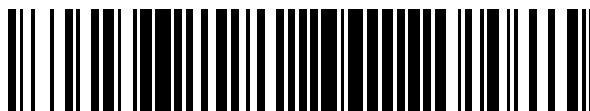


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 732 897**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.06.2015 PCT/GB2015/051719**

87 Fecha y número de publicación internacional: **17.12.2015 WO15189620**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.06.2015 E 15729910 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.04.2019 EP 3154978**

54 Título: **Derivados de pirazolopirimidina útiles como inhibidores de la tirosina cinasa de Bruton**

30 Prioridad:

11.06.2014 GB 201410430

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

26.11.2019

73 Titular/es:

**LOXO ONCOLOGY, INC. (100.0%)
281 Tresser Boulevard 9th Floor
Stamford, Connecticut 06901, US**

72 Inventor/es:

**CALDER, MATHEW y
GUISOT, NICOLAS E S**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 732 897 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

Derivados de pirazolopirimidina útiles como inhibidores de la tirosina cinasa de Bruton

La presente invención se refiere a compuestos. Más específicamente, la invención se refiere a compuestos útiles como inhibidores de cinasa, junto con procedimientos para preparar los compuestos y los usos de los compuestos.

5 Específicamente, la invención se refiere a inhibidores de la tirosina cinasa de Bruton (BTK).

Antecedentes

Las cinasas son una clase de enzimas que controlan la transferencia de los grupos fosfato desde los grupos donadores de fosfato, por ejemplo ATP, a sustratos específicos. Las proteínas cinasa son un subconjunto de cinasas y la BTK es una de dichas proteínas cinasa.

10 La BTK es un miembro de la familia de las tirosina cinasas citoplasmáticas Tec relacionada con src. La BTK desempeña un papel clave en las vías de señalización de las células B, afectando al desarrollo, la activación, la señalización y la supervivencia de las células B. En ciertas neoplasias malignas, las células B sobreexpresan BTK. Estas células B malignas y la sobreexpresión de BTK por las células se ha asociado con proliferación y supervivencia aumentadas de las células tumorales. La inhibición de la BTK afecta a las vías de señalización de las células B,

15 previniendo la activación de las células B e inhibiendo el crecimiento de las células B malignas.

Varios ensayos clínicos han mostrado que los inhibidores de la BTK son efectivos contra el cáncer.

Los inhibidores de la BTK que se han informado son Ibrutinib (PCI-32765) y CC-292. CC-292 está fabricado por Avila Pharmaceuticals, que ha presentado solicitudes para proteínas cinasas como el documento WO 2011/090760 y el documento WO 2009/158571. Ibrutinib se desvela al menos en el documento US 2008/0076921. Los estudios sobre Ibrutinib han encontrado que éste posee diversas características farmacológicas indeseables. Por ejemplo, Ibrutinib es poco soluble y es un inhibidor débil del hERG. Además, los datos farmacocinéticos de ratas han mostrado que el Ibrutinib tiene una fracción estimada absorbida baja, pobre biodisponibilidad y una alta velocidad de eliminación del cuerpo, con una $T_{1/2}$ terminal de 1,5 horas.

Desde que Ibrutinib se desveló por primera vez, ha habido varias solicitudes de patentes relacionadas con estructuras estrechamente relacionadas con Ibrutinib, véase, por ejemplo, el documento WO 2012/158843, el documento WO 2012/158764, el documento WO 2011/153514, el documento WO 2011/046964, el documento US 2010/0254905, el documento US 2010/0144705, el documento US 7718662, el documento WO, 2008/054827 y el documento WO 2008/121742.

Más recientemente, El documento WO 2013/010136 desvela inhibidores de la BTK con una estructura relacionada con Ibrutinib.

El documento WO 2008/039218 desvela compuestos que forman enlaces covalentes con la tirosina cinasa de Bruton (Btk). También se desvelan inhibidores irreversibles de la Btk; procedimientos para la preparación de los compuestos desvelados y procedimientos para usar los inhibidores de la Btk para el tratamiento de enfermedades o afecciones autoinmunes, enfermedades o afecciones heteroimunes, cáncer, que incluye linfoma y enfermedades o afecciones inflamatorias.

