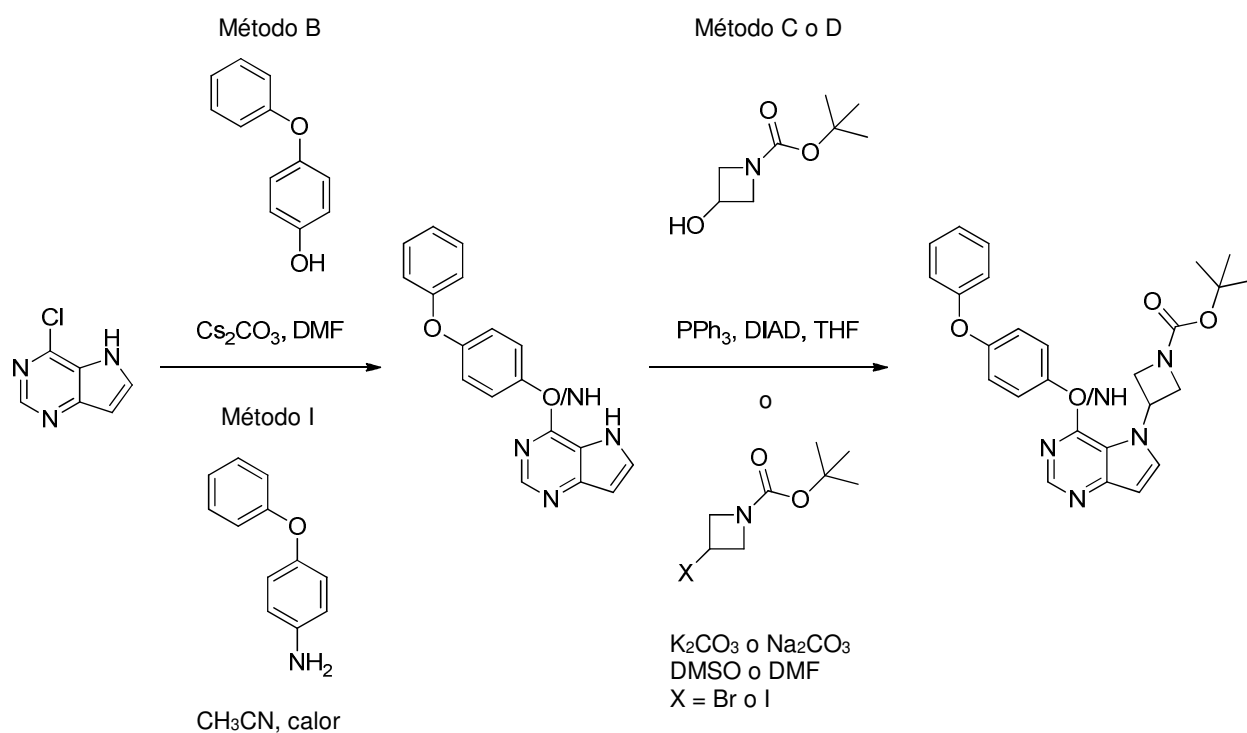
20 La RMN ¹H se registró en un espectrómetro Bruker de 400 MHz, usando la señal residual de solvente deuterado como referencia interna. Los desplazamientos químicos (δ) se documentan en ppm con respecto a la señal residual de solvente ($\delta = 2,49$ ppm para RMN ¹H en DMSO-d6). Los datos de RMN ¹H se documentan como sigue: desplazamiento químico (multiplicidad, constantes de acoplamiento y número de hidrógenos). La multiplicidad se abrevia como sigue: s (singlete), d (doblete), t (tripleto), c (cuadrupleto), m (multiplete), a (ancho).

Esquema 1

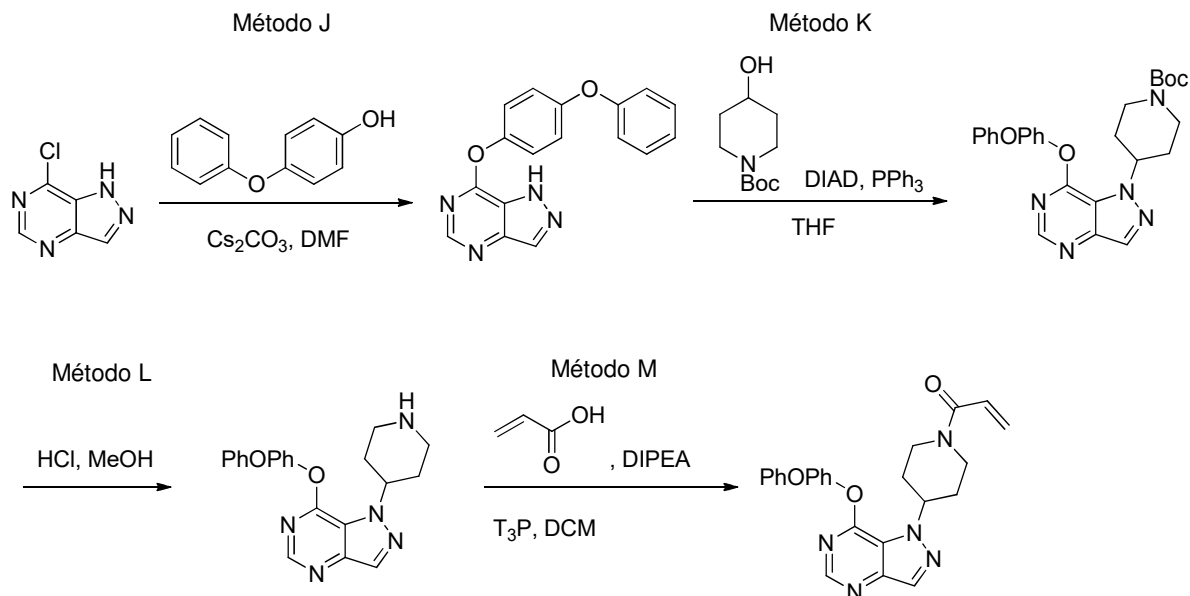




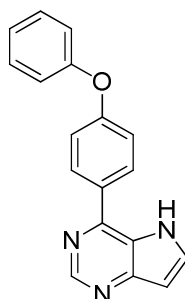
Esquema 2



Esquema 3

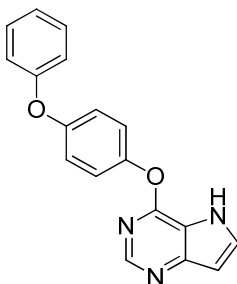


Ejemplo 1

5 **4-(4-fenoxifenil)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina (método A)**

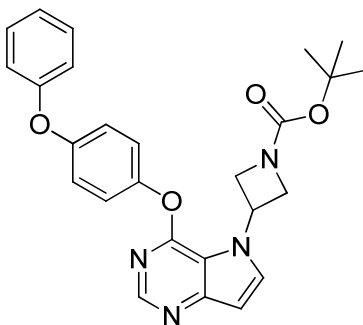
En un vial de 20 ml se colocaron 4-cloro-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina (250,00 mg; 1,63 mmol), ácido (4-fenoxifenil)borónico (522,64 mg; 2,44 mmol), acetato de paladio (18,27 mg; 0,08 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (66,83 mg; 0,16 mmol), carbonato de potasio (674,97 mg; 0,16 mmol) resuspendidos en dioxano (3,00 ml) y agua (0,30 ml). La mezcla de reacción se calentó a 150 °C durante 3 horas. Se permitió que la mezcla de reacción se enfriara hasta TA. La mezcla sin procesar se purificó usando cromatografía ultrarrápida en columna. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron a presión reducida. A continuación el producto se liofilizó durante toda la noche para obtener 4-(4-fenoxifenil)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina (422,40 mg, rendimiento del 90 %) como un sólido de color amarillo. EM: $m/z = 288 [M+H]^+$.

Ejemplo 2

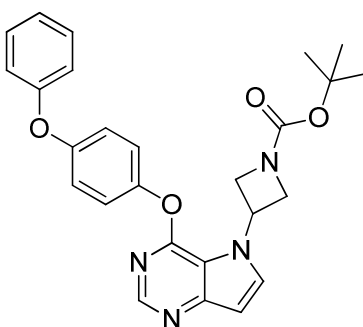


4-(4-fenoxifenoxi)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina (método B)

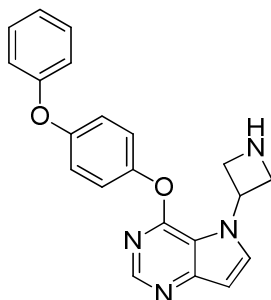
En un vial de 20 ml se colocaron 4-cloro-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina (500,00 mg; 3,26 mmol), carbonato de cesio (3,18 g; 9,77 mmol) y 4-fenoxifenol (909,40 mg; 4,88 mmol) resuspendidos en DMF (6,00 ml). La mezcla de reacción se calentó a 160 °C durante 3 horas. Se permitió que la mezcla de reacción se enfriara hasta TA. La mezcla se purificó usando cromatografía ultrarrápida en columna. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron a presión reducida. A continuación el producto se liofilizó durante toda la noche para obtener 4-(4-fenoxifenoxi)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina (611,4 mg, rendimiento del 62 %) como un sólido de color amarillo. EM: $m/z = 288$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 3**3-(4-(4-fenoxifenoxi)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-5-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (método C)**

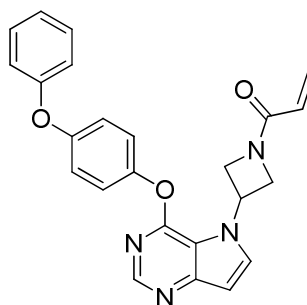
En un vial de 20 ml se colocaron 4-(4-fenoxifenoxi)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina (200,00 mg; 0,66 mmol.), 3-hidroxiazetidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (456,85 mg; 2,64 mmol), trifenilfosfina (1,04 g; 3,96 mmol) y azodicarboxilato de diisopropilo (800,00 mg; 3,96 mmol) resuspendidos en THF (4,00 ml). La mezcla de reacción se calentó a 40 °C durante toda la noche. Se permitió que la mezcla de reacción se enfriara hasta TA. La mezcla sin procesar se purificó usando cromatografía ultrarrápida en columna. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron a presión reducida. A continuación, la mezcla se purificó usando HPLC preparativa. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se liofilizaron durante toda la noche para obtener 3-(4-(4-fenoxifenoxi)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-5-il)azetidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (sal TFA, 188,00 mg, rendimiento del 50 %) como un sólido de color amarillo. EM: $m/z = 459$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 4**3-(4-(4-fenoxifenoxi)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-5-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (método D)**

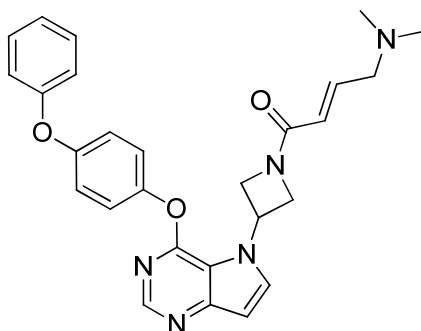
En un vial de 20 ml se colocaron 4-(4-fenoxifenoxi)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina (600,00 mg; 1,98 mmol), 3-bromoazetidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (934,10 mg; 3,96 mmol) y *tert*-butóxido de sodio (760,42 mg; 7,91 mmol) resuspendidos en DMF (8,00 ml). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 2 días. La mezcla de reacción se purificó usando cromatografía ultrarrápida en columna. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron a presión reducida. A continuación el producto se liofilizó durante toda la noche para obtener 3-(4-(4-fenoxifenoxi)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-5-il)azetidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (918,00 mg, rendimiento del 100 %) como un líquido viscoso de color amarillo. EM: $m/z = 459$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 5**5-(azetidin-3-il)-4-(4-fenoxifenoxi)-5H-pirrolol[3,2-d]pirimidina (método E)**

5 En un vial de 20 ml se colocó 3-(4-(4-fenoxifenoxi)-5H-pirrolol[3,2-d]pirimidin-5-il)azetidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (910,00 mg; 1,98 mmol) disuelto en metanol (5,00 ml). Se añadió cloruro de hidrógeno (solución 2,0 M en Et₂O) (4,96 ml) a la mezcla. La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche a TA. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y posteriormente se liofilizó durante toda la noche para obtener 5-(azetidin-3-il)-4-(4-fenoxifenoxi)-5H-pirrolol[3,2-d]pirimidina como un sólido sin procesar de color amarillo. EM: $m/z = 359$ [M+H]⁺.

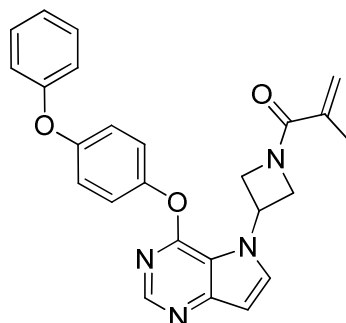
Ejemplo 6**1-(3-(4-(4-fenoxifenoxi)-5H-pirrolol[3,2-d]pirimidin-5-il)azetidina-1-il)prop-2-en-1-ona (3) (método F)**

10
15
20 En un vial de 20 ml se añadieron 5-(azetidin-3-il)-4-(4-fenoxifenoxi)-5H-pirrolol[3,2-d]pirimidina (15,00 mg; 0,04 mmol), bicarbonato sódico (10,55 mg; 0,13 mmol) resuspendidos en THF (2,00 ml) y agua (0,20 ml). Se añadió cloruro de acrilóilo (0,01 ml; 0,06 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche a TA. La mezcla sin procesar se purificó usando cromatografía ultrarrápida en columna. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron a presión reducida. A continuación, el material se purificó usando HPLC preparativa. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y liofilizaron durante toda la noche para obtener 1-(3-(4-(4-fenoxifenoxi)-5H-pirrolol[3,2-d]pirimidin-5-il)azetidina-1-il)prop-2-en-1-ona (sal TFA, 12,00 mg, rendimiento del 55 %) como un sólido de color blanco. HPLC: 85 %, t_R = 3,749 min. EM: $m/z = 413$ [M+H]⁺, t_R = 2,553 min. RMN ¹H (DMSO-D₆) δ 8,38 (s, 1H), 8,20 (d, 1H), 7,42 (t, 2H), 7,34 (d, 2H), 7,15 (t, 1H), 7,09 (d, 2H), 7,05 (d, 2H), 6,74 (d, 1H), 6,32 (dd, 1H), 6,06 (d, 1H), 5,79 (m, 1H), 5,65 (d, 1H), 4,78 (t, 1H), 4,08 (m, 1H), 4,50-4,40 (m, 2H).

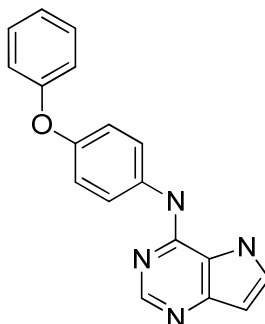
Ejemplo 7

(E)-4-(dimetilamino)-1-(3-(4-(4-fenoxifenoxi)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-5-il)azetidin-1-il)but-2-en-1-ona (19) (método G)

5 En un vial de 20 ml se añadieron ácido (E)-4-(dimetilamino)but-2-enoico (78,50 mg; 0,61 mmol), cloruro de bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfínico (232,09 mg; 0,91 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,21 ml; 1,22 mmol) resuspendido en dioxano (3,00 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h. A continuación se añadió 5-(azetidín-3-il)-4-(4-fenoxifenoxi)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina (120,00 mg; 0,30 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche a TA. La mezcla sin procesar se purificó usando cromatografía ultrarrápida en columna. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron a presión reducida. A continuación, el residuo se purificó usando HPLC preparativa. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se liofilizaron durante toda la noche para obtener (E)-4-(dimetilamino)-1-(3-(4-(4-fenoxifenoxi)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-5-il)azetidín-1-il)but-2-en-1-ona (69,00 mg, rendimiento del 48 %) como un sólido de color blanco. HPLC: 95 %, tR = 2,879 min. EM: m/z = 470 [M+H]⁺, tR = 2,016 min. RMN ¹H (DMSO-D₆) δ 8,37 (s, 1H), 8,18 (d, 1H), 7,43 (t, 2H), 7,34 (d, 2H), 7,19-7,04 (m, 5H), 6,74 (d, 1H), 6,54 (doblete de tripletes, 1H), 6,11 (d, 1H), 5,78 (m, 1H), 4,79-4,66 (m, 2H), 4,49-4,38 (m, 2H), 2,98 (d, 2H), 2,12 (s, 6H).

15 Ejemplo 8**2-metil-1-(3-(4-(4-fenoxifenoxi)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-5-il)azetidín-1-il)prop-2-en-1-ona (51) (método H)**

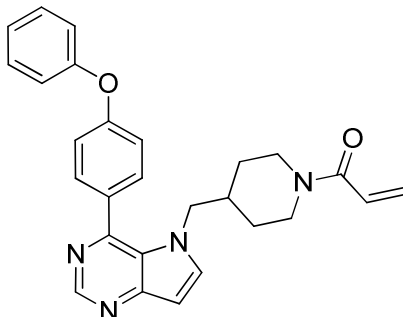
20 En un vial de 20 ml se añadieron 5-(azetidín-3-il)-4-(4-fenoxifenoxi)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina (70,00 mg; 0,18 mmol), ácido metacrílico (30,52 mg; 0,35 mmol), 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrisfosfínico 2,4,6-trioxido (338,44 mg; 0,53 mmol), N,N-diisopropiletilamina (0,09 ml; 0,53 mmol) resuspendidos en DCM (3 ml). La mezcla se agitó a TA durante 3 horas. La mezcla sin procesar se purificó usando cromatografía ultrarrápida en columna. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron a presión reducida. A continuación, el material se purificó usando HPLC preparativa. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se liofilizaron durante toda la noche para obtener 2-metil-1-(3-(4-(4-fenoxifenoxi)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-5-il)azetidín-1-il)prop-2-en-1-ona (20,00 mg, rendimiento del 26 %) como un sólido de color blanco. HPLC: 93 %, tR = 3,838 min. EM: m/z = 427 [M+H]⁺, tR = 2,732 min.

Ejemplo 9**N-(4-fenoxifenil)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-amina (método I)**

30 En un vial de 20 ml se colocaron 4-cloro-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina (250,00 mg; 1,63 mmol), y 4-fenoxianilina (452,29 mg; 2,44 mmol) resuspendidos en acetonitrilo (3,00 ml). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante toda la noche. La mezcla de reacción turbia se dejó enfriar a TA. El sólido se filtró y se lavó con acetonitrilo. El sólido

se secó al vacío para obtener N-(4-fenoxifenil)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-amina (580,00 mg, rendimiento del 100 %) como un sólido de color amarillo. EM: $m/z = 303$ $[M+H]^+$.

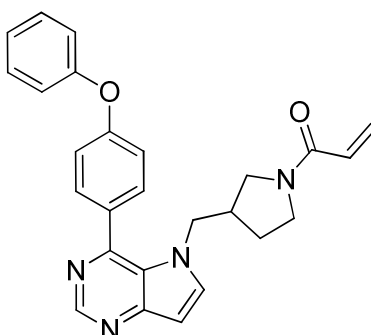
Ejemplo 10



5 1-(4-((4-(4-fenoxifenil)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-5-il)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (47)

Se preparó 1-(4-((4-(4-fenoxifenil)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-5-il)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona a partir de 4-cloro-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina, ácido (4-fenoxifenil)borónico, 4-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo y cloruro de acrilóilo usando procedimientos similares a los descritos en los métodos A, C, E y F. HPLC: 96 %. EM: $m/z = 439$ $[M+H]^+$. RMN 1H (DMSO- D_6) δ 8,91 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,70 (d, 2H), 7,48 (t, 2H), 7,25-7,19 (m, 3H), 7,11 (d, 1H), 6,77-6,69 (m, 2H), 6,04 (d, 1H), 5,62 (d, 1H), 4,25 (d, 1H), 3,93-3,87 (m, 3H), 2,68 (m, 1H), 2,30 (m, 1H), 1,34 (m, 1H), 0,92-0,75 (m, 4H).

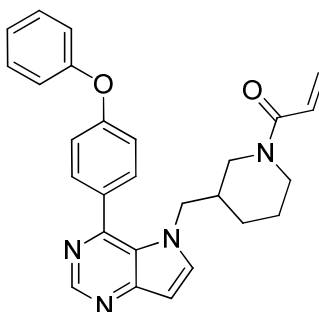
Ejemplo 11



15 1-(3-((4-(4-fenoxifenil)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-5-il)metil)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona (46)

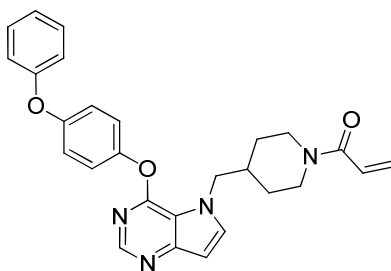
Se preparó 1-(3-((4-(4-fenoxifenil)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-5-il)metil)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona a partir de 4-cloro-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina, ácido (4-fenoxifenil)borónico, 3-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo y cloruro de acrilóilo usando procedimientos similares a los descritos en los métodos A, C, E y F. HPLC: 96 %. EM: $m/z = 425$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 12

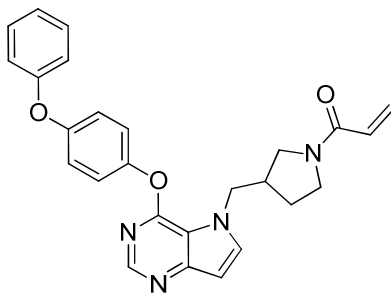


1-(3-((4-(4-fenoxifenil)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-5-il)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (48)

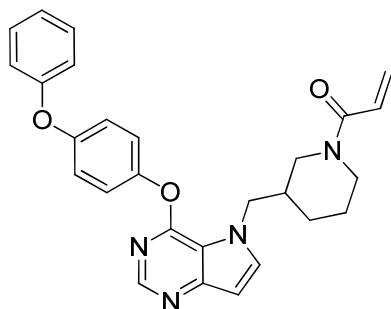
5 Se preparó 1-(3-((4-(4-fenoxifenil)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-5-il)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona a partir de 4-cloro-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina, ácido (4-fenoxifenil)borónico, 3-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo y cloruro de acrilóilo usando procedimientos similares a los descritos en los métodos A, C, E y F. HPLC: 94 %. EM: $m/z = 439$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 13**1-(4-((4-(4-fenoxifenoxi)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-5-il)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (37)**

10 Se preparó 1-(4-((4-(4-fenoxifenoxi)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-5-il)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona a partir de 4-cloro-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina, 4-fenoxifenol, 4-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo y cloruro de acrilóilo usando procedimientos similares a los descritos en los métodos B, C, E y F. HPLC: 99 %. EM: $m/z = 455$ $[M+H]^+$. RMN 1H (DMSO- D_6) δ 8,40 (s, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,44 (t, 2H), 7,36 (d, 2H), 7,22-7,07 (m, 5H), 6,78 (dd, 1H), 6,67 (d, 1H), 6,07 (d, 1H), 5,64 (d, 1H), 4,43-4,36 (m, 3H), 4,05 (d, 1H), 3,00 (t, 1H), 2,59 (t, 1H), 2,21 (m, 1H), 1,59-1,47 (m, 2H), 1,26-1,09 (m, 2H).

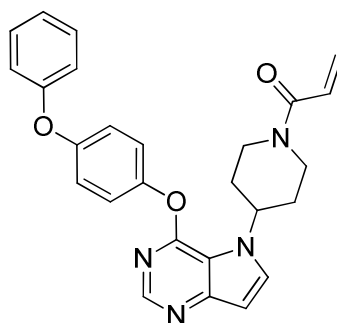
15 Ejemplo 14**1-(3-((4-(4-fenoxifenoxi)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-5-il)metil)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona (29)**

20 Se preparó 1-(3-((4-(4-fenoxifenoxi)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-5-il)metil)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona a partir de 4-cloro-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina, 4-fenoxifenol, 3-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo y cloruro de acrilóilo usando procedimientos similares a los descritos en los métodos B, C, E y F. HPLC: 94 %. EM: $m/z = 441$ $[M+H]^+$.

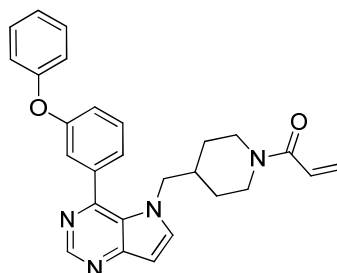
Ejemplo 15

1-(3-((4-(4-fenoxifenoxi)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-5-il)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (15)

5 Se preparó 1-(3-((4-(4-fenoxifenoxi)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-5-il)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona a partir de 4-cloro-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina, 4-fenoxifenol, 3-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo y cloruro de acrilóilo usando procedimientos similares a los descritos en los métodos B, C, E y F. HPLC: 86 %. EM: $m/z = 455$ $[M+H]^+$.

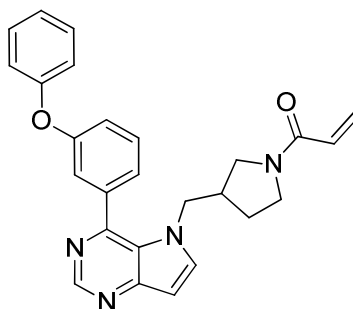
Ejemplo 16**1-(4-(4-(4-fenoxifenoxi)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-5-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (2)**

10 Se preparó 1-(4-(4-(4-fenoxifenoxi)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-5-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona a partir de 4-cloro-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina, 4-fenoxifenol, 4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo y cloruro de acrilóilo usando procedimientos similares a los descritos en los métodos B, C, E y F. HPLC: 98 %. EM: $m/z = 441$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 17**1-(4-(4-(3-fenoxifenil)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-5-il)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (45)**

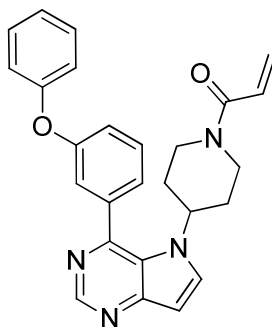
15 Se preparó 1-(4-(4-(3-fenoxifenil)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-5-il)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona a partir de 4-cloro-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina, ácido (3-fenoxifenil)borónico, 4-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo y cloruro de acrilóilo usando procedimientos similares a los descritos en los métodos A, C, E y F. HPLC: 98 %. EM: $m/z = 439$ $[M+H]^+$. RMN 1H (DMSO- D_6) δ 8,92 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,61 (t, 1H), 7,47-7,42 (m, 3H), 7,27-7,24 (m, 2H), 7,20 (t, 1H), 7,09 (d, 2H), 6,78 (d, 1H), 6,72 (dd, 1H), 6,05 (d, 1H), 5,63 (d, 1H), 4,26 (d, 1H), 3,95-3,85 (m, 3H), 2,70 (m, 1H), 2,30 (m, 1H), 1,40 (m, 1H), 0,94-0,75 (m, 4H).