El documento US 8673925 desvela compuestos tales como compuestos de pirazolopirimidina y sus sales farmacéuticamente aceptables, que son inhibidores de la tirosina cinasa, en particular BLK, BMX, EGFR, HER2, HER4, ITK, TEC, BTK y TXK y por lo tanto son útiles en el tratamiento de enfermedades que se pueden tratar mediante la inhibición de las tirosina cinasas, tales como cáncer y enfermedades inflamatorias tales como artritis y similares.

40 Los inhibidores de BTK conocidos, por ejemplo Ibrutinib, han presentado efectos secundarios gastrointestinales. Estos efectos secundarios se han atribuido a la actividad inhibidora del EGFR de los inhibidores de la BTK. Es deseable por lo tanto tener un inhibidor de la BTK con una alta inhibición de la BTK y una baja inhibición del EGFR para reducir o evitar los efectos secundarios gastrointestinales. Dicha alta inhibición de la BTK y baja inhibición del EGFR es fácilmente identificable mediante un valor elevado de "veces de selectividad".

45 Por lo tanto, un objetivo de la presente invención es proporcionar inhibidores de la BTK. Además la invención tiene como objetivo proporcionar inhibidores de la BTK con alta selectividad para la inhibición de la BTK por encima de la inhibición del EGFR.

Además, es un objetivo de ciertas realizaciones de la presente invención proporcionar nuevos tratamientos contra el cáncer. En particular, es un objetivo de ciertas realizaciones de la presente invención proporcionar compuestos que tienen actividad comparable a los tratamientos contra el cáncer existentes, idealmente deberían tener una mejor actividad. Ciertas realizaciones de la invención también tienen como objetivo proporcionar solubilidad mejorada en comparación con los compuestos de la técnica anterior y las terapias existentes. Es particularmente atractivo para ciertos compuestos de la presente invención proporcionar mejor actividad y mejor solubilidad por encima de la de los compuestos conocidos.

Es un objetivo de ciertas realizaciones de la presente invención proporcionar compuestos que muestran citotoxicidad reducida con respecto a los compuestos de la técnica anterior y las terapias existentes.

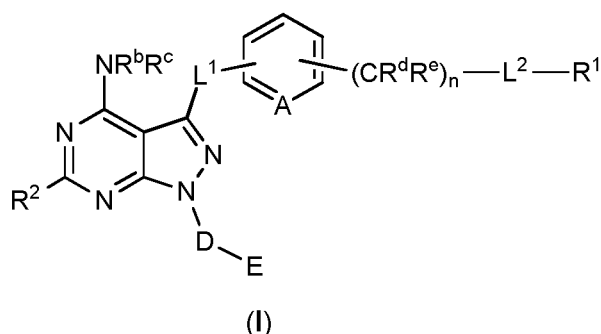
Otro objetivo de ciertas realizaciones de la presente invención es proporcionar compuestos que tienen un perfil farmacocinético conveniente y una duración de acción adecuada tras la dosificación. Otro objetivo de ciertas realizaciones de la presente invención es proporcionar compuestos en los que el fragmento o los fragmentos metabolizados del fármaco tras la absorción son GRAS (generalmente reconocido como seguro).

Ciertas realizaciones de la presente invención satisfacen algunas o todas de las reivindicaciones.

Sumario de la divulgación

De acuerdo con la presente invención se proporcionan compuestos como los desvelados a continuación. Además, la invención proporciona compuestos capaces de inhibir la tirosina cinasa de Bruton (BTK) y el uso de estos compuestos para inhibir la BTK. La invención proporciona compuestos para su uso en el tratamiento de una afección que está modulada por la BTK.

En un primer aspecto de la invención se proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula (I):



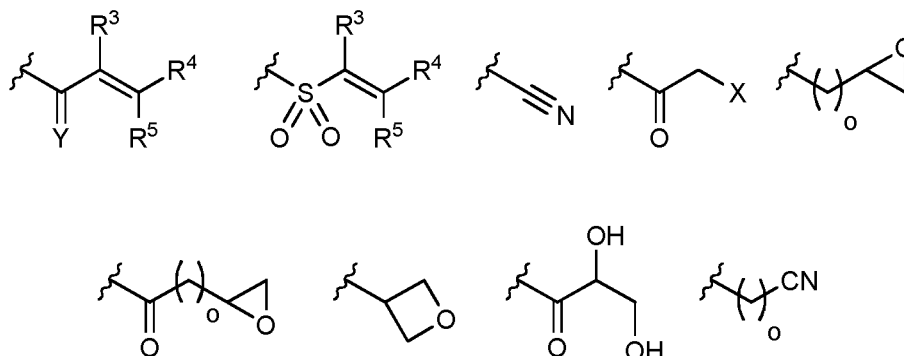
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