20

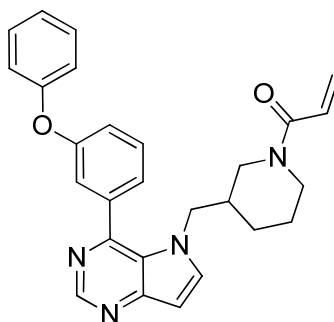
Ejemplo 18

1-(3-((4-(3-fenoxifenil)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-5-il)metil)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona (40)

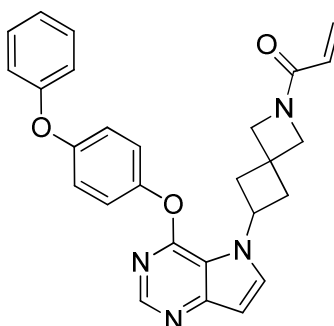
5 Se preparó 1-(3-((4-(3-fenoxifenil)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-5-il)metil)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona a partir de 4-cloro-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina, ácido (3-fenoxifenil)borónico, 3-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo y cloruro de acrilóilo usando procedimientos similares a los descritos en los métodos A, C, E y F. HPLC: 90 %. EM: $m/z = 425$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 19**1-(4-(4-(3-fenoxifenil)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-5-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (50)**

10 Se preparó 1-(4-(4-(3-fenoxifenil)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-5-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona a partir de 4-cloro-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina, ácido (3-fenoxifenil)borónico, 4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo y cloruro de acrilóilo usando procedimientos similares a los descritos en los métodos A, C, E y F. HPLC: 100 %. EM: $m/z = 425$ $[M+H]^+$.

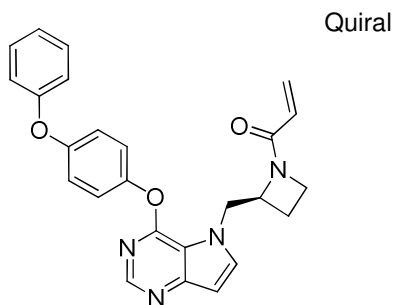
Ejemplo 20**1-(3-((4-(3-fenoxifenil)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-5-il)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (44)**

15 Se preparó 1-(3-((4-(3-fenoxifenil)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-5-il)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona a partir de 4-cloro-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina, ácido (3-fenoxifenil)borónico, 3-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo y cloruro de acrilóilo usando procedimientos similares a los descritos en los métodos A, C, E y F. HPLC: 98 %. EM: $m/z = 439$ $[M+H]^+$.

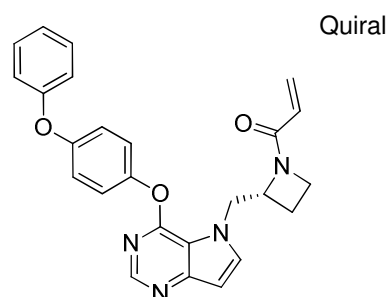
Ejemplo 21

1-(6-(4-(4-fenoxifenoxi)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-5-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona (28)

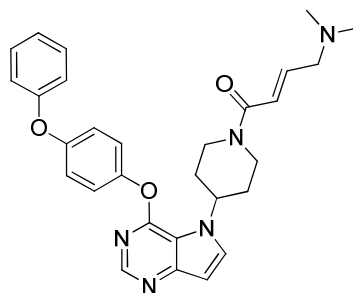
5 Se preparó 1-(6-(4-(4-fenoxifenoxi)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-5-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona a partir de 4-cloro-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina, 4-fenoxifenol, 6-hidroxi-2-azaspiro[3.3]heptan-2-carboxilato de *terc*-butilo y cloruro de acrilóilo usando procedimientos similares a los descritos en los métodos B, C, E y F. HPLC: 92 %. EM: $m/z = 453 [M+H]^+$. RMN 1H (DMSO- D_6) δ 8,35 (s, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,44 (t, 2H), 7,36 (d, 2H), 7,19-7,07 (m, 5H), 6,69 (d, 1H), 6,33-6,23 (m, 1H), 6,08 (d, 1H), 5,66 (d, 1H), 5,27 (m, 1H), 4,38 (s, 1H), 4,22 (s, 1H), 4,08 (s, 1H), 3,92 (s, 1H), 2,90-2,77 (m, 4H).

Ejemplo 22**10 (S)-1-(2-((4-(4-fenoxifenoxi)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-5-il)metil)azetidín-1-il)prop-2-en-1-ona (25)**

Se preparó (S)-1-(2-((4-(4-fenoxifenoxi)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-5-il)metil)azetidín-1-il)prop-2-en-1-ona a partir de 4-cloro-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina, 4-fenoxifenol, 2-(hidroximetil)azetidín-1-carboxilato de (S)-*terc*-butilo y cloruro de acrilóilo usando procedimientos similares a los descritos en los métodos B, C, E y F. HPLC: 80 %. EM: $m/z = 427 [M+H]^+$.

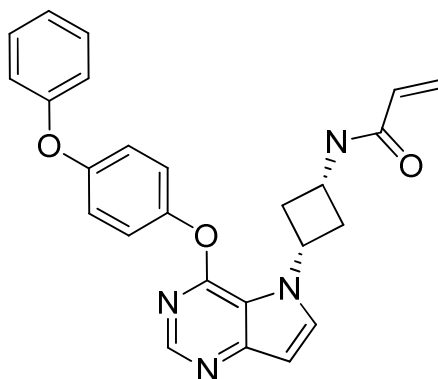
15 Ejemplo 23**(R)-1-(2-((4-(4-fenoxifenoxi)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-5-il)metil)azetidín-1-il)prop-2-en-1-ona (9)**

20 Se preparó (R)-1-(2-((4-(4-fenoxifenoxi)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-5-il)metil)azetidín-1-il)prop-2-en-1-ona a partir de 4-cloro-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina, 4-fenoxifenol, 2-(hidroximetil)azetidín-1-carboxilato de (R)-*terc*-butilo y cloruro de acrilóilo usando procedimientos similares a los descritos en los métodos B, C, E y F. HPLC: 84 %. EM: $m/z = 427 [M+H]^+$.

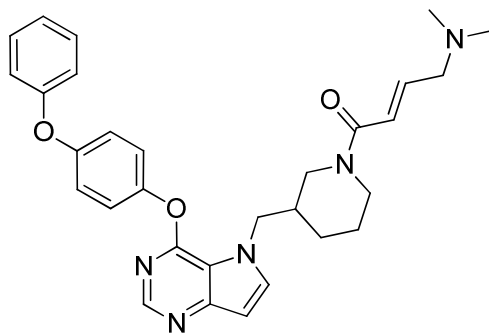
Ejemplo 24

(E)-4-(dimetilamino)-1-(4-(4-(4-fenoxifenoxi)-5H-pirrol[3,2-d]pirimidin-5-il)piperidin-1-il)but-2-en-1-ona (1)

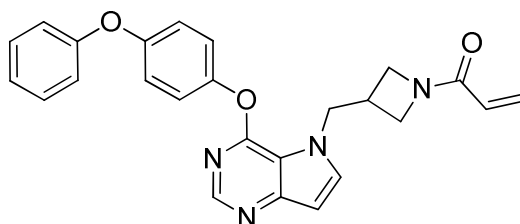
5 Se preparó (E)-4-(dimetilamino)-1-(4-(4-(4-fenoxifenoxi)-5H-pirrol[3,2-d]pirimidin-5-il)piperidin-1-il)but-2-en-1-ona a partir de 4-cloro-5H-pirrol[3,2-d]pirimidina, 4-fenoxifenol, 4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo y ácido (E)-4-(dimetilamino)but-2-enoico usando procedimientos similares a los descritos en los métodos B, C, E y F. HPLC: 99 %. EM: $m/z = 498 [M+H]^+$.

Ejemplo 25**N-(cis-3-(4-(4-fenoxifenoxi)-5H-pirrol[3,2-d]pirimidin-5-il)ciclobutil)acrilamida (10)**

10 Se preparó N-(cis-3-(4-(4-fenoxifenoxi)-5H-pirrol[3,2-d]pirimidin-5-il)ciclobutil)acrilamida a partir de 4-cloro-5H-pirrol[3,2-d]pirimidina, 4-fenoxifenol, (trans-3-hidroxiciclobutil)carbamato de *tert*-butilo y cloruro de acrilóilo usando procedimientos similares a los descritos en los métodos B, C, E y F. HPLC: 99 %. EM: $m/z = 427 [M+H]^+$.

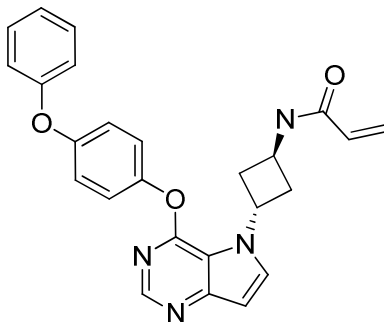
Ejemplo 26**(E)-4-(dimetilamino)-1-(3-((4-(4-fenoxifenoxi)-5H-pirrol[3,2-d]pirimidin-5-il)metil)piperidin-1-il)but-2-en-1-ona (30)**

15 Se preparó (E)-4-(dimetilamino)-1-(3-((4-(4-fenoxifenoxi)-5H-pirrol[3,2-d]pirimidin-5-il)metil)piperidin-1-il)but-2-en-1-ona a partir de 4-cloro-5H-pirrol[3,2-d]pirimidina, 4-fenoxifenol, 3-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo y ácido (E)-4-(dimetilamino)but-2-enoico usando procedimientos similares a los descritos en los métodos B, C, E y G. HPLC: 100 %. EM: $m/z = 512 [M+H]^+$.

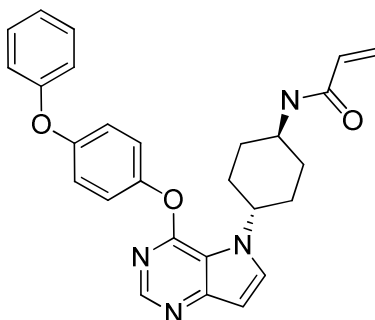
Ejemplo 27

1-(3-((4-(4-fenoxifenoxi)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-5-il)metil)azetidín-1-il)prop-2-en-1-ona (20)

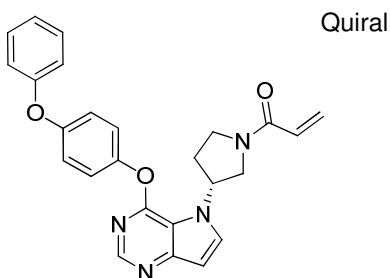
Se preparó 1-(3-((4-(4-fenoxifenoxi)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-5-il)metil)azetidín-1-il)prop-2-en-1-ona a partir de 4-cloro-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina, 4-fenoxifenol, 3-(hidroximetil)azetidín-1-carboxilato de *tert*-butilo y cloruro de acrilóilo usando procedimientos similares a los descritos en los métodos B, C, E y F. HPLC: 74 %. EM: $m/z = 427$ [M+H]⁺.

5 **Ejemplo 28****N-(trans-3-(4-(4-fenoxifenoxi)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-5-il)ciclobutil)acrilamida (8)**

10 Se preparó N-(trans-3-(4-(4-fenoxifenoxi)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-5-il)ciclobutil)acrilamida a partir de 4-cloro-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina, 4-fenoxifenol, (cis-3-hidroxiciclobutil)carbamato de *tert*-butilo y cloruro de acrilóilo usando procedimientos similares a los descritos en los métodos B, C, E y F. HPLC: 97 %. EM: $m/z = 427$ [M+H]⁺. RMN ¹H (DMSO-D₆) δ 8,66 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,21 (d, 1H), 7,43 (t, 2H), 7,35 (d, 2H), 7,19-7,06 (m, 5H), 6,72 (d, 1H), 6,23 (dd, 1H), 6,10 (d, 1H), 5,62-5,56 (m, 2H), 4,39 (m, 1H), 2,97-2,90 (m, 2H), 2,64-2,56 (m, 2H).

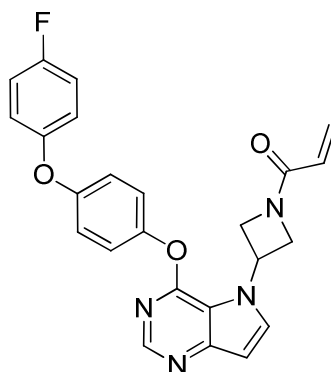
Ejemplo 2915 **N-(trans-4-(4-(4-fenoxifenoxi)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-5-il)ciclohexil)acrilamida (39)**

20 Se preparó N-(trans-4-(4-(4-fenoxifenoxi)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-5-il)ciclohexil)acrilamida a partir de 4-cloro-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina, 4-fenoxifenol, (cis-4-hidroxiciclohexil)carbamato de *tert*-butilo, y cloruro de acrilóilo usando procedimientos similares a los descritos en los métodos B, C, E y F. HPLC: 99 %. EM: $m/z = 455$ [M+H]⁺. RMN ¹H (DMSO-D₆) δ 8,35 (s, 1H), 8,04-7,99 (m, 2H), 7,43 (t, 2H), 7,37 (d, 2H), 7,19-7,06 (m, 5H), 6,68 (d, 1H), 6,21-6,06 (m, 2H), 5,58 (d, 1H), 4,83 (m, 1H), 3,77 (m, 1H), 2,22-2,14 (m, 2H), 2,05-1,96 (m, 4H), 1,50-1,38 (m, 2H).

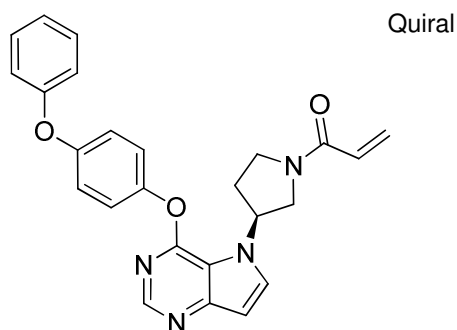
Ejemplo 30

(R)-1-(3-(4-(4-fenoxifenoxi)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-5-il)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona (34)

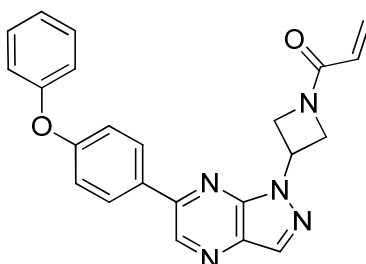
Se preparó (R)-1-(3-(4-(4-fenoxifenoxi)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-5-il)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona a partir de 4-cloro-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina, 4-fenoxifenol, 3-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de (S)-*terc*-butilo y cloruro de acrilóilo usando procedimientos similares a los descritos en los métodos B, C, E y F. HPLC: 100 %. EM: $m/z = 427$ $[M+H]^+$.

5 **Ejemplo 31****1-(3-(4-(4-fluorofenoxi)fenoxi)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-5-il)azetidín-1-il)prop-2-en-1-ona (27)**

10 Se preparó 1-(3-(4-(4-fluorofenoxi)fenoxi)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-5-il)azetidín-1-il)prop-2-en-1-ona a partir de 4-cloro-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina, 4-(4-fluorofenoxi)fenol, 3-hidroxiazetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo y cloruro de acrilóilo usando procedimientos similares a los descritos en los métodos B, C, E y F. HPLC: 98 %. EM: $m/z = 431$ $[M+H]^+$. RMN 1H (DMSO- D_6) δ 8,37 (s, 1H), 8,19 (d, 1H), 7,35-7,24 (m, 4H), 7,14-7,06 (m, 4H), 6,74 (d, 1H), 6,32 (dd, 1H), 6,07 (d, 1H), 5,79 (m, 1H), 5,66 (d, 1H), 4,78 (t, 1H), 4,69 (m, 1H), 4,51-4,41 (m, 2H).

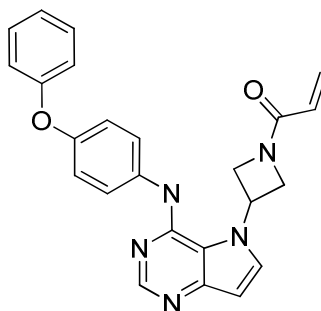
Ejemplo 3215 **(S)-1-(3-(4-(4-fenoxifenoxi)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-5-il)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona (5)**

Se preparó (S)-1-(3-(4-(4-fenoxifenoxi)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-5-il)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona a partir de 4-cloro-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina, 4-fenoxifenol, 3-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de (R)-*terc*-butilo y cloruro de acrilóilo usando procedimientos similares a los descritos en los métodos B, C, E y F. HPLC: 100 %. EM: $m/z = 427$ $[M+H]^+$.

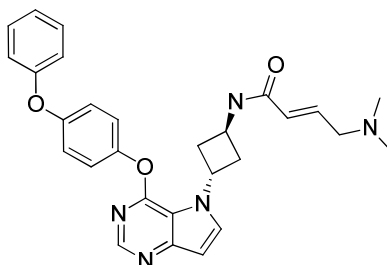
Ejemplo 33

1-(3-(6-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-1-il)azetidín-1-il)prop-2-en-1-ona (23)

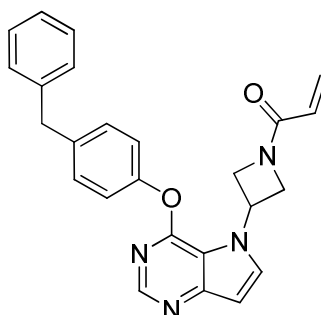
Se preparó 1-(3-(6-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-1-il)azetidín-1-il)prop-2-en-1-ona a partir de 6-cloro-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina, ácido (4-fenoxifenil)borónico, 3-hidroxiacetidin-1-carboxilato de *tert*-butilo y cloruro de acrilóilo usando procedimientos similares a los descritos en los métodos A, C, E y F. HPLC: 100 %. EM: $m/z = 398 [M+H]^+$.
 5 RMN ¹H (DMSO-D₆) δ 9,32 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,32 (d, 2H), 7,47 (t, 2H), 7,26-7,12 (m, 5H), 6,43 (dd, 1H), 6,19 (d, 1H), 5,91 (m, 1H), 5,74 (d, 1H), 4,86 (t, 1H), 4,73 (m, 1H), 4,55 (t, 1H), 4,46 (m, 1H).

Ejemplo 34**1-(3-(4-((4-fenoxifenil)amino)-5H-pirrólo[3,2-d]pirimidín-5-il)azetidín-1-il)prop-2-en-1-ona (6)**

Se preparó 1-(3-(4-((4-fenoxifenil)amino)-5H-pirrólo[3,2-d]pirimidín-5-il)azetidín-1-il)prop-2-en-1-ona a partir de 4-cloro-5H-pirrólo[3,2-d]pirimidina, 4-fenoxianilina, 3-yodoacetidin-1-carboxilato de *tert*-butilo y cloruro de acrilóilo usando procedimientos similares a los descritos en los métodos I, D, E y F. HPLC: 87 %. EM: $m/z = 412 [M+H]^+$.

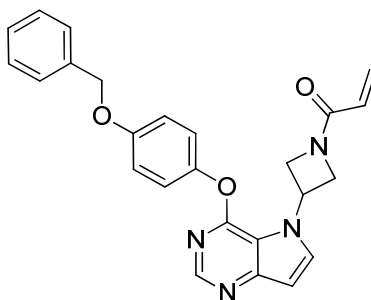
Ejemplo 35**15 (E)-4-(dimetilamino)-N-(trans-3-(4-(4-fenoxifenoxi)-5H-pirrólo[3,2-d]pirimidín-5-il)ciclobutil)but-2-enamida (33)**

Se preparó (E)-4-(dimetilamino)-N-(trans-3-(4-(4-fenoxifenoxi)-5H-pirrólo[3,2-d]pirimidín-5-il)ciclobutil)but-2-enamida a partir de 4-cloro-5H-pirrólo[3,2-d]pirimidina, 4-fenoxifenol, (cis-3-hidroxiciclobutil)carbomato de *tert*-butilo y ácido (E)-4-(dimetilamino)but-2-enoico usando procedimientos similares a los descritos en los métodos B, C, E y G. HPLC: 100 %. EM: $m/z = 484 [M+H]^+$. RMN ¹H (DMSO-D₆) δ 8,57 (d, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,18 (d, 1H), 7,43 (t, 2H), 7,34 (d, 2H),
 20 7,19-7,06 (m, 5H), 6,70 (d, 1H), 6,57 (doblete de tripletes, 1H), 6,06 (d, 1H), 5,57 (quintuplete, 1H), 4,37 (m, 1H), 3,08-2,99 (m, 2H), 2,97-2,87 (m, 2H), 2,63-2,55 (m, 2H), 2,17 (s, 6H).

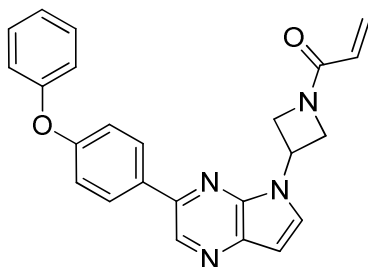
Ejemplo 36

1-(3-(4-(4-bencilfenoxi)-5H-pirrol[3,2-d]pirimidin-5-il)azetidín-1-il)prop-2-en-1-ona (17)

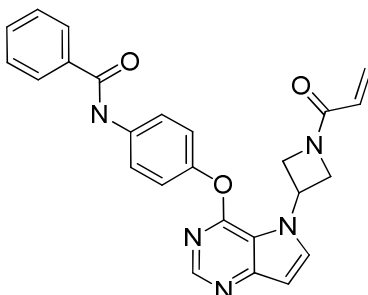
5 Se preparó 1-(3-(4-(4-bencilfenoxi)-5H-pirrol[3,2-d]pirimidin-5-il)azetidín-1-il)prop-2-en-1-ona a partir de 4-cloro-5H-pirrol[3,2-d]pirimidina, 4-bencilfenol, 3-hidroxiacetidin-1-carboxilato de *tert*-butilo y cloruro de acrilóilo usando procedimientos similares a los descritos en los métodos B, C, E y F. HPLC: 100 %. EM: $m/z = 411$ $[M+H]^+$. RMN 1H (DMSO- d_6) δ 8,32 (s, 1H), 8,19 (d, 1H), 7,33-7,28 (m, 6H), 7,23-7,20 (m, 3H), 6,73 (d, 1H), 6,31 (dd, 1H), 6,05 (d, 1H), 5,78 (m, 1H), 5,63 (d, 1H), 4,77 (m, 1H), 4,67 (m, 1H), 4,50-4,38 (m, 2H), 3,99 (s, 2H).

Ejemplo 37**1-(3-(4-(4-(benciloxi)fenoxi)-5H-pirrol[3,2-d]pirimidin-5-il)azetidín-1-il)prop-2-en-1-ona (16)**

10 Se preparó 1-(3-(4-(4-(benciloxi)fenoxi)-5H-pirrol[3,2-d]pirimidin-5-il)azetidín-1-il)prop-2-en-1-ona a partir de 4-cloro-5H-pirrol[3,2-d]pirimidina, 4-(benciloxi)fenol, 3-hidroxiacetidin-1-carboxilato de *tert*-butilo y cloruro de acrilóilo usando procedimientos similares a los descritos en los métodos B, C, E y F. HPLC: 100 %. EM: $m/z = 427$ $[M+H]^+$. RMN 1H (DMSO- d_6) δ 8,33 (s, 1H), 8,18 (d, 1H), 7,51-7,32 (m, 5H), 7,24 (d, 2H), 7,08 (d, 2H), 6,73 (d, 1H), 6,32 (dd, 1H), 6,06 (d, 1H), 5,79 (m, 1H), 5,65 (d, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,78 (t, 1H), 4,68 (m, 1H), 4,52-4,38 (m, 2H).

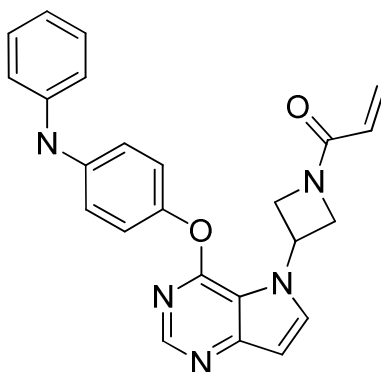
15 Ejemplo 38**1-(3-(3-(4-fenoxifenil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-5-il)azetidín-1-il)prop-2-en-1-ona (7)**

20 Se preparó 1-(3-(3-(4-fenoxifenil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-5-il)azetidín-1-il)prop-2-en-1-ona a partir de 3-bromo-5H-pirazolo[2,3-b]pirazina, ácido (4-fenoxifenil)borónico, 3-yodoacetidin-1-carboxilato de *tert*-butilo y cloruro de acrilóilo usando procedimientos similares a los descritos en los métodos A, D, E y F. HPLC: 100 %. EM: $m/z = 397$ $[M+H]^+$. RMN 1H (DMSO- d_6) δ 9,08 (s, 1H), 8,22-8,16 (m, 3H), 7,45 (t, 2H), 7,21 (t, 1H), 7,13-7,07 (m, 4H), 6,76 (d, 1H), 6,43 (dd, 1H), 6,19 (d, 1H), 5,76-5,63 (m, 2H), 4,81 (d, 2H), 4,51 (d, 2H).

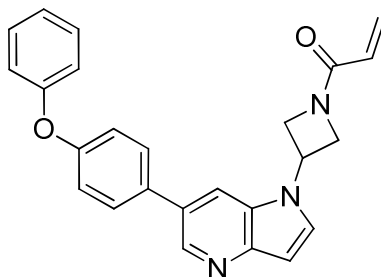
Ejemplo 39

N-(4-((5-(1-acriloilazetidín-3-il)-5H-pirrólo[3,2-d]pirimidín-4-il)oxi)fenil)benzamida (35)

5 Se preparó N-(4-((5-(1-acriloilazetidín-3-il)-5H-pirrólo[3,2-d]pirimidín-4-il)oxi)fenil)benzamida a partir de 4-cloro-5H-pirrólo[3,2-d]pirimidina, N-(4-hidroxifenil)benzamida, 3-yodoazetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo y cloruro de acrilóilo usando procedimientos similares a los descritos en los métodos B, D, E y F. HPLC: 94 %. EM: $m/z = 440$ $[M+H]^+$. RMN 1H (DMSO- d_6) δ 10,34 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,20 (d, 1H), 7,99 (d, 2H), 7,85 (d, 2H), 7,65-7,52 (m, 3H), 7,31 (d, 2H), 6,75 (d, 1H), 6,34 (dd, 1H), 6,08 (d, 1H), 5,81 (m, 1H), 5,67 (d, 1H), 4,85-4,66 (m, 2H), 4,55-4,40 (m, 2H).