A es N o CR^a;

D es una cadena alqueno C₁₋₆ sustituida o sin sustituir, que está saturada o insaturada y que también puede contener, cuando sea químicamente posible, 1, 2 o 3 átomos de N, O o S en la cadena que se seleccionan independientemente cada vez que está presente;

o en la que D representa un resto carbocíclico o heterocíclico sustituido o sin sustituir que está saturado o insaturado y que contiene de 3 a 8 átomos en el anillo carbocíclico o heterocíclico, en la que el anillo está opcionalmente sustituido con -NR^b-, en la -NR^b- está unido al anillo y en la que, cuando se sustituye, la cadena alqueno del resto carbocíclico o heterocíclico incluye de 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente, cada vez que está presente, entre el grupo que consiste en: halo, -OR^b, -SR^b, -NR^bR^c, NO, =O, -CN, acilo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, -SO₂R^b y SO₃R^b, -C(O)R^b y C(O)OR^b;

E se selecciona entre: alquilo C₁₋₄ alquilo o:



Y es O o NR^b;

X se selecciona entre H, metilo o CN;

L¹ se selecciona entre un enlace, -O-, -O(CR^dR^e)_m-, -NR^b- y -(CR^dR^e)_m-;

L² representa -NR^bC(O)-;

n se selecciona entre 1, 2 y 3;

m se selecciona entre 1, 2, 3 y 4;

5 o se selecciona entre 0, 1, 2, 3 y 4;

R^a se selecciona entre: H, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, OH, SH, alcoxi C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquenilo C₃₋₈, NR^bR^c, -CN, acilo, -C(O)R^b, -C(O)OR^b, -SO₂R^b y -SO₃R^b;

R^b y R^c se seleccionan independientemente cada vez que están presentes entre: H, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, acilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₇ y halocicloalquilo C₃₋₇;

10 R^d y R^e se seleccionan independientemente, cada vez que están presentes, entre: H, halo, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, acilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₇ y halocicloalquilo C₃₋₇;

15 R¹ es un grupo seleccionado entre un resto carbocíclico o heterocíclico sustituido o sin sustituir que tiene de 3 a 8 átomos en un único anillo o de 7 a 14 átomos en un sistema de anillo policíclico condensado, en el que, cuando se sustituye, R¹ contiene de 1 a 5 sustituyentes independientemente seleccionados, cada vez que está presente, entre el grupo que consiste en: halo, -OR^b, -SR^b, -NR^bR^c, -NO₂, =O, -CN, acilo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, heterocicloalquilo C₃₋₈, -SO₂R^b, SO₃R^b, -C(O)R^b, -C(O)OR^b, -C(O)NR^bR^c y arilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 átomos de halo;

20 R² se selecciona entre H, halo, -OR^b, alcoxi C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, heterocicloalquilo C₃₋₈, cicloalquenilo C₃₋₈, heterocicloalquenilo C₃₋₈, -NR^bR^c, -CO₂R^b, -C(O)R^b y -C(O)NR^bR^c y

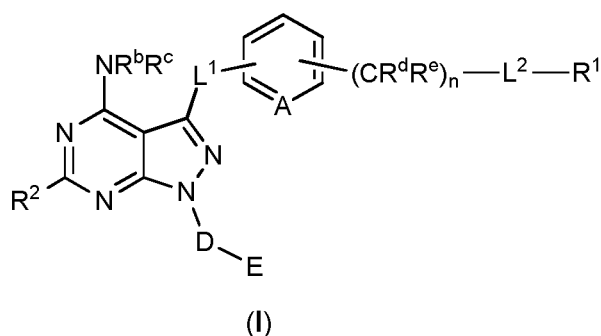
R³, R⁴ y R⁵ se seleccionan independientemente entre H, halo, -OR^b, -CN, -NR^bR^c, -CH₂NR^bR^c, -CO₂R^b, -C(O)R^b, -C(O)NR^bR^c, alcoxi C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con cicloalquilo C₃₋₈, alquilo C₁₋₆ sustituido con heterocicloalquilo C₃₋₈, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, heterocicloalquilo C₃₋₈, cicloalquenilo C₃₋₈, heterocicloalquenilo C₃₋₈, arilo, heteroarilo, alcarilo y alc-heteroarilo;

25 o R³ y R⁴ junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un cicloalqueno C₃₋₈ y R⁵ se selecciona de forma independiente como anteriormente;

o R⁴ y R⁵ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo C₃₋₈ y R³ se selecciona de forma independiente como anteriormente;

30 o R³ y R⁵ junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un triple enlace C-C y R⁴ se selecciona de forma independiente como anteriormente.