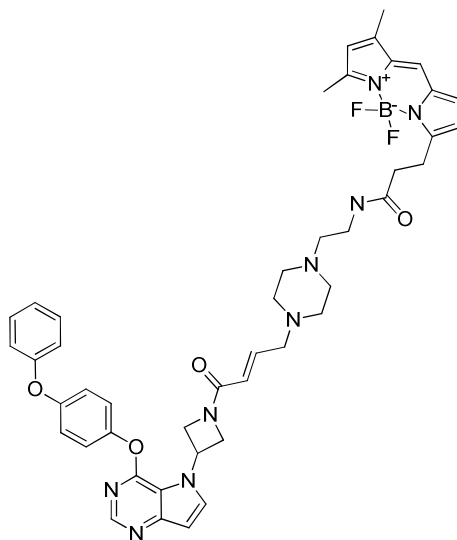
Ejemplo 40**1-(3-(4-(4-(fenilamino)fenoxi)-5H-pirrólo[3,2-d]pirimidín-5-il)azetidín-1-il)prop-2-en-1-ona (22)**

10 Se preparó 1-(3-(4-(4-(fenilamino)fenoxi)-5H-pirrólo[3,2-d]pirimidín-5-il)azetidín-1-il)prop-2-en-1-ona a partir de 4-cloro-5H-pirrólo[3,2-d]pirimidina, 4-(fenilamino)fenol, 3-hidroxiazetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo y cloruro de acrilóilo usando procedimientos similares a los descritos en los métodos B, C, E y F. HPLC: 100 %. EM: $m/z = 412$ $[M+H]^+$. RMN 1H (DMSO- d_6) δ 8,35 (s, 1H), 8,20-8,16 (m, 2H), 7,28-7,05 (m, 8H), 6,83 (t, 1H), 6,73 (d, 1H), 6,34 (dd, 1H), 6,08 (d, 1H), 5,80 (m, 1H), 5,67 (d, 1H), 4,79 (t, 1H), 4,69 (m, 1H), 4,54-4,38 (m, 2H).

15 Ejemplo 41**1-(3-(6-(4-fenoxifenil)-1H-pirrólo[3,2-b]piridin-1-il)azetidín-1-il)prop-2-en-1-ona (4)**

20 Se preparó 1-(3-(6-(4-fenoxifenil)-1H-pirrólo[3,2-b]piridin-1-il)azetidín-1-il)prop-2-en-1-ona a partir de 6-cloro-1H-pirrólo[3,2-b]piridina, ácido (4-fenoxifenil)borónico, 3-yodoazetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo y cloruro de acrilóilo usando procedimientos similares a los descritos en los métodos A, D, E y F. HPLC: 98 %. EM: $m/z = 396$ $[M+H]^+$. RMN 1H (DMSO- d_6) δ 8,69 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,79 (d, 2H), 7,43 (t, 3H), 7,21-7,05 (m, 5H), 6,72 (d, 1H), 6,42 (dd, 1H), 6,19 (d, 1H), 5,78-5,62 (m, 2H), 4,81 (t, 1H), 4,66-4,49 (m, 2H), 4,32 (m, 1H).

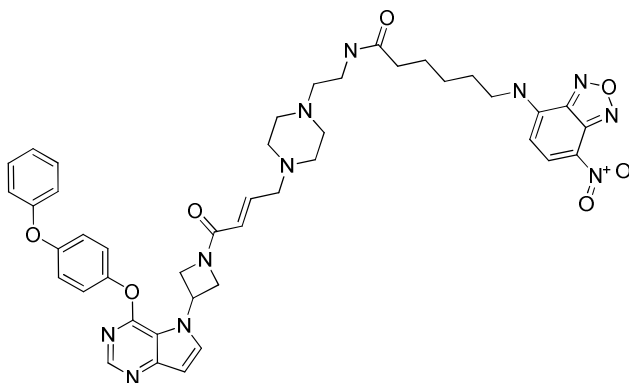
Ejemplo 42



5 **(E)-5,5-difluoro-1,3-dimetil-7-(3-oxo-3-((2-(4-(4-oxo-4-(3-(4-(4-fenoxifenoxi)-5H-pirrol[3,2-d]pirimidin-5-il)azetidín-1-il)but-2-en-1-il)piperazin-1-il)etil)amino)propil)-5H-dipirrol[1,2-c:2',1'-f][1,3,2]diazaborinin-4-io-5-uida (32)**

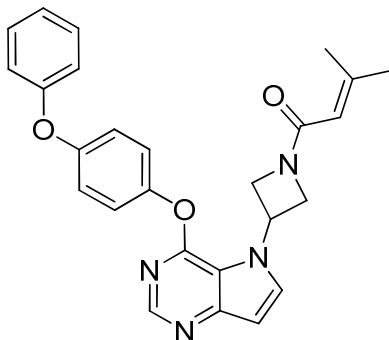
Se preparó (E)-5,5-difluoro-1,3-dimetil-7-(3-oxo-3-((2-(4-(4-oxo-4-(3-(4-(4-fenoxifenoxi)-5H-pirrol[3,2-d]pirimidin-5-il)azetidín-1-il)but-2-en-1-il)piperazin-1-il)etil)amino)propil)-5H-dipirrol[1,2-c:2',1'-f][1,3,2]diazaborinin-4-io-5-uida a partir de 4-cloro-5H-pirrol[3,2-d]pirimidina, 4-fenoxifenol, 3-hidroxiacetidín-1-carboxilato de *tert*-butilo, ácido (E)-4-(4-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)etil)piperazin-1-il)but-2-enoico y 7-(2-carboxietil)-5,5-difluoro-1,3-dimetil-5H-dipirrol[1,2-c:2',1'-f][1,3,2]diazaborinin-4-io-5-uida usando procedimientos similares a los descritos en los métodos B, C, E, G, E y G. HPLC: 95 %. EM: $m/z = 829$ [M+H]⁺.

Ejemplo 43

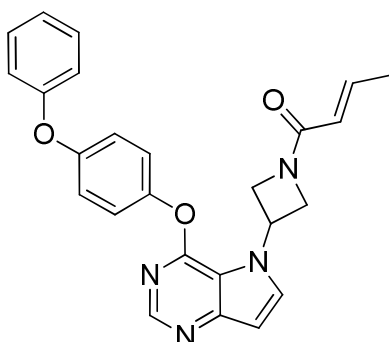


15 **(E)-6-((7-nitrobenzo[c][1,2,5]oxadiazol-4-il)amino)-N-(2-(4-(4-oxo-4-(3-(4-(4-fenoxifenoxi)-5H-pirrol[3,2-d]pirimidin-5-il)azetidín-1-il)but-2-en-1-il)piperazin-1-il)etil)hexanamida (31)**

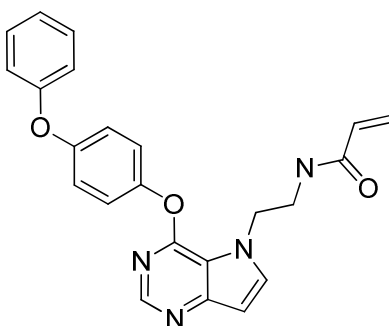
Se preparó (E)-6-((7-nitrobenzo[c][1,2,5]oxadiazol-4-il)amino)-N-(2-(4-(4-oxo-4-(3-(4-(4-fenoxifenoxi)-5H-pirrol[3,2-d]pirimidin-5-il)azetidín-1-il)but-2-en-1-il)piperazin-1-il)etil)hexanamida a partir de 4-cloro-5H-pirrol[3,2-d]pirimidina, 4-fenoxifenol, 3-yodoacetidín-1-carboxilato de *tert*-butilo, ácido (E)-4-(4-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)etil)piperazin-1-il)but-2-enoico y ácido 6-((7-nitrobenzo[c][1,2,5]oxadiazol-4-il)amino)hexanoico usando procedimientos similares a los descritos en los métodos B, D, E, G, E y H. HPLC: 95 %. EM: $m/z = 830$ [M+H]⁺.

Ejemplo 44**3-metil-1-(3-(4-(4-fenoxifenoxi)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-5-il)azetidín-1-il)but-2-en-1-ona (49)**

5 Se preparó 3-metil-1-(3-(4-(4-fenoxifenoxi)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-5-il)azetidín-1-il)but-2-en-1-ona a partir de 4-cloro-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina, 4-fenoxifenol, 3-bromoazetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo y cloruro de 3-metilbut-2-enoílo usando procedimientos similares a los descritos en los métodos B, D, E y F. HPLC: 100 %. EM: $m/z = 441$ $[M+H]^+$. RMN 1H (DMSO- d_6) δ 8,36 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 7,43 (t, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,20-7,04 (m, 5H), 6,73 (d, 1H), 5,78-5,67 (m, 2H), 4,70-4,55 (m, 2H), 4,45-4,31 (m, 2H), 2,00 (s, 3H), 1,81 (s, 3H).

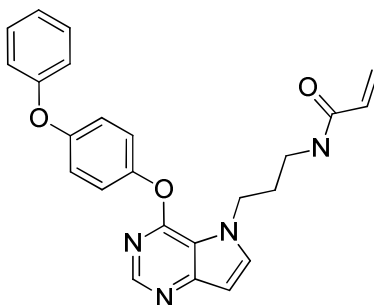
Ejemplo 45**(E)-1-(3-(4-(4-fenoxifenoxi)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-5-il)azetidín-1-il)but-2-en-1-ona (38)**

10
15 Se preparó (E)-1-(3-(4-(4-fenoxifenoxi)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-5-il)azetidín-1-il)but-2-en-1-ona a partir de 4-cloro-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina, 4-fenoxifenol, 3-bromoazetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo y ácido (E)-but-2-enoico usando procedimientos similares a los descritos en los métodos B, D, E y H. HPLC: 98 %. EM: $m/z = 427$ $[M+H]^+$. RMN 1H (DMSO- d_6) δ 8,37 (s, 1H), 8,18 (d, 1H), 7,43 (t, 2H), 7,34 (d, 2H), 7,17 (t, 1H), 7,12-7,04 (m, 4H), 6,74 (d, 1H), 6,61 (m, 1H), 6,02 (d, 1H), 5,78 (m, 1H), 4,78-4,61 (m, 2H), 4,50-4,34 (m, 2H), 1,81 (d, 3H).

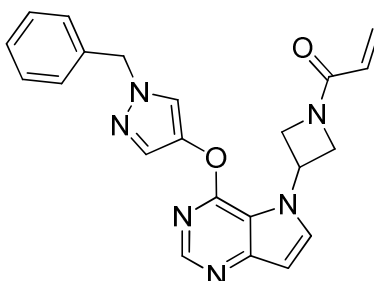
Ejemplo 46

N-(2-(4-(4-fenoxifenoxi)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-5-il)etil)acrilamida (42)

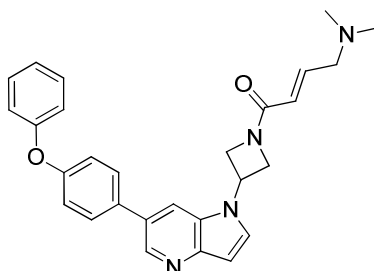
5 Se preparó N-(2-(4-(4-fenoxifenoxi)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-5-il)etil)acrilamida a partir de 4-cloro-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina, 4-fenoxifenol, (2-yodoetil)carbamato de *tert*-butilo y ácido acrílico usando procedimientos similares a los descritos en los métodos B, D, E y H. HPLC: 99 %. EM: $m/z = 401$ [M+H]⁺. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 8,32 (s, 1H), 8,19 (t, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,43 (t, 2H), 7,34 (d, 2H), 7,20-7,04 (m, 5H), 6,62 (d, 1H), 6,13 (dd, 1H), 6,02 (d, 1H), 5,56 (d, 1H), 4,54 (t, 2H), 3,65 (c, 2H).

Ejemplo 47**N-(3-(4-(4-fenoxifenoxi)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-5-il)propil)acrilamida (26)**

10 Se preparó N-(3-(4-(4-fenoxifenoxi)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-5-il)propil)acrilamida a partir de 4-cloro-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina, 4-fenoxifenol, (3-yodopropil)carbamato de *tert*-butilo y ácido acrílico usando procedimientos similares a los descritos en los métodos B, D, E y H. HPLC: 97 %. EM: $m/z = 415$ [M+H]⁺. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 8,32 (s, 1H), 8,14 (t, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,43 (t, 2H), 7,34 (d, 2H), 7,21-7,04 (m, 5H), 6,63 (d, 1H), 6,19-6,00 (m, 2H), 5,54 (d, 1H), 4,48 (t, 2H), 3,20-3,09 (m, 2H), 2,05 (quintuplete, 2H).

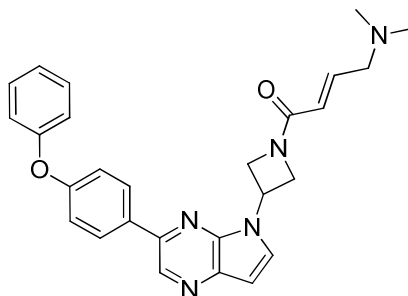
15 Ejemplo 48**1-(3-(4-((1-bencil-1H-pirazol-4-il)oxi)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-5-il)azetidín-1-il)prop-2-en-1-ona (43)**

20 Se preparó 1-(3-(4-((1-bencil-1H-pirazol-4-il)oxi)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-5-il)azetidín-1-il)prop-2-en-1-ona a partir de 4-cloro-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina, 1-bencil-1H-pirazol-4-ol, 3-bromoazetidín-1-carboxilato de *tert*-butilo y ácido acrílico usando procedimientos similares a los descritos en los métodos B, D, E y H. HPLC: 88 %. EM: $m/z = 401$ [M+H]⁺.

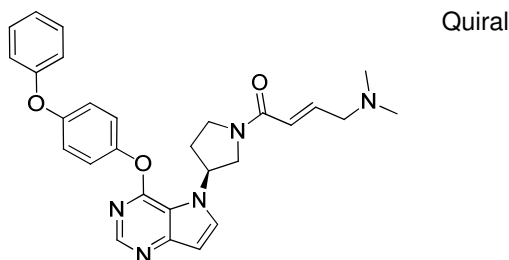
Ejemplo 49

(E)-4-(dimetilamino)-1-(3-(6-(4-fenoxifenil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il)azetidín-1-il)but-2-en-1-ona (13)

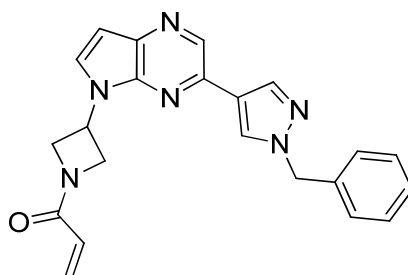
5 Se preparó (E)-4-(dimetilamino)-1-(3-(6-(4-fenoxifenil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il)azetidín-1-il)but-2-en-1-ona a partir de 6-cloro-1H-pirrolo[3,2-b]piridina, ácido (4-fenoxifenil)borónico, 3-yodoazetidín-1-carboxilato de *tert*-butilo y ácido (E)-4-(dimetilamino)but-2-enoico usando procedimientos similares a los descritos en los métodos A, D, E y H. HPLC: 98 %. EM: $m/z = 453$ [M+H]⁺. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 8,69 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,78 (quintuplete, 1H), 4,79 (t, 1H), 4,64-4,47 (m, 2H), 4,29 (m, 1H), 3,19 (d, 2H), 2,25 (s, 6H).

Ejemplo 50**(E)-4-(dimetilamino)-1-(3-(3-(4-fenoxifenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-5-il)azetidín-1-il)but-2-en-1-ona (24)**

10 Se preparó (E)-4-(dimetilamino)-1-(3-(3-(4-fenoxifenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-5-il)azetidín-1-il)but-2-en-1-ona a partir de 3-bromo-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina, ácido (4-fenoxifenil)borónico, 3-yodoazetidín-1-carboxilato de *tert*-butilo y ácido (E)-4-(dimetilamino)but-2-enoico usando procedimientos similares a los descritos en los métodos A, D, E y H. HPLC: 95 %. EM: $m/z = 454$ [M+H]⁺. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 9,07 (s, 1H), 8,23-8,13 (m, 3H), 7,45 (t, 2H), 7,21 (t, 1H), 7,10 (t, 4H), 6,78-6,62 (m, 2H), 6,23 (d, 1H), 5,64 (quintuplete, 1H), 4,79 (d, 2H), 4,48 (d, 2H), 3,08 (d, 2H), 2,16 (s, 6H).

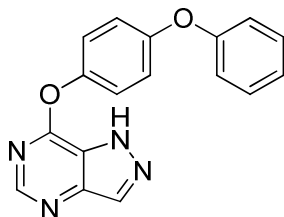
15 Ejemplo 51**(S,E)-4-(dimetilamino)-1-(3-(4-(4-fenoxifenoxi)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidín-5-il)pirrolidín-1-il)but-2-en-1-ona (18)**

20 Se preparó (S,E)-4-(dimetilamino)-1-(3-(4-(4-fenoxifenoxi)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidín-5-il)pirrolidín-1-il)but-2-en-1-ona a partir de 4-cloro-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina, 4-fenoxifenol, 3-hidroxipirrolidín-1-carboxilato de (R)-*tert*-butilo y ácido (E)-4-(dimetilamino)but-2-enoico usando procedimientos similares a los descritos en los métodos B, C, E y H. HPLC: 100 %. EM: $m/z = 484$ [M+H]⁺. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 10,20 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,75-7,29 (m, 8H), 6,93-6,58 (m, 3H), 6,42 (dd, 1H), 6,25 (d, 1H), 5,77 (d, 1H), 5,49 (s, 2H).

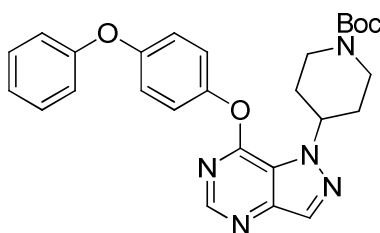
Ejemplo 52

1-(3-(3-(1-bencil-1H-pirazol-4-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-5-il)azetidín-1-il)prop-2-en-1-ona (52)

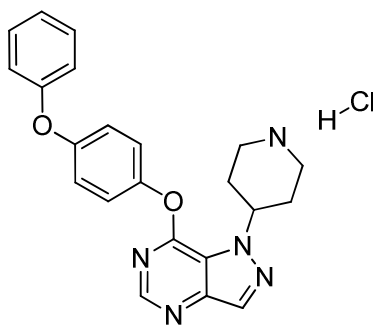
5 Se preparó 1-(3-(3-(1-bencil-1H-pirazol-4-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-5-il)azetidín-1-il)prop-2-en-1-ona a partir de 3-bromo-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina, 1-bencil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol, 3-yodoazetidín-1-carboxilato de *tert*-butilo y cloruro de acrililo usando procedimientos similares a los descritos en los métodos A, D, E y F. HPLC: 98 %. EM: $m/z = 385 [M+H]^+$. RMN 1H (DMSO- d_6) δ 8,83 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,40-7,29 (m, 5H), 6,70 (d, 1H), 6,42 (dd, 1H), 6,20 (d, 1H), 5,72 (d, 1H), 5,61 (quintuplete, 1H), 5,40 (s, 2H), 4,81-4,70 (m, 2H), 4,49 (d, 2H).

Ejemplo 53**10 7-(4-fenoxifenoxi)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (método J)**

15 En un vial para microondas que contenía 7-cloro-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (1,00 g; 6,47 mmol; 1,00 eq.), 4-fenoxifenol (1807,17 mg; 9,71 mmol; 1,50 eq.), carbonato de cesio (4216,18 mg; 12,94 mmol; 2,00 eq.) se añadió DMF (15,00 ml; 194,54 mmol; 30,07 eq.). La mezcla se agitó a 50 °C durante 16 h antes de que se concentrara y purificara con una columna de KPNH de 50 g (gradiente 65-100 % de EtOAc en EOAc/hexano) para obtener el producto deseado como un sólido de color amarillo (830,7 mg, 42 %). RMN 1H (CD_3OD) δ 8,49 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,27-7,46 (m, 4H), 7,04-7,23 (m, 5H). HPLC: 98 %. EM: $m/z = 305 [M+H]^+$

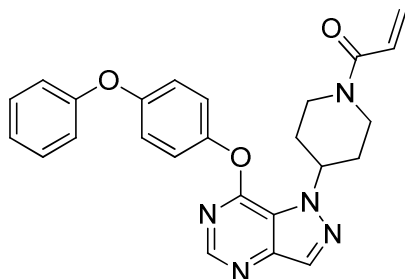
**4-(7-(4-fenoxifenoxi)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (método K)**

20 En un vial para microondas de 10 ml que contenía 7-(4-fenoxifenoxi)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (20,00 mg; 0,07 mmol; 1,00 eq.), trifenilfosfina (51,72 mg; 0,20 mmol; 3,00 eq.) y éster *tert*-butílico del ácido 4-hidroxi-piperidin-1-carboxílico (26,46 mg; 0,13 mmol; 2,00 eq.) se añadió THF (1,00 ml; 37,03 mmol; 563,40 eq.) seguido de (*E*)-diazén-1,2-dicarboxilato de diisopropilo (0,04 ml; 0,20 mmol; 3,00 eq.). La solución se agitó a TA durante 1 h antes de que se concentrara y se llevara al siguiente paso sin purificación.

**25 clorhidrato de 7-(4-fenoxifenoxi)-1-(piperidin-4-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (método L)**

En un vial para microondas de 10 ml que contenía éster *tert*-butílico del ácido 4-[7-(4-fenoxifenoxi)-pirazolo[4,3-d]pirimidin-1-il]-piperidin-1-carboxílico (1360,26 mg; 2,79 mmol; 1,00 eq.) en metanol (5,00 ml) se añadió cloruro de

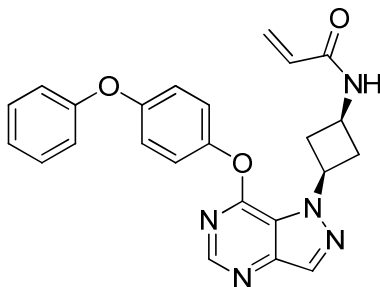
hidrógeno (4,0 N en dioxano; 3,00 ml; 13,95 mmol; 5,00 eq.). La solución se agitó a TA durante 1 h antes de que se concentrara y se llevara al siguiente paso sin purificación.



1-(4-(7-(4-fenoxifenoxi)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (12) (método M)

- 5 En un vial para microondas de 10 ml se añadieron clorhidrato de 7-(4-fenoxi-fenoxi)-1-piperidin-4-il-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (80,00 mg; 0,19 mmol; 1,00 eq.), ácido acrílico (12,04 μ l; 0,19 mmol; 1,00 eq.), etil-diisopropil-amina (0,16 ml; 0,94 mmol; 5,00 eq.) y 1,2-dicloroetano (2,00 ml; 25,26 mmol; 133,86 eq.). La mezcla se agitó durante 5 min antes de que se añadiera lentamente 2,4,6-trioxido de 2,4,6-tripropil-[1,3,5,2,4,6]trioxatrisfosfinano (75,00 μ l; 0,19 mmol; 1,00 eq.). La mezcla obtenida se agitó a TA durante 1 h antes de que se concentrara y purificara usando
- 10 HPLC preparativa (eluyendo a partir de 50-80 % de CH₃CN en NH₄OH/H₂O al 0,1 %) para obtener el producto deseado como un sólido de color blanco tras la liofilización (2,8 mg; 3,2 %). HPLC: 96 %. EM: $m/z = 442[M+H]^+$. RMN ¹H (MeOH-d₄) δ 8,31 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,25 (m, 4H), 7,0 (m, 5H), 6,76 (d, 1H), 6,12 (d, 1H), 5,64 (d, 1H), 5,25 (s, 1H), 4,61 (d, 1H), 4,23 (d, 1H), 3,28 (m, 1H), 2,99 (t, 1H), 2,19 (m, 4H).

Ejemplo 54

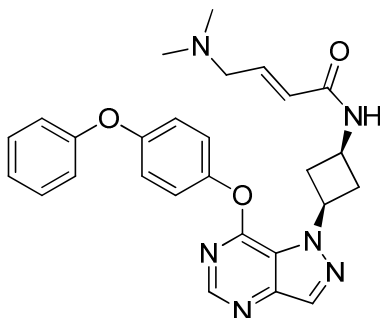


15

N-((1s,3s)-3-(7-(4-fenoxifenoxi)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-1-il)ciclobutil)acrilamida (11) (configuración relativa)

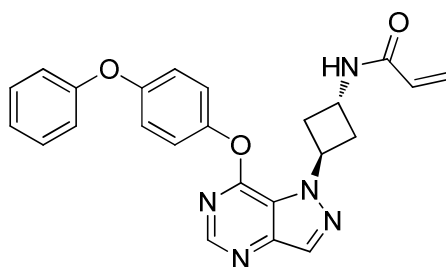
- Se preparó *N*-((1s,3s)-3-(7-(4-fenoxifenoxi)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-1-il)ciclobutil)acrilamida a partir de 7-cloro-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina, 4-fenoxifenol, ((1s,3s)-3-aminociclobutil)carbamato de *tert*-butilo y ácido acrílico usando
- 20 procedimientos similares a los proporcionados en los métodos J, K, L y M. HPLC: 99 %. EM: $m/z = 428 [M+H]^+$. RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,56 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,11-7,41 (m, 11H), 6,36 (d, 1H), 6,08 (m, 2H), 5,73 (m, 1H), 5,47 (m, 1H), 4,56 (m, 1H), 3,17 (m, 2H), 2,79 (m, 2H).

Ejemplo 55



(E)-4-(dimetilamino)-N-((1s,3s)-3-(7-(4-fenoxifenoxi)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-1-il)ciclobutil)but-2-enamida (36)**(configuración relativa)**

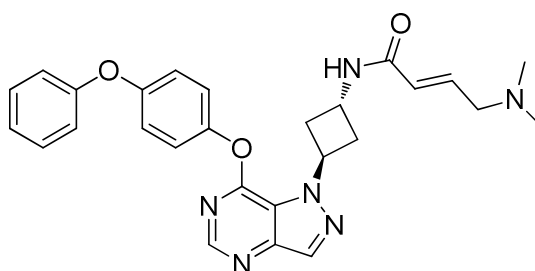
5 Se preparó (E)-4-(dimetilamino)-N-((1s,3s)-3-(7-(4-fenoxifenoxi)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-1-il)ciclobutil)but-2-enamida a partir de 7-cloro-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina, 4-fenoxifenol, ((1s,3s)-3-aminociclobutil)carbamato de *tert*-butilo y clorhidrato del ácido (E)-4-(dimetilamino)but-2-enoico usando procedimientos similares a los proporcionados en los métodos J, K, L y M. HPLC: 93 %. EM: $m/z = 485[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$) δ 8,56 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,11-7,41 (m, 11H), 6,40 (m, 1H), 5,48 (m, 1H), 5,02 (m, 2H), 4,47 (m, 1H), 3,86 (m, 1H), 3,17 (m, 2H), 2,94 (m, 8H).

Ejemplo 56

10

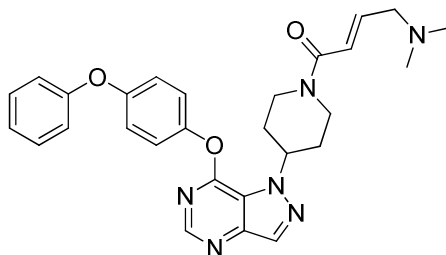
N-((1r,3r)-3-(7-(4-fenoxifenoxi)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-1-il)ciclobutil)acrilamida (21)**(configuración relativa)**

15 Se preparó N-((1r,3r)-3-(7-(4-fenoxifenoxi)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-1-il)ciclobutil)-3-(piperidin-1-il)propanamida a partir de 7-cloro-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina, 4-fenoxifenol, ((1r,3r)-3-aminociclobutil)carbamato de *tert*-butilo y ácido acrílico usando procedimientos similares a los proporcionados en los métodos J, K, L y M. HPLC: 99 %. EM: $m/z = 428 [M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$) δ 8,54 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,11-7,41 (m, 11H), 6,33 (d, 1H), 6,15 (m, 1H), 5,92 (m, 1H), 5,72 (m, 1H), 3,27 (m, 2H), 2,80 (m, 2H).

Ejemplo 57**(E)-4-(dimetilamino)-N-((1r,3r)-3-(7-(4-fenoxifenoxi)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-1-il)ciclobutil)but-2-enamida (41)****(configuración relativa)**

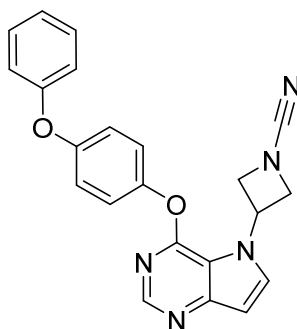
25 Se preparó (E)-4-(dimetilamino)-N-((1r,3r)-3-(7-(4-fenoxifenoxi)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-1-il)ciclobutil)but-2-enamida a partir de 7-cloro-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina, 4-fenoxifenol, ((1r,3r)-3-aminociclobutil)carbamato de *tert*-butilo y clorhidrato del ácido (E)-4-(dimetilamino)but-2-enoico usando procedimientos similares a los proporcionados en los métodos J, K, L y M. HPLC: 99 %. EM: $m/z = 485 [M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$) δ 8,55 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,11-7,41 (m, 11H), 6,79 (d, 1H), 6,43 (m, 2H), 5,81 (m, 1H), 5,00 (m, 1H), 4,75 (m, 1H), 3,75 (m, 2H), 3,19 (m, 2H), 2,89 (s, 6H).

Ejemplo 58

**(E)-4-(dimetilamino)-1-(4-(7-(4-fenoxifenoxi)-1H-pirazol[4,3-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-il)but-2-en-1-ona (14)**

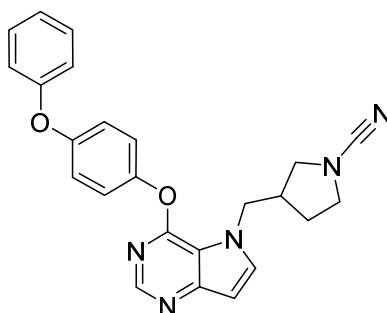
5 Se preparó (E)-4-(dimetilamino)-1-(4-(7-(4-fenoxifenoxi)-1H-pirazol[4,3-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-il)but-2-en-1-ona a partir de 7-cloro-1H-pirazol[4,3-d]pirimidina, 4-fenoxifenol, 4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo y clorhidrato del ácido (E)-4-(dimetilamino)but-2-enoico usando procedimientos similares a los proporcionados en los métodos J, K, L y M. HPLC: 95 %. EM: $m/z = 499 [M+H]^+$. RMN 1H (DMSO- d_6) δ 8,50 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,46 (m, 4H), 7,11 (m, 5H), 6,79 (m, 1H), 6,59 (m, 1H), 5,23 (m, 1H), 4,52 (m, 1H), 4,25 (m, 1H), 2,96 (t, 1H), 2,47 (s, 6H), 2,22 (m, 2H), 2,04 (m, 2H).

10 Ejemplo 59

**3-[4-(4-fenoxifenoxi)-5H-pirrol[3,2-d]pirimidin-5-il]azetidina-1-carbonitrilo (68)**

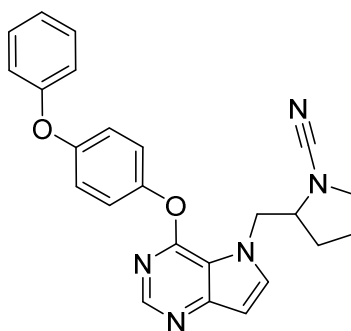
15 A una solución de (3-[4-(4-fenoxifenoxi)-5H-pirrol[3,2-d]pirimidin-5-il]azetidina (700 mg, 1,95 mmol, 1,00 equiv) en diclorometano/agua (3:1, 10 ml) se añadió bicarbonato sódico (657 mg; 7,82 mmol; 4,00 equiv) a TA. A esto le siguió la adición de bromuro de carbononitrídico (249 mg; 2,35 mmol; 1,20 equiv). La solución resultante se agitó durante toda la noche a TA. La mezcla de reacción se detuvo con 10 ml de agua y se extrajo con 3 x 20 ml de diclorometano. Las fases orgánicas se mezclaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron a presión reducida. El producto sin procesar se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: columna XBridge Prep C18 OBD, 19 x 150 mm, 5 μ m; MeCN en agua (con NH_4HCO_3 10 mM), gradiente del 40,0 % al 50,0 % en 11 min. Se obtuvo 3-[4-(4-fenoxifenoxi)-5H-pirrol[3,2-d]pirimidin-5-il]azetidina-1-carbonitrilo como un sólido de color amarillo (30 mg, 10 % para los 3 pasos). HPLC: 99,0 %, $t_R = 1,805$ min. EM: $m/z = 384,3 [M+H]^+$. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,37 (s, 1H), 8,25 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 7,36-7,45 (m, 4H), 7,05-7,18 (m, 5H), 6,77 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 5,79-5,87 (m, 1H), 4,65-4,72 (m, 4H).

Ejemplo 60

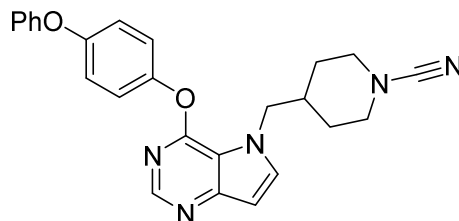


3-[[4-(4-fenoxifenoxi)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-5-il]metil]pirrolidin-1-carbonitrilo (58)

A una solución de 3-[[4-(4-fenoxifenoxi)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-5-il]metil]pirrolidina (780 mg; 2,02 mmol; 1,00 equiv) en diclorometano/agua (10:4, 14 ml) a TA, se añadió bicarbonato sódico (679 mg; 8,08 mmol; 4,00 equiv) y bromuro de carbonitrídico (254 mg; 2,40 mmol; 1,20 equiv). La solución resultante se agitó durante toda la noche a TA. La mezcla de reacción se extrajo con 3 x 10 ml de diclorometano. Las fases orgánicas se mezclaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron a presión reducida. El producto sin procesar se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: columna XBridge Prep C18 OBD, 19 x 150 mm, 5 µm; MeCN en agua (con NH₄HCO₃ 10 mM), gradiente del 35,0 % al 70,0 % en 10 min. Se obtuvo 3-[[4-(4-fenoxifenoxi)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-5-il]metil]pirrolidin-1-carbonitrilo como un sólido blanquecino (230 mg, 28 %). HPLC: 97,3 %, tR = 2,027 min. EM: *m/z* = 412,4 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,33(s, 1H), 7,90(d, *J*=4Hz, 1H), 7,45-7,35(m, 4H), 7,18-7,06(m, 5H), 6,67-6,66(d, *J*=4Hz, 1H), 4,53-4,42(m, 2H), 3,52-3,49(m, 1H), 3,48-3,37(m, 2H), 3,35-3,18(m, 1H), 2,91-2,84(m, 1H), 1,91-1,83(m, 1H), 1,72-1,65(m, 1H).

Ejemplo 61**2-[[4-(4-fenoxifenoxi)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-5-il]metil]pirrolidin-1-carbonitrilo (61)**

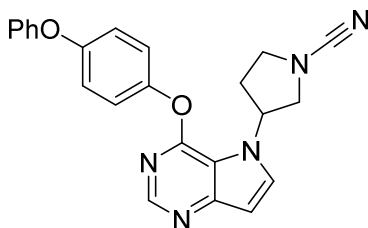
A una solución de 2-[[4-(4-fenoxifenoxi)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-5-il]metil]pirrolidina (382 mg; 0,99 mmol; 1,00 equiv) en diclorometano/agua (3:1, 8 ml) se añadió bicarbonato sódico (333 mg; 3,96 mmol; 4,00 equiv) a TA. A esto le siguió la adición de bromuro de carbonitrídico (126 mg; 1,19 mmol; 1,20 equiv). La solución resultante se agitó durante toda la noche a TA. La mezcla de reacción se detuvo con 10 ml de agua y se extrajo con 3 x 20 ml de diclorometano. Las fases orgánicas se mezclaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron a presión reducida. El producto sin procesar se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: columna XBridge Prep C18 OBD, 19 x 150 mm, 5 µm; MeCN en agua (con NH₄HCO₃ 10 mM), gradiente del 40 % al 65 % en 10 min, se obtuvo 2-[[4-(4-fenoxifenoxi)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-5-il]metil]pirrolidin-1-carbonitrilo como un sólido de color amarillo (34 mg, 10 % para los 3 pasos). HPLC: 99,4 %, tR = 2,009 min. EM: *m/z* = 412,2 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,33 (s, 1H), 7,88 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 7,45-7,40 (m, 2H), 7,36-7,33 (m, 2H), 7,19-7,06 (m, 5H), 6,68 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 4,59-4,53 (m, 1H), 4,49-4,43 (m, 1H), 4,16-4,13.

Ejemplo 62**4-[[4-(4-fenoxifenoxi)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-5-il]metil]piperidin-1-carbonitrilo (59)**

A una solución de 4-[[4-(4-fenoxifenoxi)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-5-il]metil]piperidina (80 mg; 0,20 mmol; 1,00 equiv) en diclorometano/agua (10:4, 5 ml) se añadió bicarbonato sódico (67 mg; 0,80 mmol; 4,00 equiv) a TA. A esto le siguió la adición de bromuro de carbonitrídico (25 mg; 0,24 mmol; 1,20 equiv). La solución resultante se agitó durante toda la noche a TA. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El producto sin procesar se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: columna XBridge Prep C18 OBD, 19 x 150 mm, 5 µm; MeCN en agua (con NH₄HCO₃ 10 mM), gradiente del 35,0 % al 70,0 % en 10 min. Se obtuvo 4-[[4-(4-fenoxifenoxi)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-5-il]metil]piperidin-1-carbonitrilo como un sólido de color blanco (30 mg, 35 %). HPLC: 97,7 %, tR = 2,009 min. EM: *m/z* = 412,2 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,33 (s, 1H), 7,88 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 7,45-7,40 (m, 2H), 7,36-7,33 (m, 2H), 7,19-7,06 (m, 5H), 6,68 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 4,59-4,53 (m, 1H), 4,49-4,43 (m, 1H), 4,16-4,13.

tR = 2,028 min. EM: $m/z = 426,1$ $[M+H]^+$. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,32 (s, 1H) 7,85 (d, $J=3,2$ Hz, 1H), 7,45-7,41 (m, 2H), 7,19-7,06 (m, 5H), 6,64 (s, 1H), 4,35 (d, $J=7,2$ Hz, 2H), 3,37-3,30 (m, 2H), 2,96 (m, 2H), 2,10-2,05 (m, 1H), 1,46-1,37 (m, 4H).

Ejemplo 63



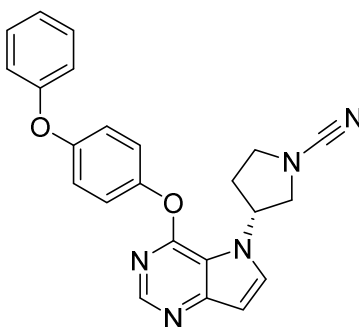
5

3-[4-(4-fenoxifenoxi)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-5-il]pirrolidin-1-carbonitrilo (60)

A una solución de 3-[4-(4-fenoxifenoxi)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-5-il]pirrolidina (74 mg; 0,20 mmol; 1,00 equiv) en diclorometano/agua (10:4, 3 ml) se añadió bicarbonato sódico (67 mg; 0,80 mmol; 4,00 equiv) a TA. A esto le siguió la adición de bromuro de carbonitrídico (25 mg; 0,24 mmol; 1,20 equiv). La solución resultante se agitó durante toda la noche a TA. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El producto sin procesar se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: columna XBridge Prep C18 OBD, 19 x 150 mm, 5 μ m; MeCN en agua (con NH_4HCO_3 10 mM), gradiente del 35,0 % al 70,0 % en 10 min. Se obtuvo 3-[4-(4-fenoxifenoxi)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-5-il]pirrolidin-1-carbonitrilo como un sólido de color blanco (30 mg, 38 %). HPLC: 98,9 %, tR = 1,922 min. EM: $m/z = 398,1$ $[M+H]^+$. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,35 (s, 1H), 7,96 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 7,45-7,35 (m, 4H), 7,18-7,05 (m, 5H), 6,70 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 5,63 (t, $J = 5,2$ Hz, 1H), 3,94-3,83 (m, 2H) 3,68-3,60 (m, 2H), 3,32-3,30 (m, 2H).

15

Ejemplo 64



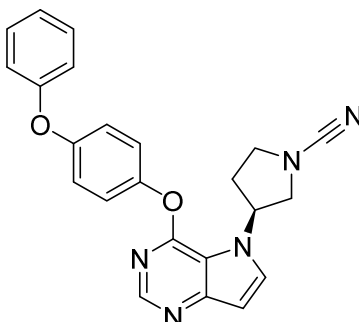
(3R)-3-[4-(4-fenoxifenoxi)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-5-il]pirrolidin-1-carbonitrilo (71)

A una solución de (3R)-3-[4-(4-fenoxifenoxi)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-5-il]pirrolidina (340 mg; 0,91 mmol; 1,00 equiv) en diclorometano/agua (10:4, 3 ml) se añadió bicarbonato sódico (368 mg; 4,38 mmol; 4,80 equiv) a TA. A esto le siguió la adición de bromuro de carbonitrídico (116 mg; 1,10 mmol; 1,20 equiv). La solución resultante se agitó durante toda la noche a TA. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: columna XBridge Prep C18 OBD, 19 x 150 mm, 5 μ m; MeCN en agua (con NH_4HCO_3 10 mM), gradiente del 30,0 % al 65,0 % en 10 min. Se obtuvo 3-[4-(4-fenoxifenoxi)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-5-il]pirrolidin-1-carbonitrilo como un sólido de color blanco (300 mg, 46 % para los 3 pasos). HPLC: 95,0 %, tR = 3,061 min. EM: $m/z = 398,1$ $[M+H]^+$. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,60-8,40 (s, 1H), 7,60-7,45 (s, 1H), 7,40-7,30 (m, 2H), 7,20-7,00 (m, 7H), 6,90-6,75 (s, 1H), 5,85-5,60 (m, 1H), 4,10-3,95 (m, 1H), 3,90-3,75 (m, 1H), 3,75-3,55 (m, 2H), 2,70-2,50 (m, 1H), 2,50-2,30 (m, 1H).

20

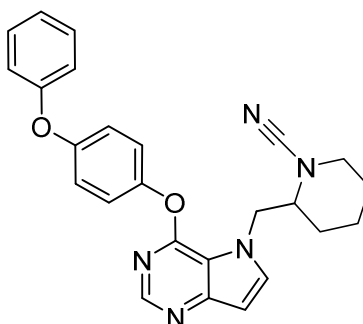
25

Ejemplo 65

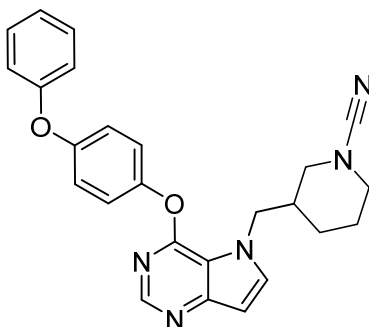
**(3S)-3-[4-(4-fenoxifenoxi)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-5-il]pirrolidin-1-carbonitrilo (72)**

5 A una solución de (3S)-3-[4-(4-fenoxifenoxi)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-5-il]pirrolidina (340 mg; 0,91 mmol; 1,00 equiv) en diclorometano/agua (3:1, 10 ml) se añadió bicarbonato sódico (368 mg; 4,38 mmol; 4,80 equiv) a TA. A esto le siguió la adición de bromuro de carbononitrídico (116 mg; 1,10 mmol; 1,20 equiv). La solución resultante se agitó durante toda la noche a TA. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: columna XBridge Prep C18 OBD, 19 x 150 mm, 5 μ m; MeCN en agua (con NH_4HCO_3 10 mM), gradiente del 30,0 % al 65,0 % en 10 min. Se obtuvo 3-[4-(4-fenoxifenoxi)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-5-il]pirrolidin-1-carbonitrilo como un sólido de color blanco (80 mg, 13% para los 3 pasos). HPLC: 95,0 %, tR = 2,835 min. EM: m/z = 398,1 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,65-8,55 (s, 1H), 7,75-7,55 (s, 1H), 7,45-7,30 (m, 2H), 7,25-7,00 (m, 7H), 6,95-6,80 (s, 1H), 5,85-5,70 (m, 1H), 4,10-3,98 (m, 1H), 3,90-3,80 (m, 1H), 3,80-3,55 (m, 2H), 2,70-2,55 (m, 1H), 2,55-2,30 (m, 1H).

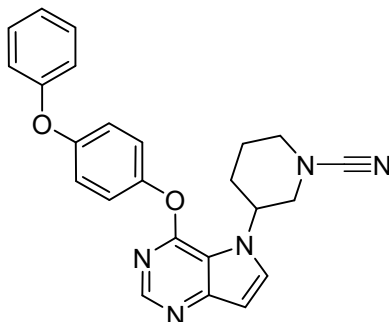
Ejemplo 66

**2-[[4-(4-fenoxifenoxi)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-5-il]metil]piperidin-1-carbonitrilo (62)**

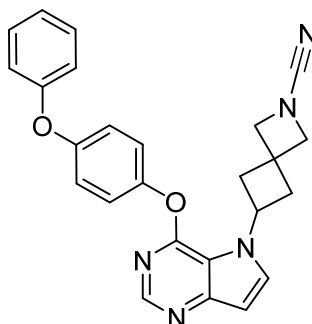
15 A una solución de 2-[[4-(4-fenoxifenoxi)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-5-il]metil]pirrolidina (382 mg; 0,99 mmol; 1,00 equiv) en diclorometano/agua (3:1, 8 ml) se añadió bicarbonato sódico (333 mg; 3,96 mmol; 4,00 equiv) a TA. A esto le siguió la adición de bromuro de carbononitrídico (126 mg; 1,19 mmol; 1,20 equiv). La solución resultante se agitó durante toda la noche a TA. La mezcla de reacción se detuvo con 10 ml de agua y se extrajo con 3 x 20 ml de diclorometano. Las fases orgánicas se mezclaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron a presión reducida. El producto sin procesar se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: columna XBridge Prep C18 OBD, 19 x 150 mm, 5 μ m; MeCN en agua (con NH_4HCO_3 10 mM), gradiente del 40 % al 65 % en 10 min. Se obtuvo 2-[[4-(4-fenoxifenoxi)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-5-il]metil]piperidin-1-carbonitrilo como un sólido de color amarillo (34 mg, 10 % para los 3 pasos). HPLC: 96,8 %, tR = 1,515 min. EM: m/z = 426,2 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,34 (s, 1H), 7,87 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,45-7,40 (m, 2H), 7,39-7,34 (m, 2H), 7,19-7,06 (m, 5H), 6,68 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 4,78-4,72 (m, 1H), 4,61-4,55 (m, 1H), 3,76-3,73 (m, 1H), 3,45-3,40 (m, 1H), 3,13-3,08 (m, 1H), 1,72-1,70 (m, 1H), 1,61-1,54 (m, 3H), 1,48-1,41 (m, 2H).

Ejemplo 67**3-[[4-(4-fenoxifenoxi)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-5-il]metil]piperidin-1-carbonitrilo (63)**

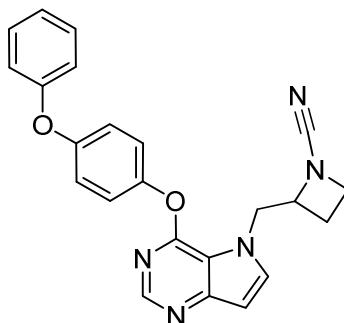
5 A una solución de 3-[[4-(4-fenoxifenoxi)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-5-il]metil]piperidina (380 mg; 0,99 mmol; 1,00 equiv) en diclorometano/agua (3:1, 8 ml) se añadió bicarbonato sódico (333 mg; 3,96 mmol; 4,00 equiv). A esto le siguió la adición de bromuro de carbonitrídico (126 mg; 1,19 mmol; 1,20 equiv). La solución resultante se agitó durante toda la noche a TA. La mezcla de reacción se detuvo con 10 ml de agua y se extrajo con 3 x 20 ml de diclorometano. Las fases orgánicas se mezclaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron a presión reducida. El producto sin procesar se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: columna XBridge Prep C18 OBD, 19 x 150 mm, 5 µm; MeCN en agua (con NH₄HCO₃ 10 mM), gradiente del 35 % al 70 % en 12 min. Se obtuvo 3-[[4-(4-fenoxifenoxi)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-5-il]metil]piperidin-1-carbonitrilo (32 mg, 12 % para los 3 pasos). HPLC: 99,2 %, tR = 2,116 min. EM: m/z = 426,2 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,33 (s, 1H), 7,85 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,45-7,40 (m, 2H), 7,37-7,33 (m, 2H), 7,19-7,06 (m, 5H), 6,66 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,40-4,35 (m, 2H), 3,34-3,16 (m, 2H), 3,03-2,91 (m, 1H), 2,89-2,86 (m, 1H), 2,27-2,23 (m, 1H), 1,71-1,46 (m, 3H), 1,28-1,18 (m, 1H).

15 Ejemplo 68**3-[4-(4-fenoxifenoxi)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-5-il]piperidin-1-carbonitrilo (64)**

20 A una solución de 3-[4-(4-fenoxifenoxi)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-5-il]piperidina (275 mg; 0,71 mmol; 1,00 equiv) en diclorometano/agua (3:1, 8 ml) se añadió bicarbonato sódico (239 mg; 2,85 mmol; 4,00 equiv) a TA. A esto le siguió la adición de bromuro de carbonitrídico (91 mg; 0,86 mmol; 1,20 equiv). La solución resultante se agitó durante toda la noche a TA. La mezcla de reacción se diluyó con 10 ml de agua y se extrajo con 3 x 20 ml de diclorometano. Las fases orgánicas se mezclaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron a presión reducida. El producto sin procesar (100 mg) se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: columna XBridge Prep C18 OBD, 19 x 150 mm, 5 µm; MeCN en agua (con NH₄HCO₃ 10 mM), gradiente del 30 % al 75 % en 8 min. Se obtuvo 3-[4-(4-fenoxifenoxi)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-5-il]piperidin-1-carbonitrilo (31 mg, 15 % para los 3 pasos). HPLC: 98,9 %, tR = 2,251 min. EM: m/z = 412,1 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,34 (s, 1H), 7,98 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,45-7,35 (m, 4H), 7,18-7,06 (m, 5H), 6,70 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 5,05-5,01 (m, 1H), 3,86-3,81 (m, 1H), 3,42-3,362 (m, 2H), 3,13-3,06 (m, 1H), 2,23-2,11 (m, 2H), 1,91-1,88 (m, 2H).

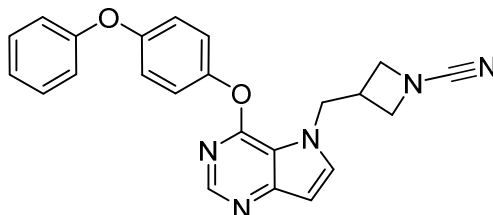
Ejemplo 69**6-[4-(4-fenoxifenoxi)-5H-pirroló[3,2-d]pirimidin-5-il]-2-azaspiro[3.3]heptan-2-carbonitrilo (69)**

5 A una solución de (6-[4-(4-fenoxifenoxi)-5H-pirroló[3,2-d]pirimidin-5-il]-2-azaspiro[3.3]heptano (382 mg; 0,96 mmol; 1,00 equiv) en diclorometano/agua (3:1, 10 ml) se añadió bicarbonato sódico (322,6 mg; 3,84 mmol; 4,00 equiv) a TA. A esto le siguió la adición de bromuro de carbononitrídico (122 mg; 1,15 mmol; 1,20 equiv). La solución resultante se agitó durante toda la noche a TA. La mezcla de reacción se detuvo con 10 ml de agua y se extrajo con 3 x 20 ml de diclorometano. Las fases orgánicas se mezclaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron a presión reducida. El producto sin procesar se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: columna XBridge Prep C18 OBD, 19 x 150 mm, 5 μ m; MeCN en agua (con TFA al 0,1 %), gradiente del 40,0 % al 50,0 % en 11 min. Se obtuvo 6-[4-(4-fenoxifenoxi)-5H-pirroló[3,2-d]pirimidin-5-il]-2-azaspiro[3.3]heptan-2-carbonitrilo como un sólido de color amarillo (30 mg; 15 % para los 3 pasos). HPLC: 98,2 %, tR = 1,802 min. EM: m/z = 424,4 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,31 (s, 1H), 8,05 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,41-7,45 (m, 2H), 7,32-7,34 (m, 2H), 7,14-7,18 (m, 1H), 7,06-7,12 (m, 4H), 6,67 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 5,17-5,26 (m, 1H), 4,3 (s, 2H), 4,15 (s, 2H), 2,84-2,89 (m, 2H), 2,74-2,80 (m, 2H).