En una realización de la invención se proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

35 A es N o CR^a;

D es ciclopentilo;

E no está presente;

L¹ se selecciona entre un enlace, -O-, -O(CR^dR^e)_m-, -NR^b- y -(CR^dR^e)_m-;

L² representa -NR^bC(O)-;

n se selecciona entre 1, 2 y 3;

m se selecciona entre 1, 2, 3 y 4;

5 R^a se selecciona entre: H, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, OH, SH, alcoxi C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquenilo C₃₋₈, NR^bR^c, -CN, acilo, -C(O)R^b, -C(O)OR^b, -SO₂R^b y -SO₃R^b;

R^b y R^c se seleccionan independientemente cada vez que están presentes entre: H, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, acilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₇ y halocicloalquilo C₃₋₇;

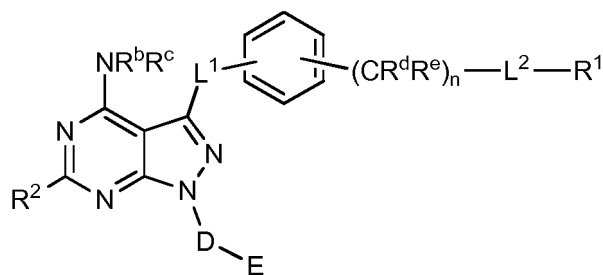
R^d y R^e se seleccionan independientemente, cada vez que están presentes, entre: H, halo, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, acilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₇ y halocicloalquilo C₃₋₇;

10 R¹ es un grupo seleccionado entre un resto carbocíclico o heterocíclico sustituido o sin sustituir que tiene de 3 a 8 átomos en un único anillo o de 7 a 14 átomos en un sistema de anillo policíclico condensado, en el que, cuando se sustituye, R¹ contiene de 1 a 5 sustituyentes independientemente seleccionados, cada vez que está presente, entre el grupo que consiste en: halo, -OR^b, -SR^b, -NR^bR^c, -NO₂, =O, -CN, acilo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, heterocicloalquilo C₃₋₈, -SO₂R^b, SO₃R^b, -C(O)R^b, -C(O)OR^b, -C(O)NR^bR^c y arilo opcionalmente
15 sustituido con 1 o 2 átomos de halo y

R² se selecciona entre H, halo, -OR^b, alcoxi C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, heterocicloalquilo C₃₋₈, cicloalquenilo C₃₋₈, heterocicloalquenilo C₃₋₈, -NR^bR^c, -CO₂R^b, -C(O)R^b y -C(O)NR^bR^c.

20 En algunas realizaciones, A puede ser un átomo de N. En realizaciones A es CR^a. R^a puede ser H, halo, por ejemplo fluoro o cloro, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, -OH o alcoxi C₁₋₆. En particular R^a puede ser H, flúor, cloro o haloalquilo C₁₋₄. En particular A puede ser CR^a y R^a puede ser H, flúor, cloro o haloalquilo C₁₋₄, preferentemente H. Por lo tanto, en una realización A puede ser CH.

Así, el compuesto de fórmula (I) puede ser un compuesto de acuerdo con la fórmula (Ia):

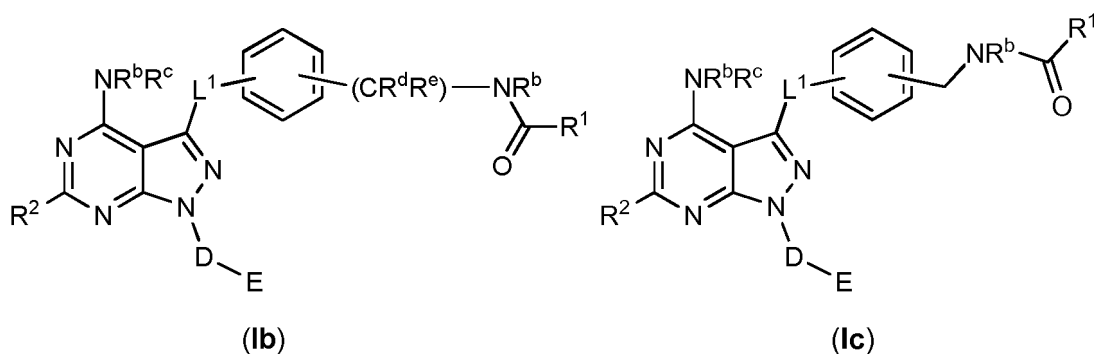


(Ia)