Ejemplo 70**2-[[4-(4-fenoxifenoxi)-5H-pirroló[3,2-d]pirimidin-5-il]metil]azetidín-1-carbonitrilo (65)**

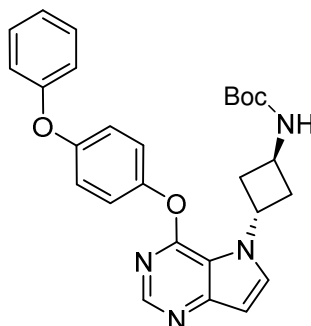
20 A una solución de 2-[[4-(4-fenoxifenoxi)-5H-pirroló[3,2-d]pirimidin-5-il]metil]azetidina (491 mg; 1,32 mmol; 1,00 equiv) en diclorometano/agua (3:1, 8 ml) se añadió bicarbonato sódico (443,5 mg; 5,28 mmol; 4,00 equiv) a TA. A esto le siguió la adición de bromuro de carbononitrídico (168 mg; 1,59 mmol; 1,20 equiv). La solución resultante se agitó durante toda la noche a TA. La mezcla de reacción se detuvo con 10 ml de agua y se extrajo con 3 x 20 ml de diclorometano. Las fases orgánicas se mezclaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron a presión reducida. El producto sin procesar se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: columna XBridge Prep C18 OBD, 19 x 150 mm, 5 μ m; MeCN en agua (con NH₄HCO₃ 10 mM), gradiente del 46,0 % al 48,0 % en 10 min. Se obtuvo 2-[[4-(4-fenoxifenoxi)-5H-pirroló[3,2-d]pirimidin-5-il]metil]azetidín-1-carbonitrilo (31 mg, 8 % para los 3 pasos). HPLC: 98,6 %, tR = 1,255 min. EM: m/z = 398,1 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,34 (s, 1H), 7,88 (d, J=3,2 Hz, 1H), 7,45-7,35 (m, 4H), 7,18-7,05 (m, 5H), 6,68 (d, J=3,2 Hz, 1H), 4,91-4,87 (m, 1H), 4,72 (d, J=6 Hz, 2H), 4,08-4,01 (m, 1H), 3,85-3,79 (m, 1H), 2,37-2,29 (m, 1H), 2,18-2,15 (m, 1H).

Ejemplo 71

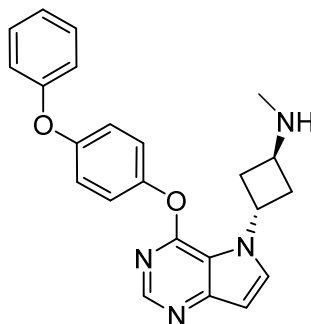
**3-[[4-(4-fenoxifenoxi)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-5-il]metil]azetidina-1-carbonitrilo (66)**

5 A una solución de 3-[[4-(4-fenoxifenoxi)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-5-il]metil]azetidina (510 mg; 1,37 mmol; 1,00 equiv) en diclorometano/agua (3:1, 10 ml) se añadió bicarbonato sódico (460 mg; 5,48 mmol; 4,00 equiv) a TA. A esto le siguió la adición de bromuro de carbononitrídico (173 mg; 1,63 mmol; 1,20 equiv). La solución resultante se agitó durante toda la noche a TA. La mezcla de reacción se detuvo con 10 ml de agua y se extrajo con 3 x 20 ml de diclorometano. Las fases orgánicas se mezclaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron a presión reducida. El producto sin procesar se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: columna XBridge Prep C18 OBD, 19 x 150 mm, 5 μ m; MeCN en agua (con NH_4HCO_3 10 mM), gradiente del 30 % al 70 % en 10 min. Se obtuvo 3-[[4-(4-fenoxifenoxi)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-5-il]metil]azetidina-1-carbonitrilo como un sólido de color blanco (30 mg, 15 % para los 3 pasos). HPLC: 99,5 %, tR = 1,917 min. EM: m/z = 398,3 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,33 (s, 1H), 7,91 (d, J = 4 Hz, 1H), 7,45-7,35 (m, 4H), 7,18-7,06 (m, 5H), 6,67 (d, J = 4 Hz, 1H), 4,53-4,42 (m, 2H), 3,52-3,49 (m, 1H), 3,48-3,37 (m, 2H), 3,35-3,18 (m, 1H), 2,91-2,84 (m, 1H), 1,91-1,83 (m, 1H), 1,72-1,65 (m, 1H).

Ejemplo 72

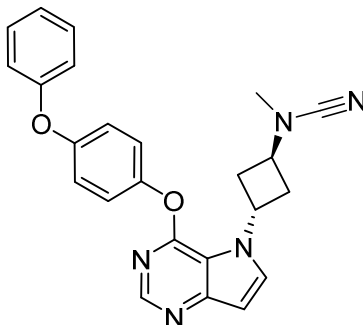
**N-[(1R,3R)-3-[4-(4-fenoxifenoxi)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-5-il]ciclobutil]carbamato de *terc*-butilo**

20 A una solución de 4-(4-fenoxifenoxi)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina (607,0 mg; 2,00 mmol; 1,00 equiv) en THF (20 ml) se añadieron N-[(1S,3S)-3-hidroxiciclobutil]carbamato de *terc*-butilo (374,70 mg; 2,00 mmol; 1,00 equiv) y PPh₃ (524,89 mg; 2,00 mmol; 1,00 equiv) a 0 °C. A esto le siguió la adición lenta de DIAD (404,66 mg; 2,00 mmol; 1,00 equiv) a 0 °C. La solución resultante se agitó durante toda la noche a 50 °C en un baño de aceite. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice con un gradiente de EtOAc del 10-40 % en hexano para obtener N-[(1R,3R)-3-[4-(4-fenoxifenoxi)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-5-il]ciclobutil]carbamato de *terc*-butilo como un jarabe incoloro (1,3 g).

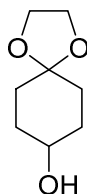


(1R,3R)-N-metil-3-[4-(4-fenoxifenoxi)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-5-il]ciclobutan-1-amina

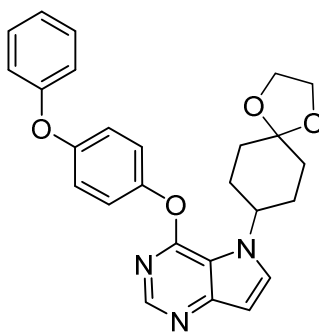
Se disolvió N-[(1R,3R)-3-[4-(4-fenoxifenoxi)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-5-il]ciclobutil]carbamato de *terc*-butilo (940 mg; 1,99 mmol; 1,00 equiv) en THF (15 ml) a TA. A esto le siguió la adición de LiAlH₄ (150 mg; 3,95 mmol; 2,00 equiv) en porciones durante un periodo de 1 min. La solución resultante se agitó durante 3 h a 60 °C. A continuación, la reacción se detuvo con 20 ml de agua. El valor de pH de la mezcla se ajustó a 3 con una solución de HCl (2 M). A continuación, la mezcla de reacción se extrajo con 3 x 50 ml de acetato de etilo. El valor de pH de la fase acuosa se ajustó de nuevo a 10 con una solución de hidróxido sódico (2 M). A continuación, la solución acuosa se extrajo con 2 x 30 ml de DCM/MeOH = 30:1. Las fases orgánicas se mezclaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron a presión reducida para obtener (1R,3R)-N-metil-3-[4-(4-fenoxifenoxi)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-5-il]ciclobutan-1-amina como un jarabe de color naranja (280 mg, 36 % para los dos pasos).

**(1R,3R)-N-ciano-N-metil-3-[4-(4-fenoxifenoxi)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-5-il]ciclobutan-1-amina (67)**

A una solución de (1R,3R)-N-metil-3-[4-(4-fenoxifenoxi)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-5-il]ciclobutan-1-amina (250,00 mg; 0,65 mmol; 1,00 equiv) en diclorometano/agua (3:1, 10 ml) se añadió bicarbonato sódico (217,38 mg; 2,59 mmol; 4,00 equiv) a TA. A esto le siguió la adición de bromuro de carbononitrídico (82,23 mg; 0,78 mmol; 1,20 equiv). La solución resultante se agitó durante toda la noche a TA. La mezcla de reacción se detuvo con 10 ml de agua y se extrajo con 3 x 20 ml de diclorometano. Las fases orgánicas se mezclaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron a presión reducida. El producto sin procesar (250 mg) se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna XBridge Prep C18 OBD, 19 x 150 mm, 5 µm; MeCN en agua (con NH₄HCO₃ 10 mM), gradiente del 25 % al 75 % en 12 min. Se obtuvo (1R,3R)-N-ciano-N-metil-3-[4-(4-fenoxifenoxi)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-5-il]ciclobutan-1-amina como un sólido de color amarillo (40 mg, 15 %). HPLC: 99,0 %, t_R = 1,948 min. EM: m/z = 412,3 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,51 (s, 1H), 7,58 (d, J=3,2Hz, 1H), 7,58 (d, J=3,2Hz, 1H), 7,38 (t, J=8,0Hz, 2H), 7,28-7,21 (m, 2H), 7,17-7,09 (m, 5H), 6,75 (d, J=3,2Hz, 1H), 5,65-5,57 (m, 1H), 3,84-3,78 (m, 1H), 2,97-2,85(m, 7H).

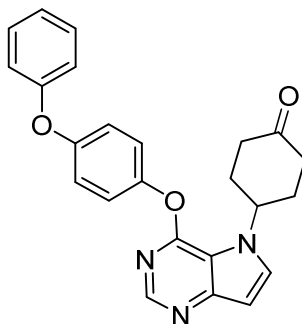
Ejemplo 73**1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ol**

Se disolvió 1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ona (5,00 g; 32,01 mmol; 1,00 equiv) en THF (50 ml) a TA. A esto le siguió la adición lenta de LiAlH₄ (1,22 g; 32,14 mmol; 1,00 equiv) en porciones a 0 °C durante un periodo de 5 min. A continuación, la mezcla se agitó durante 2 h a 0 °C. A continuación, la reacción se detuvo mediante la adición de 10 ml de agua. El valor de pH de esta mezcla se ajustó a 1,0 con una solución de HCl (2 M), que se extrajo con 3 x 100 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas se mezclaron y lavaron con 2 x 50 ml de salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron a presión reducida para obtener 1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ol como un aceite incoloro (3,2 g, 63 %).



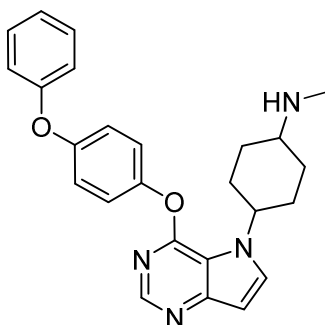
5-[1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-yl]-4-(4-phenoxifenoxi)-5H-pirrol[3,2-d]pirimidina

5 A una solución de 4-(4-fenoxifenoxi)-5H-pirrol[3,2-d]pirimidina (607,0 mg; 2,0 mmol; 1,0 equiv) en THF (20 ml) se añadió 1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ol (949,75 mg; 6,00 mmol; 3,00 equiv) y PPh₃ (1,57 mg; 6,00 mmol; 3,00 equiv) a 0 °C. A esto le siguió la adición gota a gota de DIAD (1,21 g; 6,00 mmol; 3,00 equiv) en tetrahidrofurano (5 ml) a 0 °C. La solución resultante se agitó durante toda la noche a TA. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener 5-[1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-yl]-4-(4-phenoxifenoxi)-5H-pirrol[3,2-d]pirimidina como un sólido de color blanco (1,7 g, sin procesar).



10 **4-[4-(4-phenoxifenoxi)-5H-pirrol[3,2-d]pirimidin-5-yl]ciclohexan-1-ona**

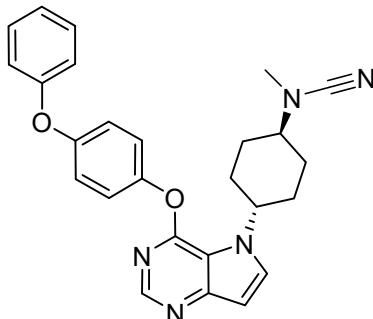
15 A una solución de 5-[1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-yl]-4-(4-phenoxifenoxi)-5H-pirrol[3,2-d] pirimidina (1,4 g; 3,16 mmol; 1,00 equiv) en THF/agua (1:1, 30 ml) se añadió una solución de cloruro de hidrógeno (2 ml, 12 N) a TA. La solución resultante se agitó durante toda la noche a 50 °C. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con 10 ml de H₂O, cuyo valor de pH se ajustó a 10 usando una solución de hidróxido sódico (2 M). La mezcla se extrajo con 2 x 30 ml de diclorometano y las fases orgánicas se mezclaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice con un gradiente de EtOAc del 5-30 % en hexano para obtener 4-[4-(4-phenoxifenoxi)-5H-pirrol[3,2-d]pirimidin-5-yl]ciclohexan-1-ona como un sólido de color blanco (1,5 g).



20 **N-metil-4-[4-(4-phenoxifenoxi)-5H-pirrol[3,2-d]pirimidin-5-yl]ciclohexan-1-amina**

A una solución de 4-[4-(4-phenoxifenoxi)-5H-pirrol[3,2-d]pirimidin-5-yl]ciclohexan-1-ona (400,00 mg; 1,00 mmol; 1,00 equiv) en metanol (10 ml) se añadió AcOH (30 mg; 0,50 mmol; 0,50 equiv) a TA, seguido por la adición de metanamina (124 mg; 3,99 mmol; 4,00 equiv). La solución resultante se agitó durante 4 h a TA. A continuación se

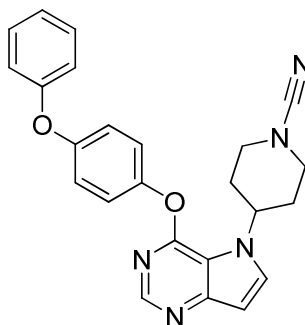
añadió NaBH₄ (75,77 mg; 2,00 mmol; 2,00 equiv) y la mezcla se mantuvo en agitación durante toda la noche a TA. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice con un gradiente de metanol del 5-35 % en diclorometano para obtener N-metil-4-[4-(4-fenoxifenoxi)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-5-il]ciclohexan-1-amina como un sólido de color blanco (300 mg, 36 % para los 3 pasos).



5

(1R,4R)-N-ciano-N-metil-4-[4-(4-fenoxifenoxi)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-5-il]ciclohexan-1-amina (70): A una solución de (N-metil-4-[4-(4-fenoxifenoxi)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-5-il]ciclohexan-1-amina (290,00 mg; 0,70 mmol; 1,00 equiv) en diclorometano/agua (3:1, 8 ml) se añadió bicarbonato sódico (117,55 mg; 1,40 mmol; 2,00 equiv) a TA. A esto le siguió la adición de bromuro de carbonitrídico (88,93 mg; 0,84 mmol; 1,20 equiv). La solución resultante se agitó durante toda la noche a TA. La mezcla de reacción se detuvo con 10 ml de agua y se extrajo con 3 x 20 ml de diclorometano. Las fases orgánicas se mezclaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: columna XBridge Prep C18 OBD, 19 x 150 mm, 5 µm; MeCN en agua (con TFA al 0,05 %), gradiente del 30 % al 70 % en 10 min. Se obtuvo el producto sin procesar (120 mg), que se purificó de nuevo mediante HPLC quiral preparativa con las siguientes condiciones: columna empacada Phenomenex Lux 5u Cellulose-4AXIA, 250 x 21,2 mm, 5 µm; etanol en hexano (50,0 % isocrático en 30 min). Se obtuvo (1R,4R)-N-ciano-N-metil-4-[4-(4-fenoxifenoxi)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-5-il]ciclohexan-1-amina (14 mg, 5 %). HPLC: 99,5 %, tR = 3,382 min. EM: m/z = 440,1 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,37 (sa, 1H), 7,93 (d, J = 2,4Hz, 1H), 7,36-7,40 (m, 2H), 7,05-7,16 (m, 5H), 6,69 (s, 1H), 4,99-4,92 (m, 1H), 3,34-3,31 (m, 1H), 2,90 (s, 3H), 2,29-2,21 (m, 4H), 2,13-2,11 (m, 2H), 1,93-1,85 (m, 2H).

20 Ejemplo 74

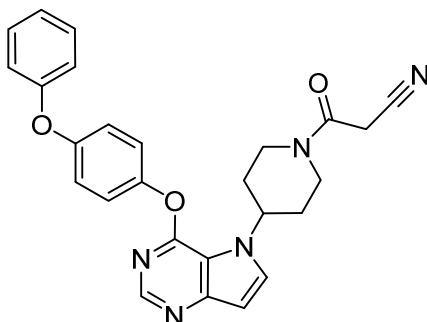


4-(4-(4-fenoxifenoxi)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-5-il)piperidin-1-carbonitrilo (56) (método N)

En un vial para microondas que contenía 4-(4-fenoxifenoxi)-5-piperidin-4-il-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina (110,00 mg; 0,28 mmol; 1,00 eq.), bromuro de cianógeno (83,58 µl; 1,14 mmol; 4,00 eq.) en DCM (5,00 ml; 78,00 mmol; 274,04 eq.) se añadió DIPEA (0,28 ml; 1,71 mmol; 6,00 eq.). La reacción se agitó a TA durante 16 h antes de que se concentrara, se diluyera con 5 ml de EtOH y se filtrara. La torta recogida se secó para obtener 4-(4-(4-fenoxifenoxi)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-5-il)piperidin-1-carbonitrilo (80,0 mg; 68,3 %) como un sólido blanquecino. HPLC: 100 %. EM: m/z = 412 [M+H]⁺. RMN ¹H (DMSO-D₆) δ 8,34 (s, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,30-7,44 (m, 4H), 7,07-7,22 (m, 5H), 6,69 (d, 1H), 4,95 (m, 1H), 3,54 (d, 2H), 3,25 (m, 2H), 2,20 (m, 4H).

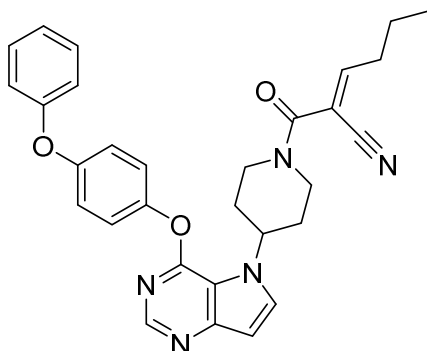
25

Ejemplo 75

**3-oxo-3-(4-(4-(4-fenoxifenoxi)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-5-il)piperidin-1-il)propanonitrilo**

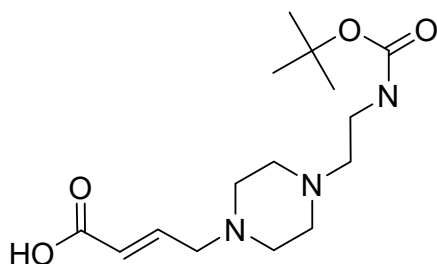
5 El compuesto del título se obtuvo usando 4-(4-fenoxi-fenoxi)-5-piperidin-4-il-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina, ácido cianoacético, trietilamina y 2,4,6-tripropil-[1,3,5,2,4,6]trioxatrisfosfinao usando condiciones similares a las utilizadas en los métodos A, C, E y G descritos anteriormente. EM: $m/z = 454[M+H]^+$.

Ejemplo 76

**(E)-2-(4-(4-(4-fenoxifenoxi)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-5-il)piperidin-1-carbonil)hex-2-enonitrilo (55)**

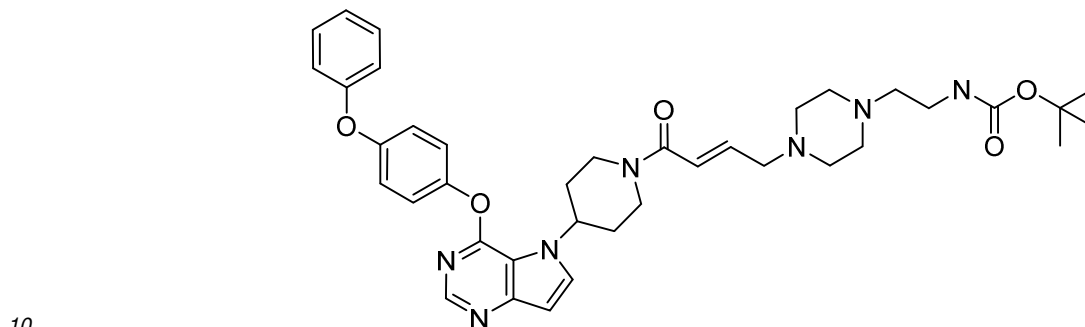
10 A una solución en agitación de 3-oxo-3-(4-(4-(4-fenoxi-fenoxi)-pirrolo[3,2-d]pirimidin-5-il)-piperidin-1-il)-propionitrilo (0,50 g; 0,57 mmol; 1,00 eq.) en DCM seco (6,65 g; 5,00 ml; 10,00 V) se añadió butiraldehído(0,06 g; 0,86 mmol; 1,50 eq.) seguido de piperazina (0,00 g; 0,06 mmol; 0,10 eq.) a TA. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 8 h. La reacción se monitorizó mediante TLC. Tras la finalización, la mezcla de reacción se diluyó con agua, la capa orgánica se lavó con salmuera, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El producto sin procesar se purificó con
15 cromatografía en columna (sílice 60-120) usando éter de petróleo y acetato de etilo como eluyente (50-60 %) para obtener (E)-2-{4-[4-(4-fenoxi-fenoxi)-pirrolo[3,2-d]pirimidin-5-il]piperidin-1-carbonil}hex-2-enonitrilo (70,00 mg; 0,10 mmol; 16,6 %; gomoso de color amarillo pálido; producto purificado). EM: $m/z = 508[M+H]^+$. RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6): 8,52 (s, 1H), 7,55-7,54 (m, 1H), 7,40-7,36 (m, 2H), 7,27-7,20 (m, 3H), 7,19-7,13 (m, 4H), 6,80 (t, J = 8,00 Hz, 1H), 5,13 (t, J = 4,00 Hz, 1H), 5,90-5,80 (m, 1H), 4,20-4,10 (m, 1H), 3,30-3,10 (m, 1H), 2,90-2,80 (m, 1H), 2,55-
20 2,50 (m, 2H), 2,38-2,31 (m, 2H), 2,11-2,08 (m, 2H), 1,64-1,55 (m, 2H), 1,03-0,92 (m, 3H).

Ejemplo 77



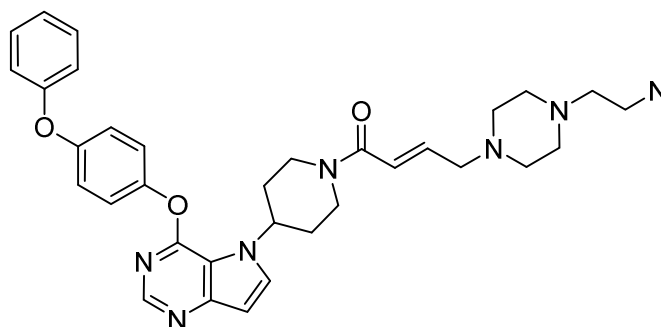
ácido (E)-4-(4-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)etil)piperazin-1-il)but-2-enoico

5 A una solución en agitación de 1-2-N-Boc-(aminoetil)-piperazina (2,00 g; 8,63 mmol; 1,00 eq.) y trietil-amina (2,65 g; 3,65 ml; 25,90 mmol; 3,00 eq.) en THF seco (17,80 g; 20,00 ml; 10,00 V) se añadió ácido (E)-4-bromo-but-2-enoico (1,74 g; 10,36 mmol; 1,20 eq.) a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno. Tras la adición, la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante otras 2 horas. Se dejó que la mezcla de reacción se calentara lentamente hasta TA durante 18 h. Tras la finalización, el sólido precipitado se filtró, el sólido se lavó con THF (25 ml) y el filtrado se evaporó a alto vacío. El producto sin procesar se cargó directamente en una columna (gel de sílice 60-120) usando DCM y metanol como eluyente (12-15 %) para obtener ácido (E)-4-[4-(2-*tert*-butoxicarbonilamino-etil)-piperazin-1-il]-but-2-enoico (1,20 g; 3,48 mmol; 40,4 %). EM: $m/z = 314[M+H]^+$ (TIC).

**(E)-2-(4-(4-oxo-4-(4-(4-fenoxifenoxi)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-5-il)piperidin-1-il)but-2-en-1-il)piperazin-1-il)etil)carbamato de *tert*-butilo**

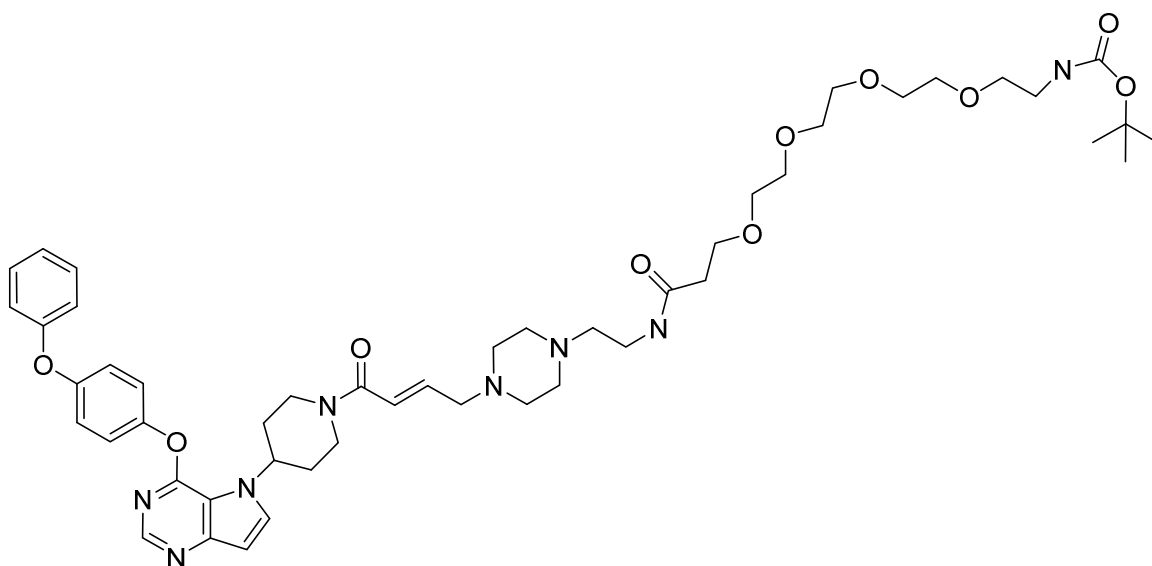
15 A una solución en agitación de 4-(4-fenoxi-fenoxi)-5-piperidin-4-il-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina (0,80 g; 1,80 mmol; 1,00 eq.) en DCM seco (10,64 g; 8,00 ml; 10,00 V) se añadió ácido (E)-4-[4-(2-*tert*-butoxicarbonilamino-etil)-piperazin-1-il]-but-2-enoico (0,67 g; 1,98 mmol; 1,10 eq.) seguido de trietil-amina (0,55 g; 5,40 mmol; 3,00 eq.) a TA. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió T3P (50 % en acetato de etilo) (1,72 g; 1,70 ml; 2,70 mmol; 1,50 eq.) bajo atmósfera de nitrógeno. Se dejó que la mezcla de reacción se calentara lentamente hasta TA y se agitó durante 6 horas. La reacción se monitorizó mediante TLC. Tras la finalización, la mezcla de reacción se diluyó con una solución de NaHCO₃ al 10 %. La capa orgánica se separó y se lavó con agua y salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro para obtener éster *tert*-butílico del ácido {2-[4-((E)-4-oxo-4-{4-[4-(4-fenoxi-fenoxi)-pirrolo[3,2-d]pirimidin-5-il]-piperidin-1-il]-but-2-enil)-piperazin-1-il]-etil}-carbámico (1,47 g; 1,47 mmol; 81,4 %; espuma incolora; producto sin procesar). EM: $m/z = 682[M+H]^+$.

20

**(E)-4-(4-(2-aminoetil)piperazin-1-il)-1-(4-(4-(4-fenoxifenoxi)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-5-il)piperidin-1-il)but-2-en-1-ona**

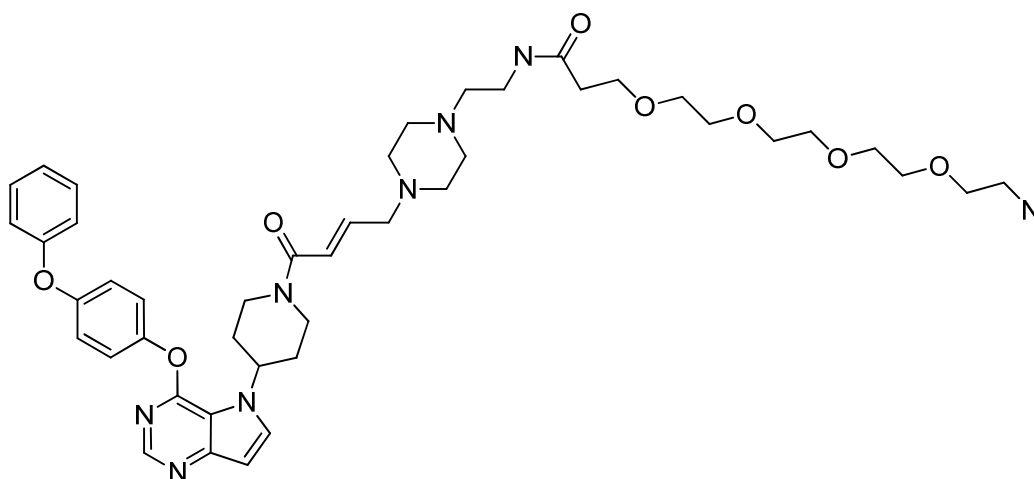
25 Una mezcla de HCl 4N en 1,4-dioxano y éster *tert*-butílico del ácido {2-[4-((E)-4-oxo-4-{4-[4-(4-fenoxi-fenoxi)-pirrolo[3,2-d]pirimidin-5-il]-piperidin-1-il]-but-2-enil)-piperazin-1-il]-etil}-carbámico (1,00 g; 0,00 mol; 1,00 eq.) se agitó a TA durante 2 h. La reacción se monitorizó mediante TLC. Tras su finalización, la mezcla de reacción se concentró a alto vacío. El residuo se disolvió con agua (25 ml) y la capa acuosa se lavó con acetato de etilo (25 ml x 3). La capa acuosa se basificó (~pH = 8) con NaHCO₃ (sólido) y se extrajo con acetato de etilo (25 ml x 3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera y se evaporó con alto vacío para obtener (E)-4-[4-(2-amino-etil)-piperazin-1-il]-1-[4-(4-(4-fenoxi-fenoxi)-pirrolo[3,2-d]pirimidin-5-il)-piperidin-1-il]-but-2-en-1-ona (0,60 g; 0,77 mmol; 79,9 %) EM: $m/z = 582[M+H]^+$.

30



(E)-(15-oxo-18-(4-(4-oxo-4-(4-(4-fenoxifenoxi)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-5-il)piperidin-1-il)but-2-en-1-il)piperazin-1-il)-3,6,9,12-tetraoxa-16-azaoctadecil]carbamato de terc-butilo

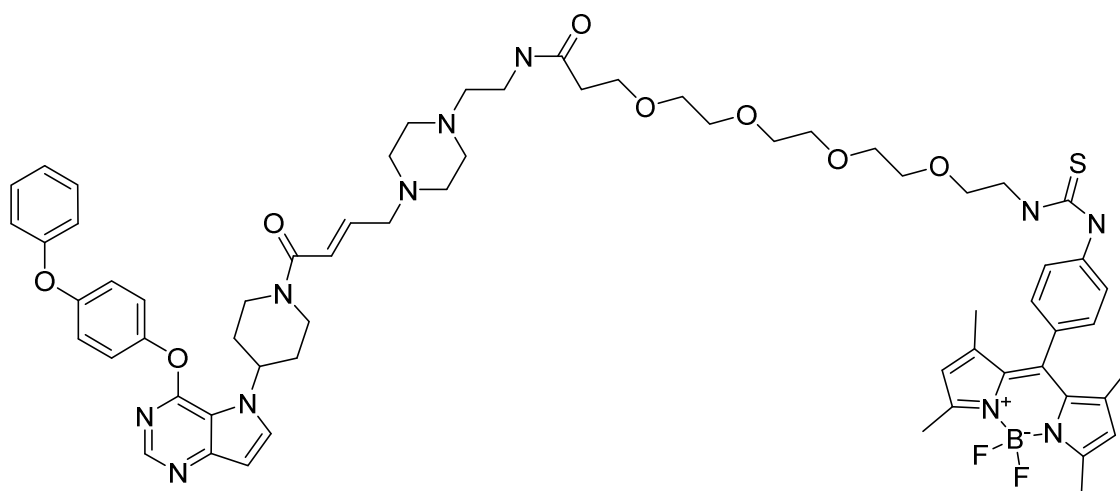
5 A una solución en agitación de (E)-4-[4-(2-amino-etil)-piperazin-1-il]-1-[4-[4-(4-fenoxi-fenoxi)-pirrolo[3,2-d]pirimidin-5-il]-piperidin-1-il]-but-2-en-1-ona (1,00 g; 1,29 mmol; 1,00 eq.) en DCM seco (13,30 g; 10,00 ml; 10,00 V) se añadió ácido 3-(2-{2-[2-(2-*terc*-butoxicarbonilamino-etoxi)-etoxi]-etoxi}-etoxi)-propiónico (0,58 g; 1,55 mmol; 1,20 eq.) seguido de trietilamina (0,40 g; 0,55 g; 3,87 mmol; 3,00 eq.) a TA. La mezcla de reacción se enfrió a 0-5 °C y se añadió T3P (50 % en acetato de etilo) (1,23 g; 1,22 ml; 1,93 mmol; 1,50 eq.). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 6 h. La reacción se monitorizó mediante TLC. La mezcla de reacción se diluyó con una solución de NaHCO₃ al 10 % y se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con agua (25 ml) y salmuera (25 ml) y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El producto sin procesar se purificó mediante cromatografía en columna (sílice 60-120) usando cloroformo y metanol como eluyente (2-5 %) para obtener éster *terc*-butílico del ácido [2-(2-{2-[2-(2-{4-((E)-4-oxo-4-{4-[4-(4-fenoxi-fenoxi)-pirrolo[3,2-d]pirimidin-5-il]-piperidin-1-il]-but-2-enil)-piperazin-1-il]-etilcarbamoil}-etoxi)-etoxi]-etoxi)-etil]-carbámico (0,43 g; 0,43 mmol; 33,4 %; goma incolora). EM: $m/z = 930[M+H]^+$. RMN 1H (400 MHz, DMSO-d₆): 8,31 (s, 1H), 8,02 (d, J = 4,00 Hz, 1H), 7,74 (t, J = 4,00 Hz, 1H), 7,39-7,35 (m, 2H), 7,34-7,33 (m, 2H), 7,17-7,10 (m, 1H), 7,10-7,04 (m, 4H), 6,75-6,70 (m, 1H), 6,66-6,55 (m, 3H), 5,04-5,00 (m, 1H), 4,55-4,53 (m, 1H), 4,30-4,20 (m, 1H), 3,58-3,50 (m, 2H), 3,48-3,47 (m, 12H), 3,46-3,37 (m, 2H), 3,35-3,32 (m, 1H), 3,32-3,30 (m, 2H), 3,15-3,12 (m, 4H), 2,55-2,50 (m, 1H), 2,49-2,48 (m, 10H), 2,28-2,20 (m, 2H), 1,98-1,90 (m, 2H), 1,35 (s, 9H).



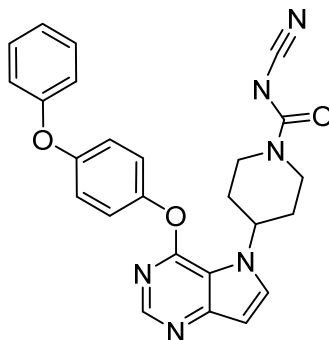
Masa exacta: 828,45
Peso molecular: 829,00

(E)-1-amino-N-(2-(4-(4-oxo-4-(4-(4-fenoxifenoxi)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-5-il)piperidin-1-il)but-2-en-1-il)piperazin-1-il)etil)-3,6,9,12-tetraoxapentadecan-15-amida (73)

Se mezcló éster terc-butílico del ácido [2-(2-[2-(2-[2-(2-[4-((E)-4-oxo-4-{4-[4-(4-fenoxi-fenoxi)-pirrolo[3,2-d]pirimidin-5-il]-piperidin-1-il)-but-2-enil]-piperazin-1-il)-etilcarbamoil]-etoxi]-etoxi]-etoxi)-etil)-carbámico (0,38 mmol; 1,00 eq.; 350,00 mg) con HCl 4 N en dioxano (10,00 ml) y metanol (74,06 mmol; 196,60 eq.; 2373,00 mg; 3,00 ml). La mezcla se agitó a TA durante 1 hora. A continuación, se eliminó todo el solvente y el producto sin procesar se secó a alto vacío durante toda la noche para obtener 3-(2-[2-(2-(2-amino-etoxi)-etoxi)-etoxi)-N-{2-[4-((E)-4-oxo-4-{4-[4-(4-fenoxi-fenoxi)-pirrolo[3,2-d]pirimidin-5-il]-piperidin-1-il)-but-2-enil]-piperazin-1-il)-etil]-propionamida (314,00 mg; 0,38 mmol) que se utilizó sin purificación adicional. EM: $m/z = 830[M+H]^+$. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,45 (s, 1H), 8,22 (s, 2H), 8,15 – 8,04 (m, 2H), 7,88 (s, 4H), 7,58 – 7,30 (m, 1H), 7,30 – 6,93 (m, 2H), 6,80 – 6,51 (m, 2H), 5,12 (s, 2H), 4,65 (d, $J = 13,8$ Hz, 2H), 4,28 (s, 1H), 4,00 – 3,15 (m, 16H), 3,07 – 2,71 (m, 6H), 2,44 – 2,15 (m, 5H), 2,02 (d, $J = 13,4$ Hz, 1H).

Ejemplo 78**(E)-1-((4-(5,5-difluoro-1,3,7,9-tetrametil-5H-4iA,5iA-dipirrolo[1,2-c:2',1'-f][1,3,2]diazaborinin-10-il)fenil)amino)-N-(2-(4-(4-oxo-4-(4-(4-fenoxifenoxi)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-5-il)piperidin-1-il)but-2-en-1-il)piperazin-1-il)etil)-1-tioxo-5,8,11,14-tetraoxa-2-azaheptadecan-17-amida (74)**

Se mezcló 3-(2-[2-(2-(2-amino-etoxi)-etoxi)-etoxi)-N-{2-[4-((E)-4-oxo-4-{4-[4-(4-fenoxi-fenoxi)-pirrolo[3,2-d]pirimidin-5-il]-piperidin-1-il)-but-2-enil]-piperazin-1-il)-etil]-propionamida (0,07 mmol; 1,00 eq.; 59,00 mg) con 5,5-difluoro-10-(4-isotiocianatofenil)-1,3,7,9-tetrametil-5H-4iA,5iA-dipirrolo[1,2-c:2',1'-f][1,3,2]diazaborinina (0,08 mmol; 1,10 eq.; 29,85 mg), N-etildiisopropilamina (0,21 mmol; 3,00 eq.; 27,60 mg; 0,04 ml) y MeCN (38,29 mmol; 538,03 eq.; 1572,00 mg; 2,00 ml). La mezcla se agitó a TA durante 2 horas. La reacción sin procesar se purificó directamente en una columna preparativa en fase inversa usando un gradiente de 20-80 % de CH₃CN/H₂O (ácido fórmico al 0,1 %) para obtener (E)-1-((4-(5,5-difluoro-1,3,7,9-tetrametil-5H-4iA,5iA-dipirrolo[1,2-c:2',1'-f][1,3,2]diazaborinin-10-il)fenil)amino)-N-(2-(4-(4-oxo-4-(4-(4-fenoxifenoxi)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-5-il)piperidin-1-il)but-2-en-1-il)piperazin-1-il)etil)-1-tioxo-5,8,11,14-tetraoxa-2-azaheptadecan-17-amida (22,10 mg; 0,02 mmol; 23,8 %) como un sólido de color amarillo. EM: $m/z = 605[M+H/2]^+$. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6): 8,31 (s, 1H), 8,02 (d, $J = 4,00$ Hz, 1H), 7,74 (t, $J = 4,00$ Hz, 1H), 7,39-7,35 (m, 4H), 7,34-7,33 (m, 6H), 7,17-7,10 (m, 1H), 7,10-7,04 (m, 4H), 6,75-6,70 (m, 1H), 6,66-6,55 (m, 3H), 5,04-5,00 (m, 1H), 4,55-4,53 (m, 1H), 4,30-4,20 (m, 1H), 3,58-3,50 (m, 2H), 3,48-3,47 (m, 12H), 3,46-3,37 (m, 2H), 3,35-3,32 (m, 1H), 3,32-3,30 (m, 2H), 3,15-3,12 (m, 4H), 2,55-2,50 (m, 1H), 2,49-2,48 (m, 23H), 2,28-2,20 (m, 2H), 1,98-1,90 (m, 2H).

Ejemplo 79**N-ciano-4-(4-(4-fenoxifenoxi)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-5-il)piperidin-1-carboxamida (57)**

5 Se disolvió cianamida (0,69 mmol; 2,10 eq.; 28,81 mg) en THF y a continuación se enfrió hasta 0 °C en un baño con hielo. A continuación se añadió NaH (60 %) (0,82 mmol; 2,50 eq., 32,63 mg) en una porción y la mezcla se agitó en el baño de hielo bajo atmósfera de nitrógeno durante 30 minutos. A continuación se añadió éster de 4-nitro-fenilo del ácido 4-[4-(4-fenoxi-fenoxi)-pirrolo[3,2-d]pirimidin-5-il]-piperidin-1-carboxílico (0,33 mmol; 1,00 eq.; 179,98 mg) a la solución en agitación y se retiró del baño de hielo. La mezcla se agitó durante toda la noche a TA. A continuación, la reacción sin procesar se detuvo con bicarbonato saturado y se extrajo tres veces con EtOAc. Se añadió una solución de NaCl sat. y se extrajo 3 veces más con EtOAc. Las capas orgánicas se mezclaron y, a continuación, se concentraron hasta sequedad y se purificaron mediante cromatografía en fase inversa usando un gradiente 10-100 % de CH₃CN/H₂O (hidróxido de amonio al 0,1 %) para obtener N-ciano-4-(4-(4-fenoxifenoxi)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-5-il)piperidin-1-carboxamida. EM: $m/z = 455[M+H]^+$. RMN ¹H (MeOH-d₄) δ 8,31 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,25 (m, 5H), 7,0 (m, 5H), 6,76 (d, 1H), 6,12 (d, 1H), 5,64 (d, 1H), 5,25 (s, 1H), 4,61 (d, 1H), 4,23 (d, 1H), 3,28 (m, 1H), 2,99 (t, 1H), 2,19 (m, 4H).

Ejemplo 80**Ensayo enzimático IC₅₀ de BTK (ensayo A)**

A continuación se describe un ensayo para quinasas de cambio de movilidad microfluídico off-chip utilizado para medir la potencia inherente de los compuestos frente a la enzima BTK.

20 Se prepararon soluciones madre 2,5x de BTK humana de longitud completa (08-080) de CarnaBio USA, Inc., Natick, MA, ATP 1,6x y el sustrato apropiado del péptido kinKDR (FITC-AHA-EEPLYWSFPAKKK10 NH₂) en tampón de reacción para quinasa que contenía MgCl₂ 25 mM, Brij-35 (30 %) al 0,015 %, Hepes 100 mM, pH 7,5 y DTT 10 mM.

Se añadieron 5 µl de tampón de enzima y 7,5 µl de mezcla de ATP/sustrato peptídico kinKDR a las placas de polipropileno de 384 pocillos, estériles Matrix (n.º 115304) (Thermo Fisher Scientific, 15 Hudson, NH) con 125 nl de compuestos diluidos en serie preparados en DMSO al 100 %, y se incubaron durante 90 min, a 27 °C. Tras el periodo de incubación, las reacciones se detuvieron añadiendo 60 µl de tampón de parada que consistía en Hepes 100 mM, pH 7,5, Brij-35 (30 %) al 0,015 %, reactivo de recubrimiento n.º 3 al 0,277 % (Caliper Life Sciences, Mountain View, CA) y DMSO al 5 %.

30 Las reacciones detenidas se monitorizaron a -2 PSI, -3000 V/-700 V en un lector de placas de 20 canales LabChip 3000 de Caliper Life Sciences, una compañía de PerkinElmer (Hopkinton, MA) y la actividad se midió mediante un ensayo de cambio de movilidad off-chip que medía la diferencia carga/masa entre sustrato y producto como resultado de fosforilación del péptido. La IC₅₀ y la eficacia se determinaron mediante la representación del log [inhibidor] frente al % de actividad en GeneData Screener (Basilea, Suiza).

35 **Ensayo B:** BTK es crítico en la mediación de la señalización del receptor de antígenos de células B (BCR) tras la estimulación por anti-IgM. En base a este principio, se estableció un ensayo celular funcional para determinar la potencia de los compuestos para inhibir la expresión de CD69 inducida por anti-IgM, un acontecimiento de señalización posterior a BCR, en células mononucleares de sangre periférica (PBMC) humanas recién aisladas. En el ensayo, una suspensión de 90 µl de PBMC que contenía 2,5 x 10⁵ células se trató previamente con 10 µl del compuesto problema a diversas concentraciones durante una hora y, a continuación, se incubó durante toda la noche (aproximadamente 16-18 horas) con 5 µl de fragmento F(ab')₂ afiniPure de cabra anti-fragmento Fc de IgM humana a 420 µg/ml por pocillo (Dianova, Cat. N.º: 109-006-129). Tras la incubación, las células se lavaron e inmunotñeron con un anticuerpo de ratón anti-CD69 humano marcado con APC (BD Biosciences; clon: FN50), un anticuerpo de ratón anti-CD19

ES 2 706 150 T3

5 humano marcado con PerCP-Cy5.5 (BD Biosciences; clon: SJ25C1) y un anticuerpo de ratón anti-CD3 humano marcado con FITC (BD Biosciences; clon: HIT3a) y se fijaron para el análisis mediante citometría de flujo de la expresión de CD69 en células CD19 positivas (células B). Se representó el porcentaje de células CD19 positivas que expresan CD69 frente a las concentraciones de los compuestos problema para obtener una curva de respuesta frente a concentración y se calculó un valor de IC₅₀ como medida de la potencia de los compuestos de prueba.

Los datos se interpretan según lo siguiente:

10 + >5 µM;
 ++ >1-5 µM;
 +++ >0,1-1 µM;
 ++++ <0,1 µM.

Número del compuesto	Ensayo A	Ensayo B (mol/l [M])
1	++++	
2	++++	
3	++++	++++
4	++++	
5	++++	
6	++++	
7	++++	
8	++++	
9	++++	
10	++++	+++
11	++++	
12	++++	
13	++++	+++
14	++++	
15	++++	
16	++++	
17	++++	
18	++++	
19	++++	
20	++++	
21	++++	

ES 2 706 150 T3

22	++++	
23	++++	
24	++++	
25	++++	
26	++++	
27	++++	
28	++++	
29	++++	
30	++++	
31	++++	++
32	+++	
33	+++	
34	+++	
35	+++	
36	+++	
37	+++	
38	+++	
39	+++	
40	+++	
41	+++	
42	++	
43	++	
44	++	
45	++	
46	++	
47	+	
48	+	
49	+	
50	+	

ES 2 706 150 T3

51	+	
52	+++	
55	++	
56	++	
57	+++	
58	++	
59	+	
60	++++	+++
61	++	
62	++	
63	+	
64	+++	
65	++	
66	++	
67	+++	
68	++	
69	++	
70	+++	
71	+	
72	++++	+++
73	++++	
74	+++	
75	+	
76	+++	
77		

Ejemplo 81

Preparaciones farmacéuticas

5 (A) Viales para inyección: una solución de 100 g de un principio activo según la invención y 5 g de hidrogenofosfato disódico en 3 litros de agua bidestilada se ajusta a pH 6,5 usando ácido clorhídrico 2 N, se esteriliza mediante filtración,

ES 2 706 150 T3

se transfiere a viales para inyección, se liofiliza en condiciones estériles y se sella en condiciones estériles. Cada vial para inyección contiene 5 mg del principio activo.

5 (B) Supositorios: una mezcla de 20 g de un principio activo según la invención se funde con 100 g de lecitina de soja y 1400 g de manteca de cacao, se vierte en los moldes y se deja enfriar. Cada supositorio contiene 20 mg del principio activo.

(C) Solución: Se prepara una solución de 1 g de un principio activo según la invención, 9,38 g de $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$, 28,48 g de $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$ y 0,1 g de cloruro de benzalconio en 940 ml de agua bidestilada. El pH se ajusta a 6,8, la solución se lleva a 1 litro y se esteriliza mediante radiación. Esta solución podía usarse en forma de colirio.

10 (D) Pomada: se mezclan 500 mg de un principio activo según la invención con 99,5 g de vaselina en condiciones asépticas.

(E) Comprimidos: se prensa una mezcla de 1 kg de un principio activo según la invención, 4 kg de lactosa, 1,2 kg de almidón de patata, 0,2 kg de talco y 0,1 kg de estearato de magnesio para obtener comprimidos de la forma habitual, de manera que cada comprimido contiene 10 mg de principio activo.

15 (F) Comprimidos recubiertos: los comprimidos se prensan de forma análoga al ejemplo E y, posteriormente, se recubren de la forma habitual con un recubrimiento de sacarosa, almidón de patata, talco, goma de tragacanto y colorante.

(G) Cápsulas: se introducen 2 kg de un principio activo según la invención dentro de cápsulas de gelatina dura de la forma habitual, de modo que cada cápsula contiene 20 mg de principio activo.

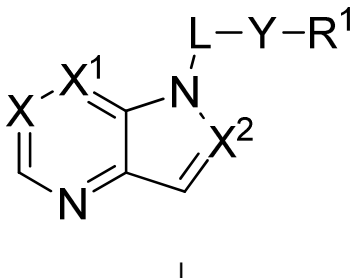
20 (H) Ampollas: se esteriliza por filtración una solución de 1 kg de un principio activo según la invención en 60 litros de agua bidestilada, se transfiere a ampollas, se liofiliza en condiciones estériles y se sella en condiciones estériles. Cada ampolla contiene 10 mg del principio activo.

25 (I) Spray para inhalación: se disuelven 14 g de un principio activo según la invención en 10 litros de solución de NaCl isotónica y la solución se transfiere a recipientes para aerosoles disponibles en el mercado con un mecanismo de bombeo. La solución podía rociarse en la boca o la nariz. Cada descarga del inhalador (aproximadamente 0,1 ml) se corresponde con una dosis de aproximadamente 0,14 mg.