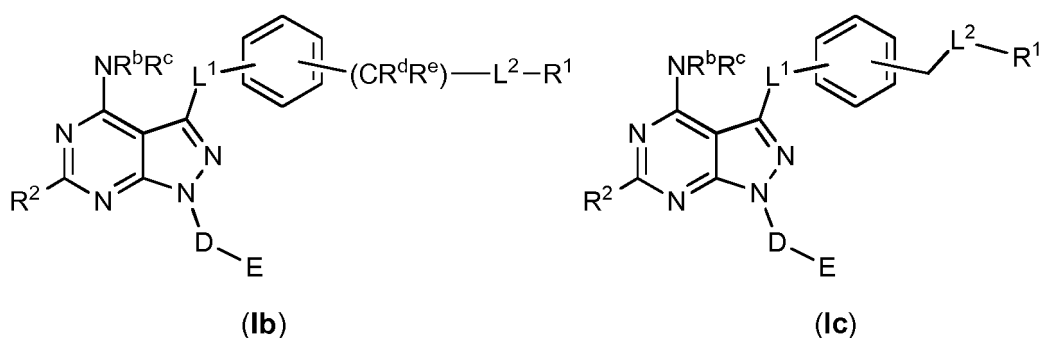
25 L² representa -NR^bC(O)-. Por lo tanto, L² puede describirse como que representa una amida, en la que el nitrógeno amídico está sustituido con R^b. La amida, -NR^bC(O)-, puede estar orientada en una o en dos direcciones, como es evidente para el experto. En otras palabras: L² puede representar una amida, -NR^bC(O)-, en la que el nitrógeno está sustituido con R^b y el nitrógeno está unido a (CR^dR^e)_n y el carbono está unido a R¹ cuando se orienta en una primera
30 dirección es nitrógeno está unido a R¹ y el carbono está unido a (CR^dR^e)_n, cuando se orienta en una segunda dirección. Así, L² puede representar -NR^bC(O)- o -C(O)NR^b-, cuando los grupos están orientados en la fórmula (I) como se muestra.

En todas las definiciones de todos los otros grupos en las fórmulas de la invención, la representación escrita de los grupos no es indicativa necesariamente de la única orientación del grupo cuando el grupo relevante puede estar orientado de otras maneras químicamente posibles.

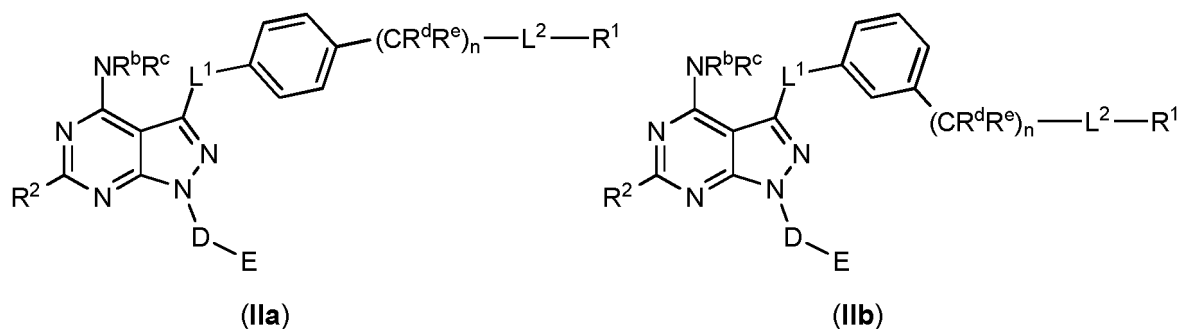
35 En algunas realizaciones, en las que n es 1, el compuesto de fórmula (I) puede ser un compuesto de acuerdo con la fórmula (Ib) o en particular formula (Ic):