Aunque aquí se describen varias realizaciones de esta invención, es evidente que los ejemplos básicos pueden alterarse para proporcionar otras realizaciones que utilicen los compuestos y métodos de esta invención. Por tanto, se apreciará que el alcance de esta invención se define mediante las reivindicaciones adjuntas en lugar de por las realizaciones específicas que se ha presentado a modo de ejemplo.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I,



5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde:

X es N o CR²;

X¹ es N o CR²;

X² es N o CR²;

10 cada R² se selecciona independientemente entre -R, halógeno, -haloalquilo, -OR, -SR, -CN, -NO₂, -SO₂R, -SOR, -C(O)R, -CO₂R, -C(O)N(R)₂, -NRC(O)R, -NRC(O)N(R)₂, -NRSO₂R, o -N(R)₂;

15 cada R es independientemente hidrógeno, alifático C₁₋₆, arilo C₃₋₁₀, un anillo carbocíclico de 3-8 átomos saturado o parcialmente insaturado, un anillo heterocíclico de 3-7 átomos que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, o un anillo heteroarilo monocíclico de 5-6 átomos que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, cada uno de ellos opcionalmente sustituido; o

20 se toman dos grupos R del mismo átomo junto con el átomo al que están unidos para formar un arilo C₃₋₁₀, un anillo carbocíclico de 3-8 átomos saturado o parcialmente insaturado, un anillo heterocíclico de 3-7 átomos que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, o un anillo heteroarilo monocíclico de 5-6 átomos que tiene 1-4 heteroátomos, seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, cada uno de ellos opcionalmente sustituido;

25 L es un grupo divalente seleccionado entre arilo C₃₋₁₀, un anillo carbocíclico de 3-8 átomos saturado o parcialmente insaturado, un anillo heterocíclico de 3-7 átomos que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre y un anillo heteroarilo monocíclico de 5-6 átomos que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido; o L es un grupo divalente seleccionado entre alifático C₁₋₆-arilo C₃₋₁₀, un anillo carbocíclico alifático C₁₋₆ de 3-8 átomos saturado o parcialmente insaturado, un anillo heterocíclico alifático C₁₋₆ con 3-7 átomos que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre y un anillo heteroarilo monocíclico alifático C₁₋₆ con 5-6 átomos que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre; cada uno de ellos opcionalmente sustituido;

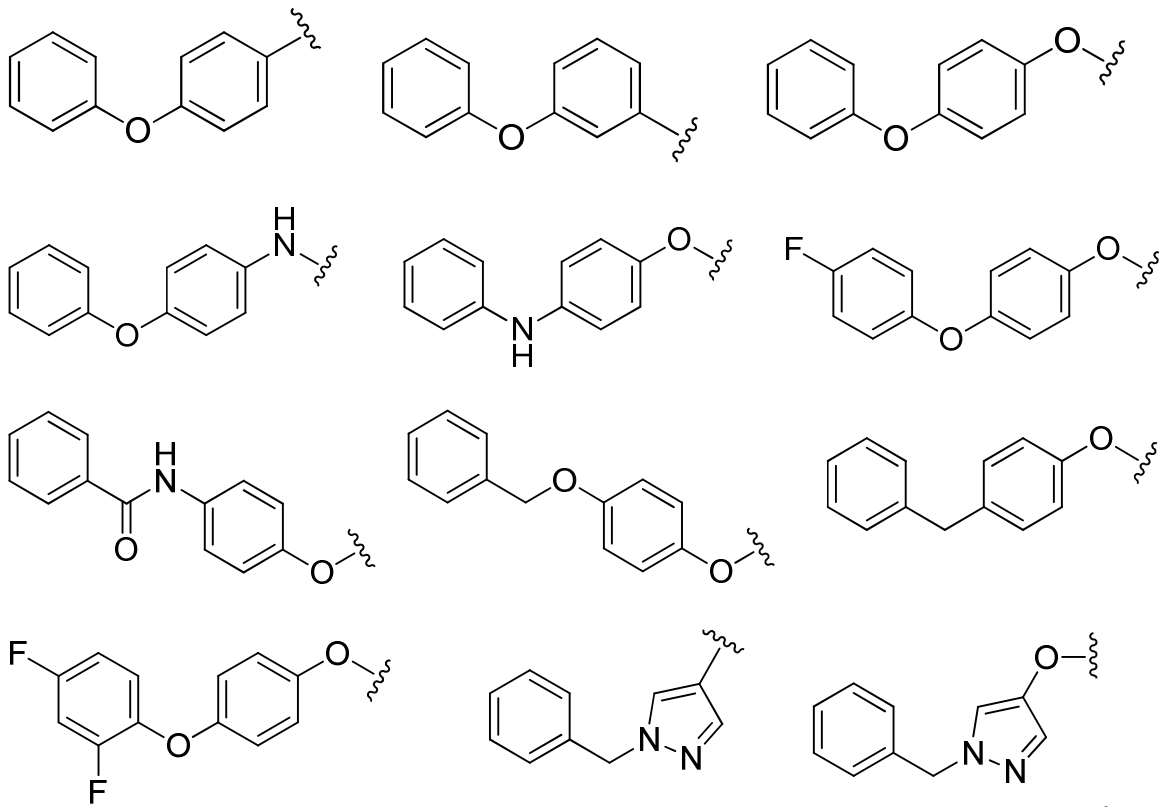
30 Y es O, S, SO₂, SO, C(O), CO₂, C(O)N(R), -NRC(O), -NRC(O)N(R), -NRSO₂ o N(R); o Y está ausente;

R¹ es alqueno C₂₋₆ o alquino C₂₋₆ que está opcionalmente sustituido; o R¹ es CN.

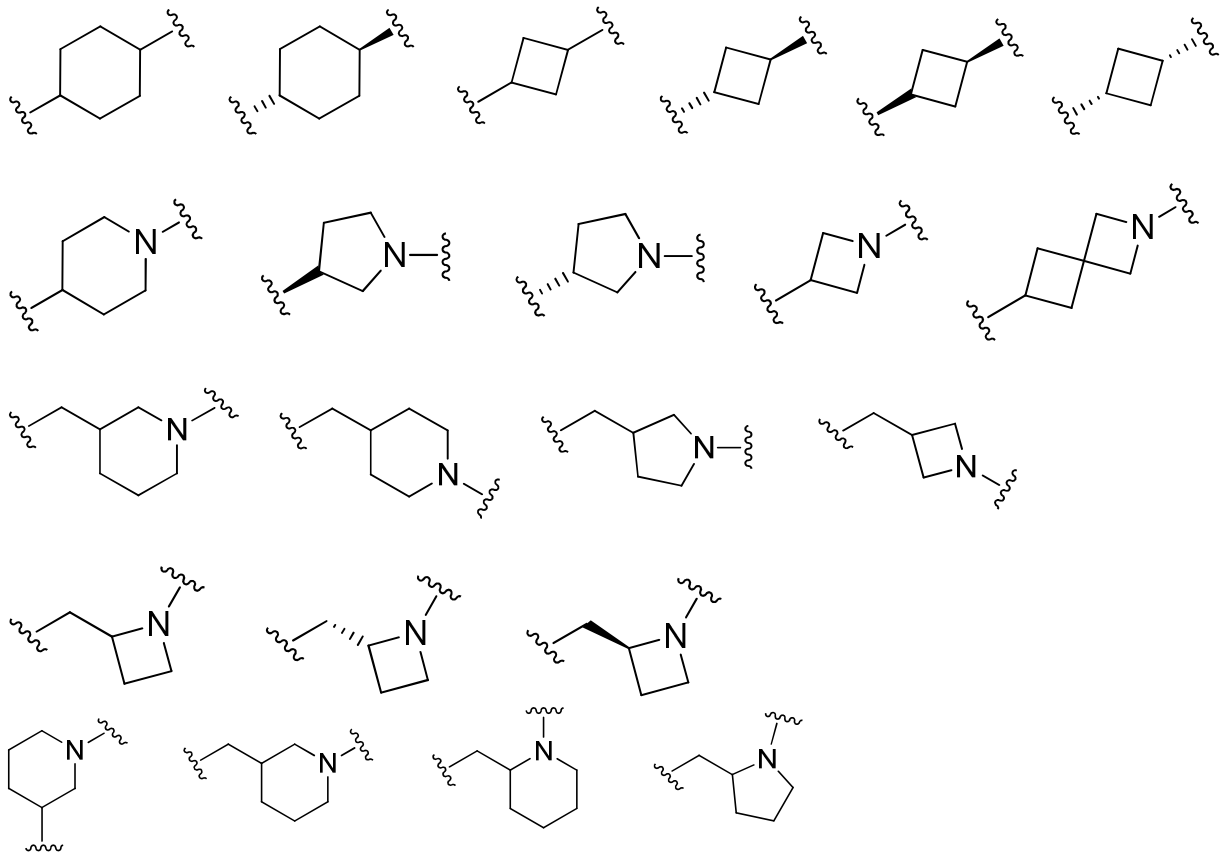
2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que cada R² es independientemente fenilo o pirazolilo.

3. El compuesto de la reivindicación 1, en el que cada R² es independientemente -OR o -N(R)₂.

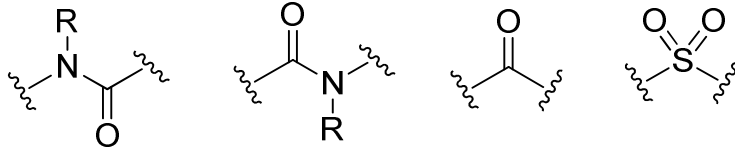
4. El compuesto de la reivindicación 1, en el que cada R² es independientemente hidrógeno,



5. El compuesto de la reivindicación 1, en el que L es

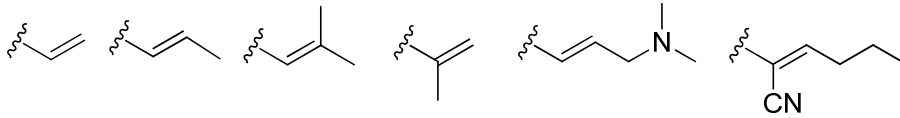


6. El compuesto de la reivindicación 1, en el que Y es NR,



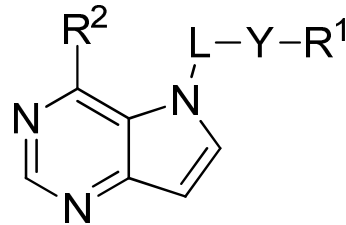
7. El compuesto de la reivindicación 1, en el que Y está ausente.

8. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R¹ es -CN, -CH₂CN,



5

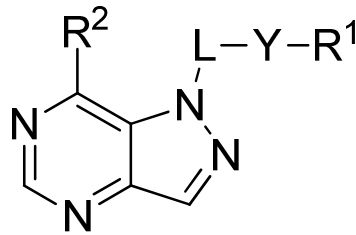
9. El compuesto de la reivindicación 1, de fórmula I-a1,



I-a1;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

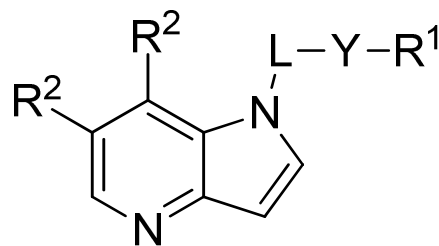
10 10. El compuesto de la reivindicación 1, de fórmula I-a2,



I-a2;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

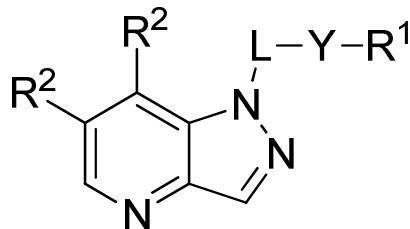
11. El compuesto de la reivindicación 1, de fórmula I-b1,



I-b1;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

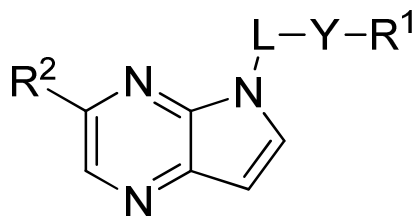
12. El compuesto de la reivindicación 1, de fórmula I-b2,



I-b2;

5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

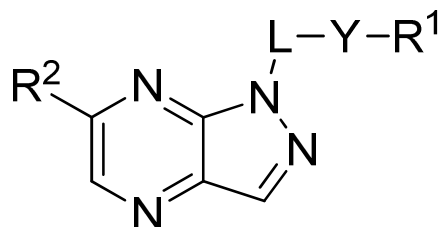
13. El compuesto de la reivindicación 1, de fórmula I-c1:



I-c1;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

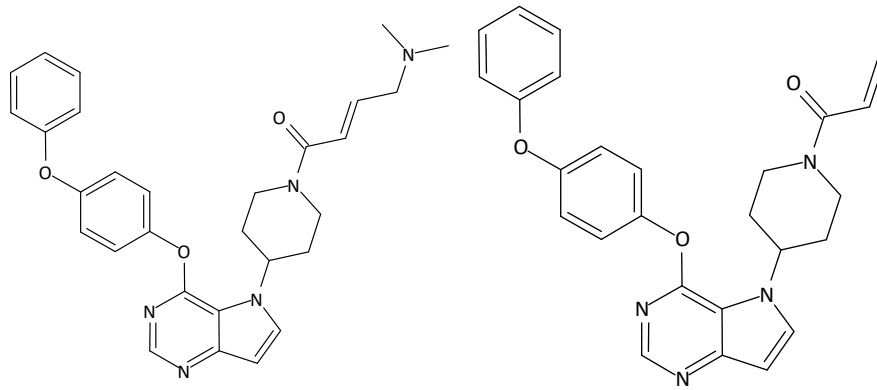
10 14. El compuesto de la reivindicación 1, de fórmula I-c2:



I-c2;

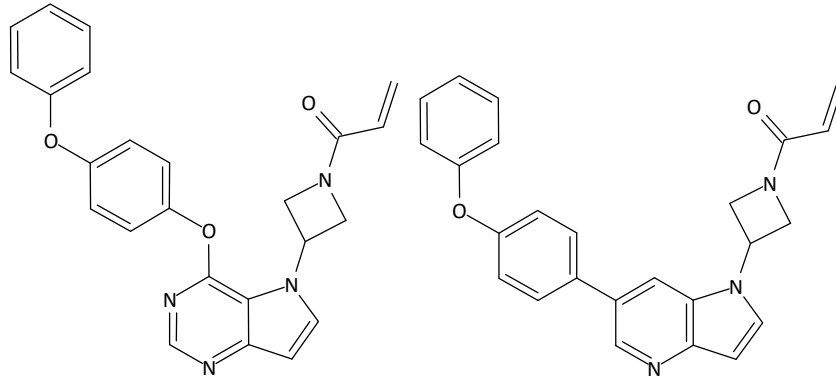
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15. El compuesto de la reivindicación 1, seleccionado entre



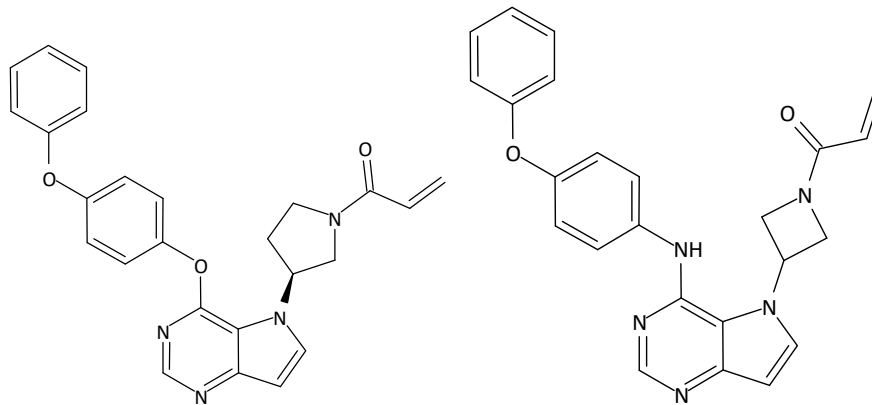
1

2



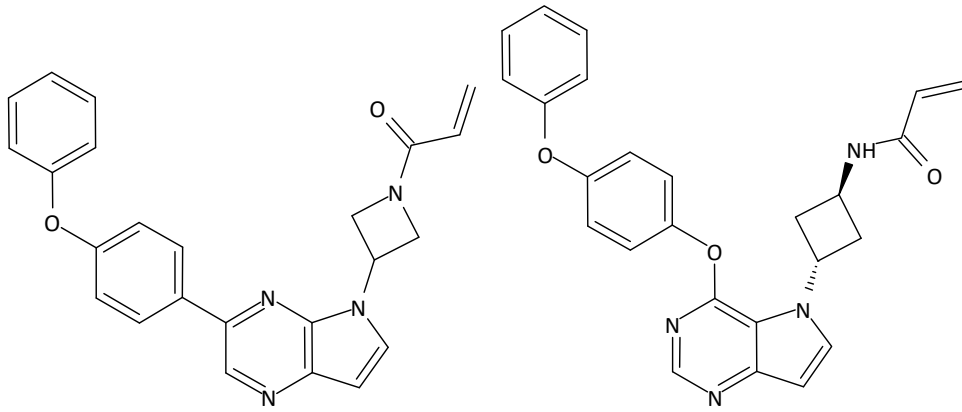
3

4



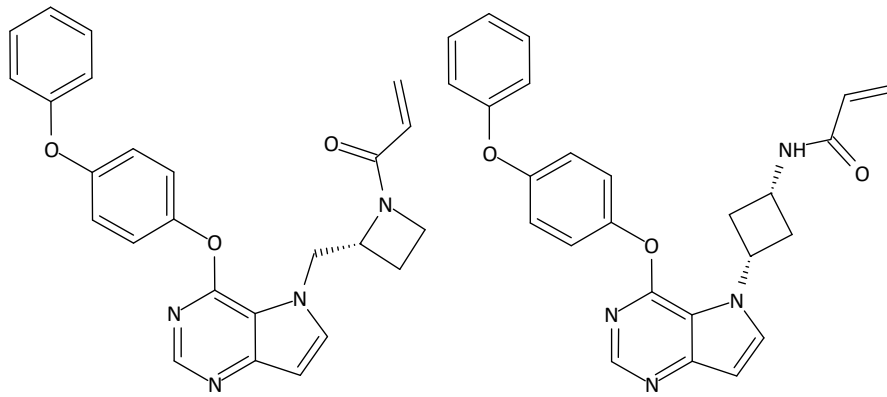
5

6



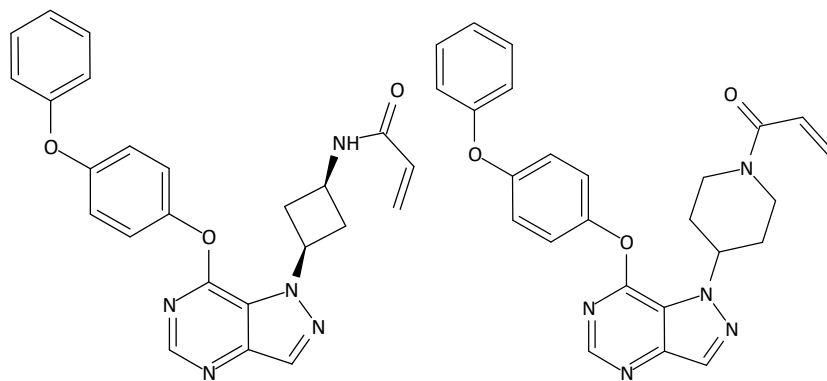
7

8



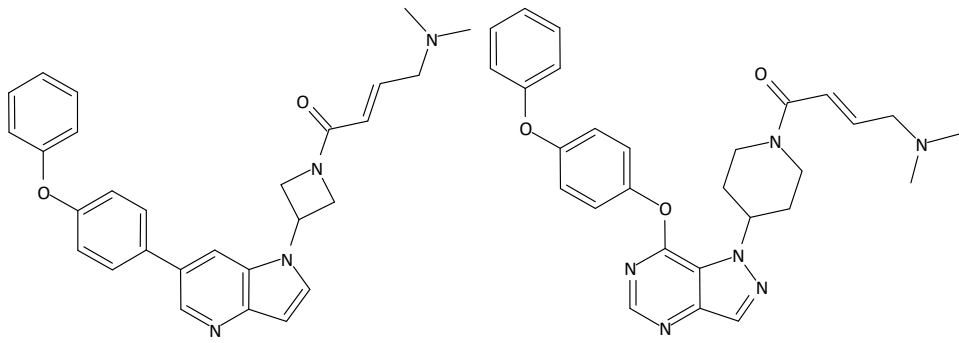
9

10



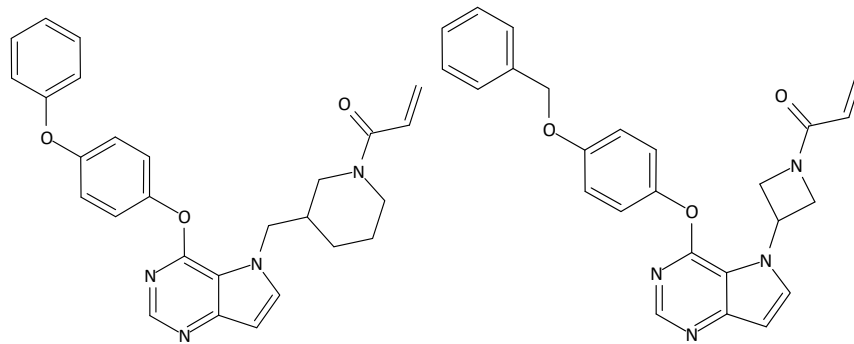
11

12



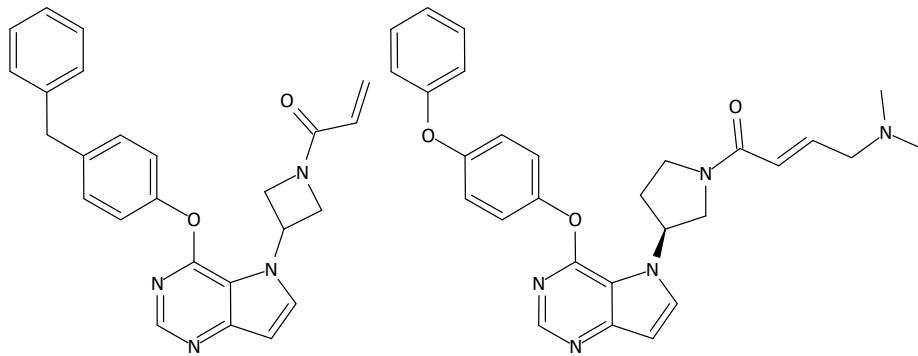
13

14



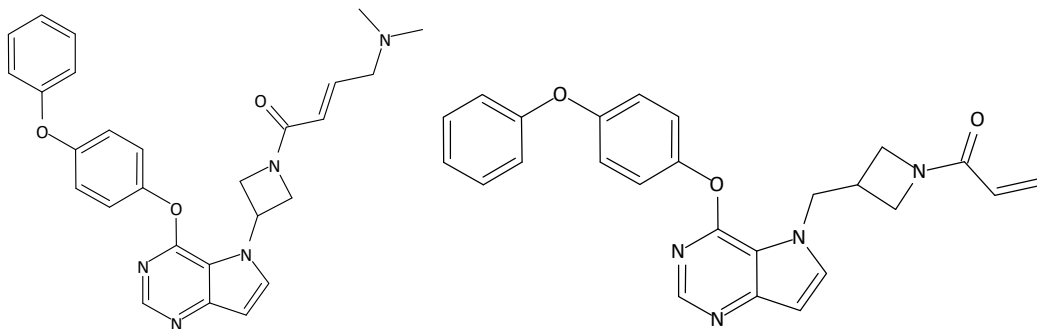
15

16



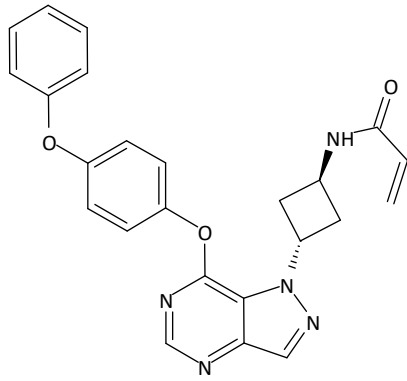
17

18

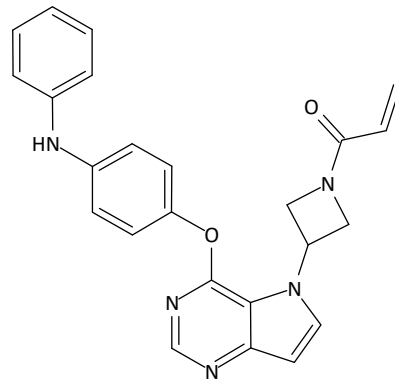


19

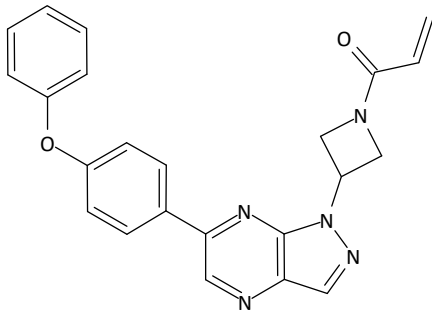
20



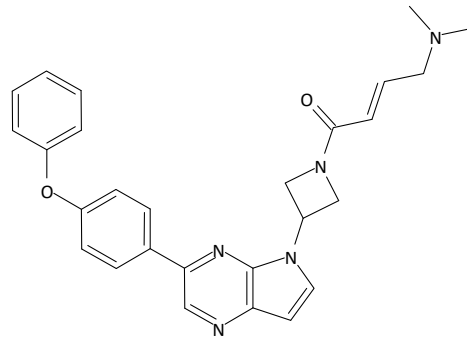
21



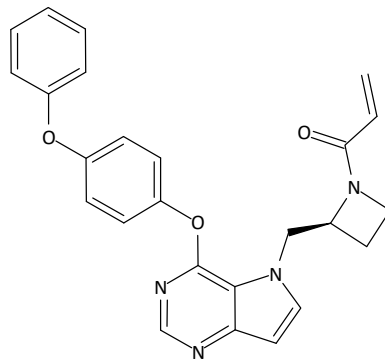
22



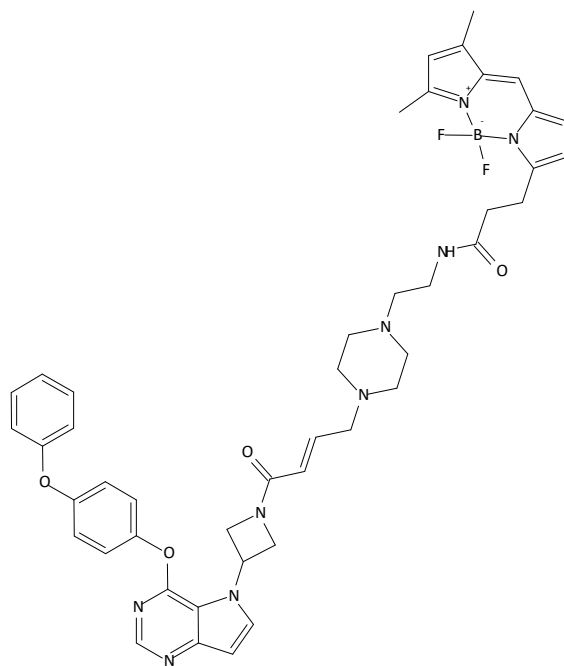
23



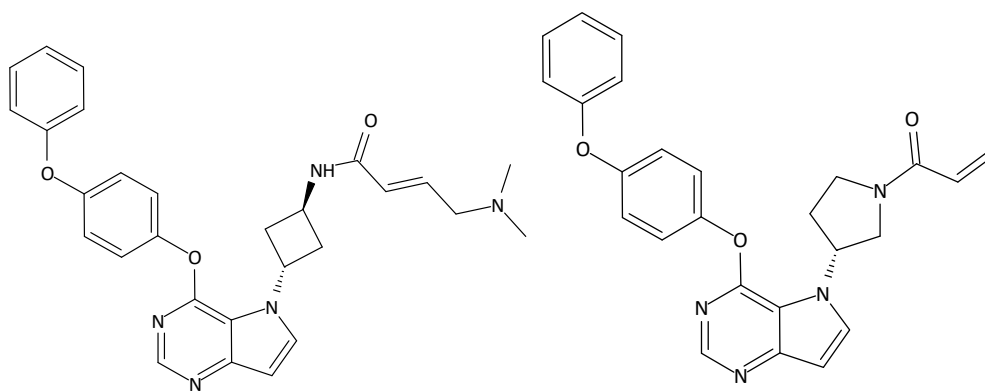
24



25

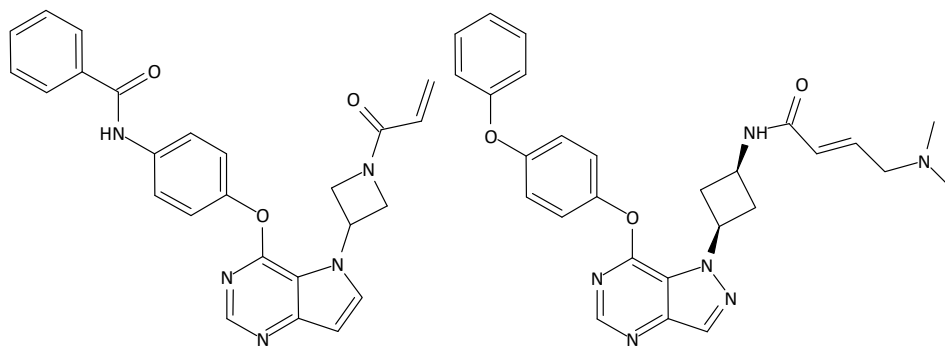


32



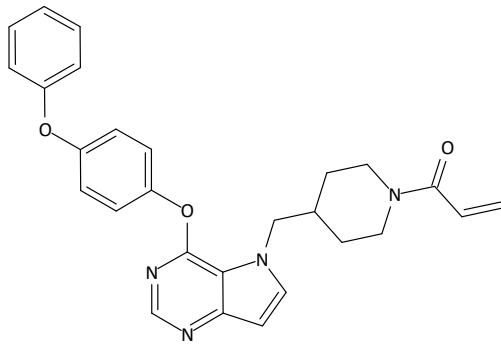
33

34

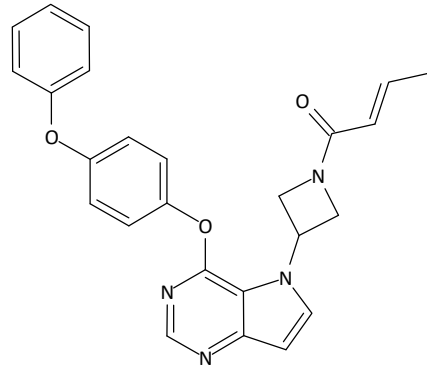


35

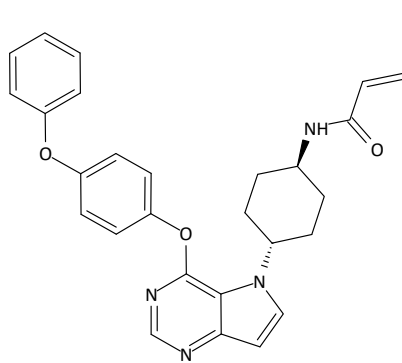
36



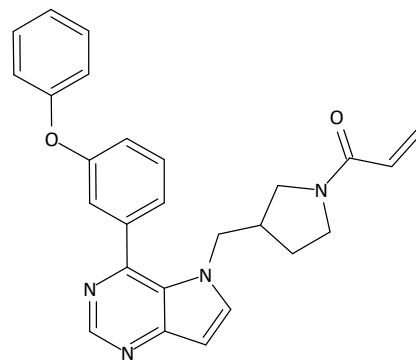
37



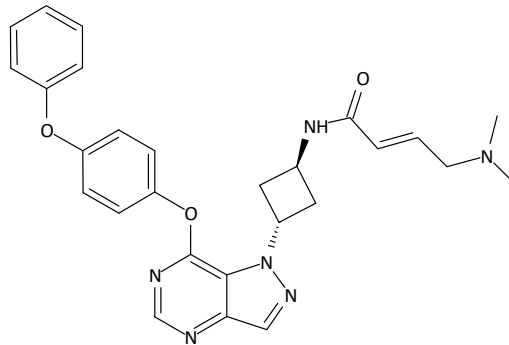
38



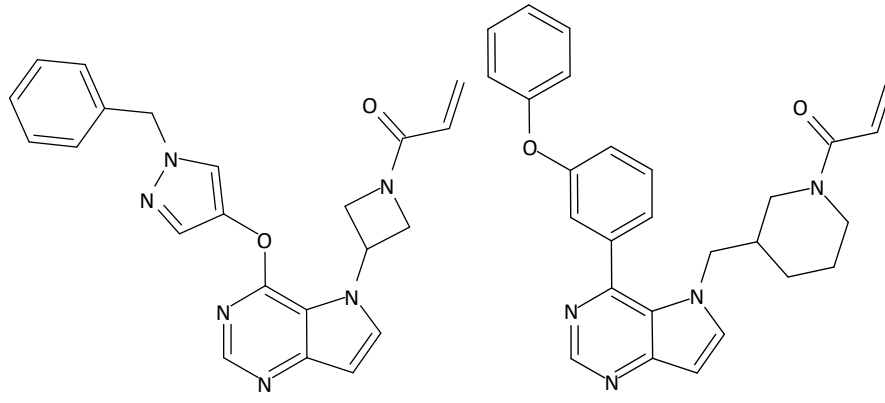
39



40

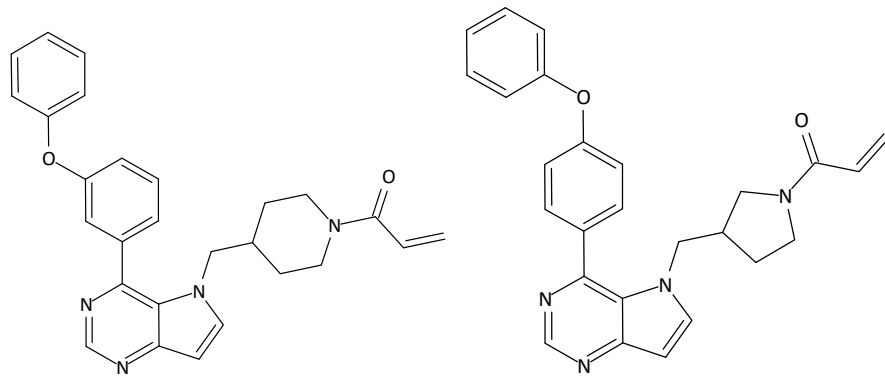


41



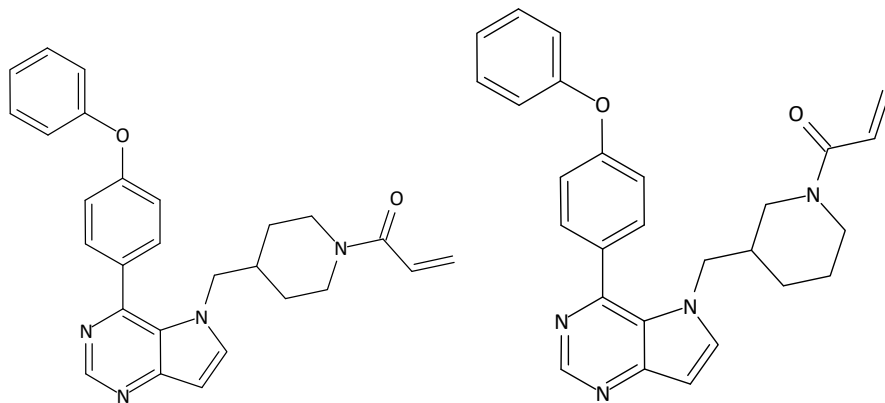
43

44



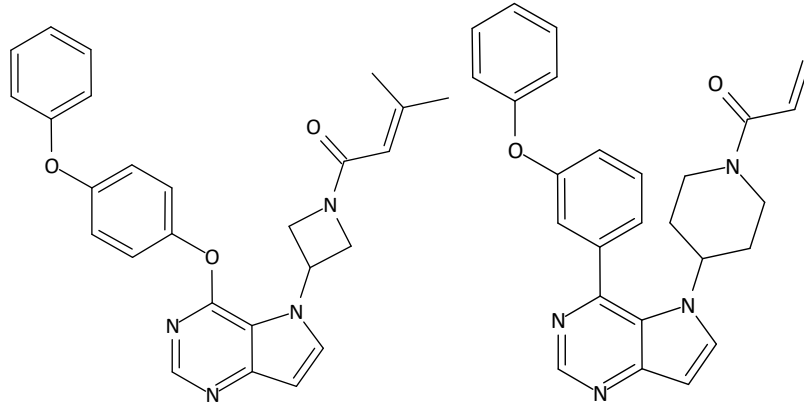
45

46



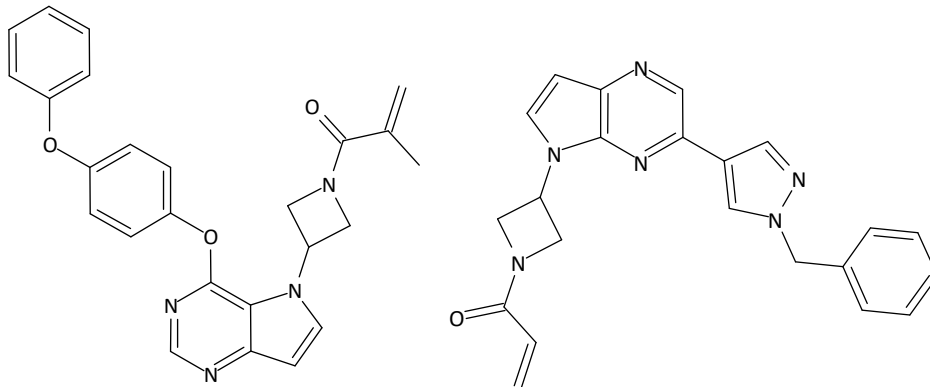
47

48



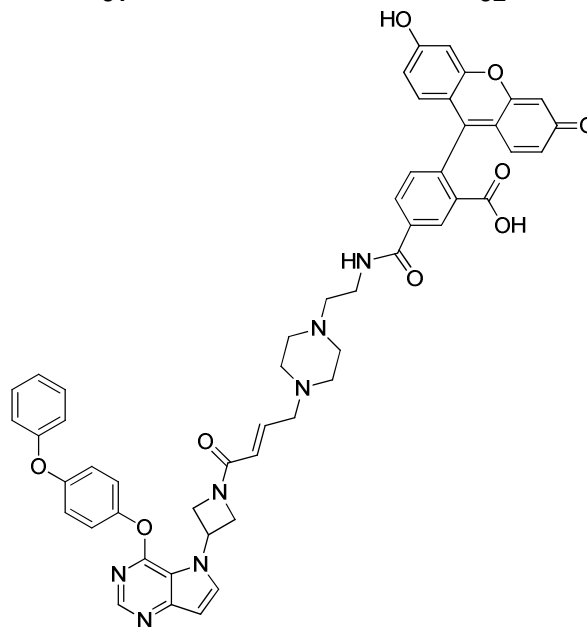
49

50

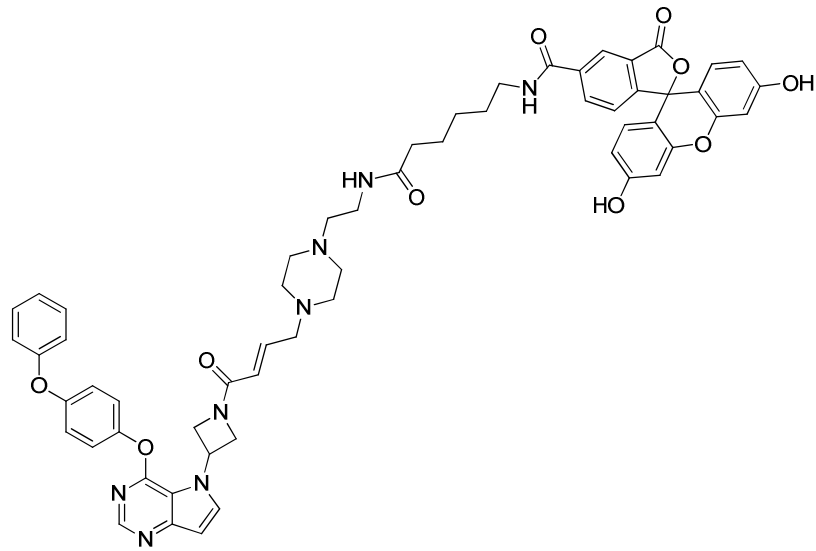


51

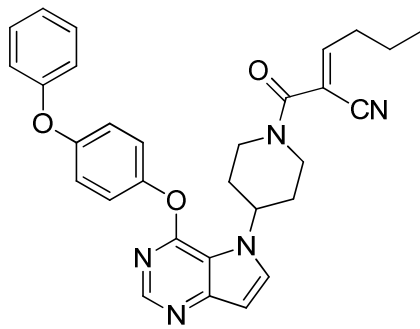
52



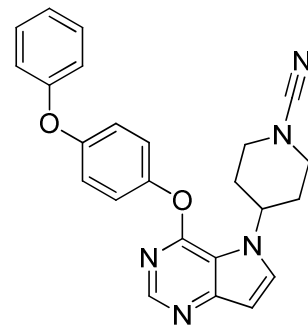
53



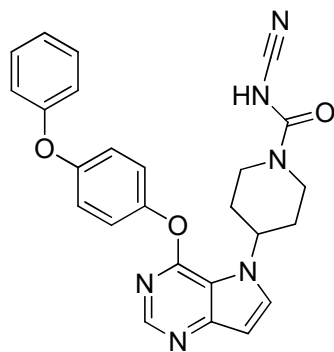
54



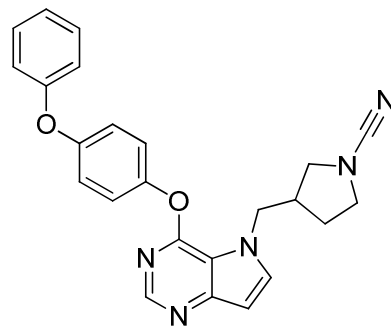
55



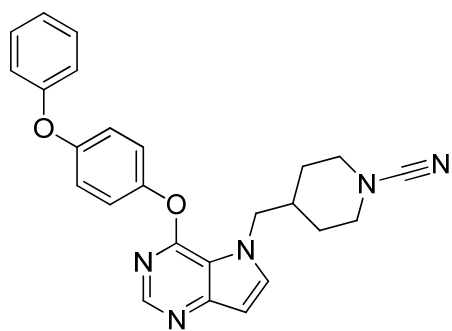
56



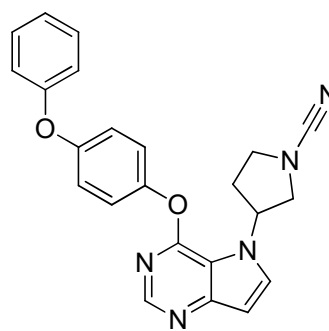
57



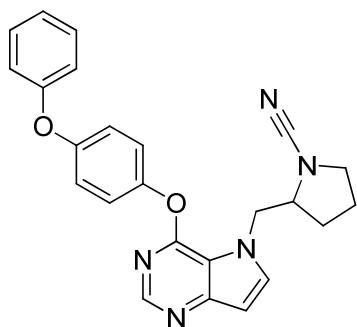
58



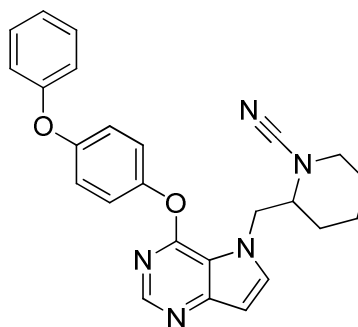
59



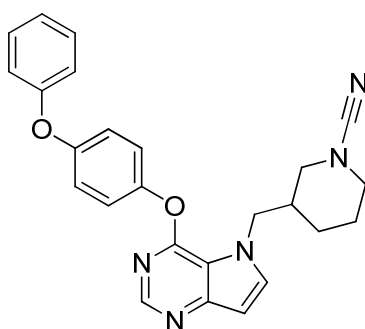
60



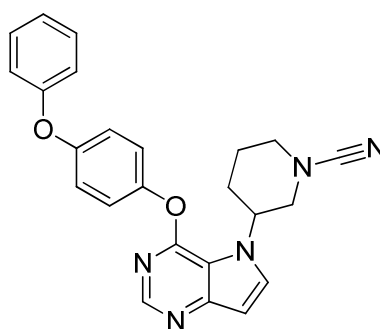
61



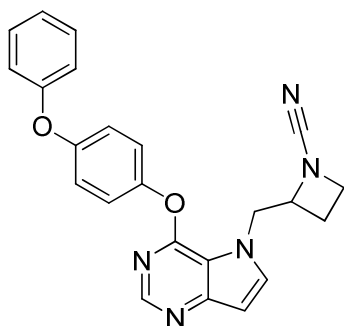
62



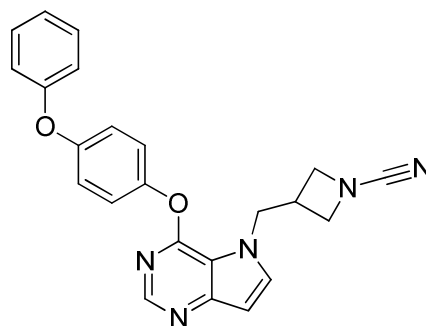
63



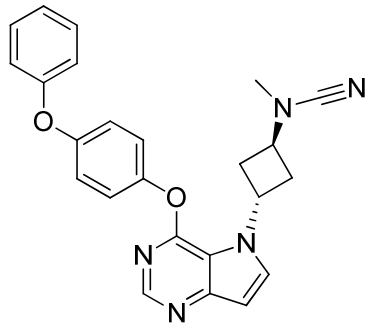
64



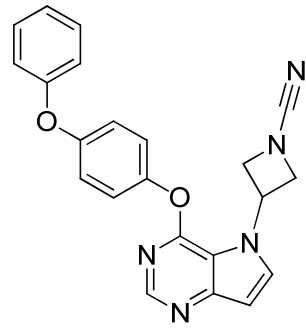
65



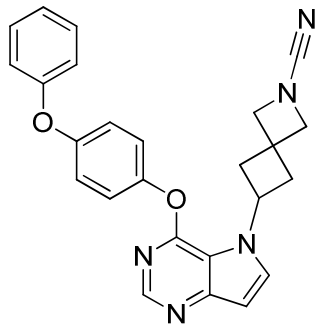
66



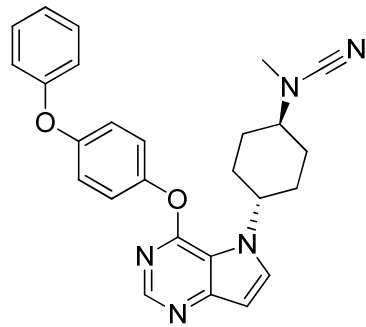
67



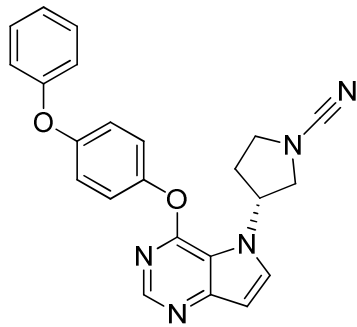
68



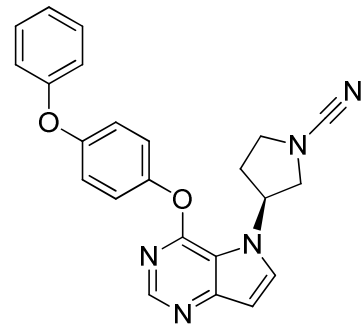
69



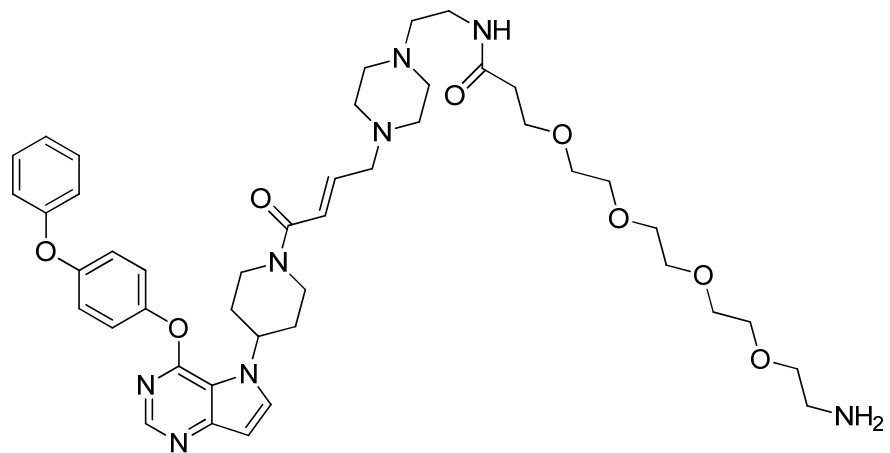
70



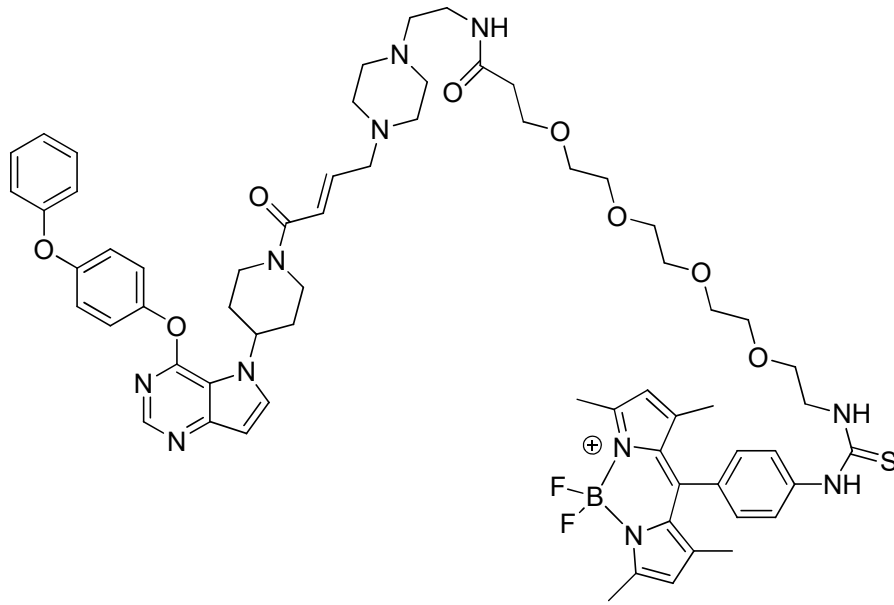
71



72

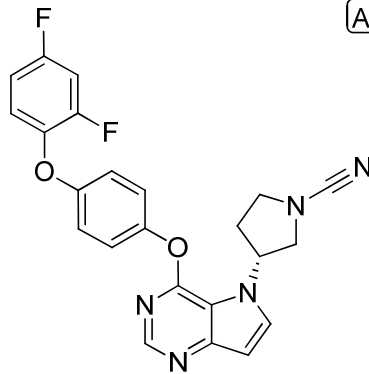


73



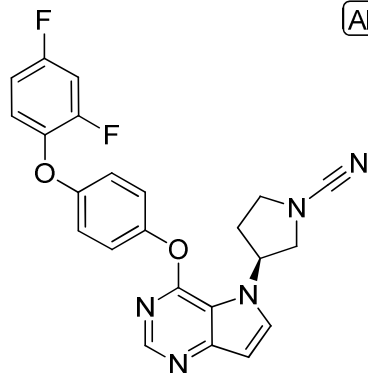
74

(Abs)

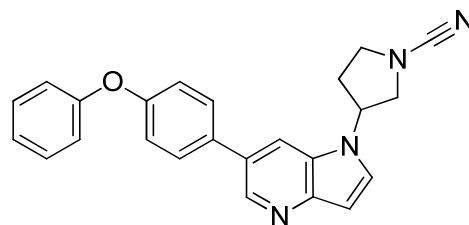


75

(Abs)



76



77.

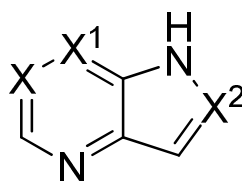
16. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la reivindicación 1 y un adyuvante, transportador o vehículo farmacéuticamente aceptable.

10 17. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 y/o una sal fisiológicamente aceptables del mismo para su uso en el tratamiento de un trastorno mediado por BTK, en el que el trastorno mediado por BTK es

5 enfermedad inflamatoria intestinal, artritis, lupus eritematoso sistémico (LES o lupus), nefritis lúpica, vasculitis, púrpura trombocitopénica idiopática (PTI), artritis reumatoide, artritis psoriásica, artrosis, enfermedad de Still, artritis juvenil, diabetes, miastenia gravis, tiroiditis de Hashimoto, tiroiditis de Ord, enfermedad de Graves, tiroiditis autoinmune, síndrome de Sjogren, esclerosis múltiple, esclerosis sistémica, neuroborreliosis de Lyme, síndrome de Guillain-Barre, encefalomielitis diseminada aguda, enfermedad de Addison, síndrome opsoclonio-mioclonio, espondilitis anquilosante, síndrome de anticuerpos antifosfolípido, anemia aplásica, hepatitis autoinmune, gastritis autoinmune, anemia perniciosa, enfermedad celíaca, síndrome de Goodpasture, púrpura trombocitopénica idiopática, neuritis óptica, escleroderma, cirrosis biliar primaria, síndrome de Reiter, arteritis de Takayasu, arteritis temporal, anemia hemolítica autoinmune por anticuerpos calientes, granulomatosis de Wegener, psoriasis, alopecia universal, enfermedad de Behcet, fatiga crónica, disautonomía, glomerulonefritis membranosa, endometriosis, cistitis intersticial, pénfigo vulgar, pénfigoide ampolloso, neuromiotonía, escleroderma o vulvodinia.

10 18. Un proceso para la producción de un compuesto de fórmula I según la reivindicación 1 que comprende los pasos de:

hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II-a)

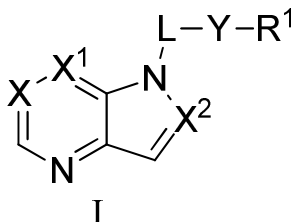


II-a

15

donde X, X¹ y X² son como se define en la reivindicación 1;

con un compuesto para producir un compuesto de fórmula I:



I

donde X, X¹, X² y R¹, L e Y son como se define en la reivindicación 1.