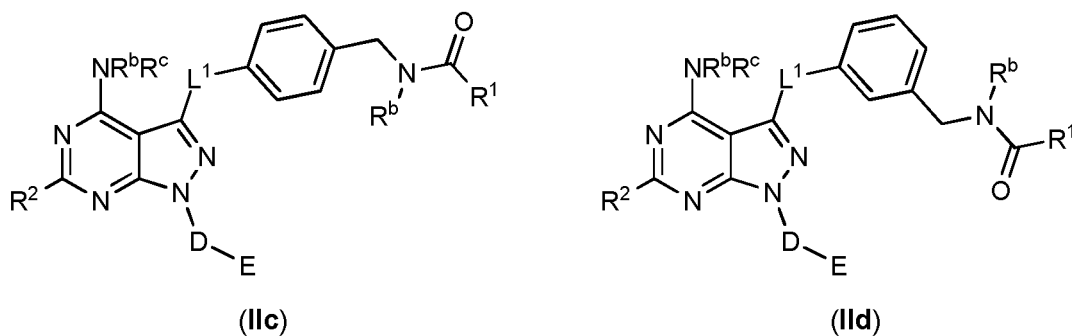
Además, en realizaciones en las que n es 1, el compuesto de fórmula (I) puede ser un compuesto de acuerdo con la fórmula (Id) o en particular la fórmula (Ie):



- 5 Los grupos, L^1 y $(CR^dR^e)_nL^2-R^1$, en el anillo fenilo de los compuestos de fórmula (I) y (Ia) pueden sustituirse en cualquier disposición posible. Por ejemplo, los grupos pueden estar en una relación *para*, *orto* o *meta*. En una realización, el compuesto de fórmula (I) puede ser un compuesto de acuerdo con la fórmula (IIa), que tiene una relación *para* entre los grupos del anillo de fenilo o (IIb), que tiene una relación *meta* entre los grupos del anillo de fenilo:



- 10 En algunas realizaciones en las que n es 1, el compuesto de fórmula (I) pueden ser compuestos de acuerdo con las fórmulas (IIc) y (IId).



- 15 El grupo R^1 puede ser uno sustituido o sin sustituir de: cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo o heteroarilo, en los que los grupos cicloalquilo y heterocicloalquilo pueden estar saturados o insaturados y el cicloalquilo, el arilo, el heterocicloalquilo o el heteroarilo pueden contener de 3 a 8 átomos en un único anillo o de 7 a 14 átomos en un sistema de anillo policíclico condensado.

El grupo R¹ puede ser uno sustituido o sin sustituir de: cicloalquilo C₃₋₈, arilo C₆₋₁₄, heterocicloalquilo C₃₋₈ o heteroarilo C₅₋₁₄, en los que los grupos cicloalquilo C₃₋₈ y heterocicloalquilo C₃₋₈ pueden estar saturados o insaturados.

- 5 El grupo R¹ puede ser uno sustituido o sin sustituir de: cicloalquilo C₃₋₈ (opcionalmente cicloalquilo C₃ o C₅₋₇), arilo C₆₋₁₄ (opcionalmente arilo C₆, C₉ o C₁₀) o heteroarilo C₅₋₁₄ (opcionalmente heteroarilo C₅, C₆ o C₁₀), en el que el grupo cicloalquilo C₃₋₈ puede estar saturado o insaturado. Cuando se sustituye, R¹ puede contener 1,2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados, cada vez que está presente, entre el grupo que comprende: halo, -OR^b, -SR^b, -NR^bR^c, NO₂, =O, -CN, acilo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, heterocicloalquilo C₃₋₈, -SO₂R^b, SO₃R^b, -C(O)R^b, -C(O)OR^b, -C(O)NR^bR^c y arilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 átomos de halo.

En algunas realizaciones, R¹ puede ser fenilo sin sustituir, piridilo sin sustituir, piridilo sustituido o fenilo sustituido.

- 10 Opcionalmente, cuando R¹ está sustituido, este está sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente, cada vez que está presente, entre el grupo que comprende: halo, -OR^b, -CN, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, en el que R^b se selecciona entre H, alquilo C₁₋₄ y haloalquilo C₁₋₄. Preferentemente, los sustituyentes se seleccionan independientemente entre flúor, cloro, metoxi, -CN, metilo, etilo, trifluorometilo, trifluoroetilo, etoxi u -OCF₃.
- 15 En algunas realizaciones R¹ puede ser fenilo sin sustituir o fenilo sustituido con 1,2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados, cada vez que está presente, entre el grupo que comprende: halo, -OR^b, -CN, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, en el que R^b se selecciona entre H, alquilo C₁₋₄ y haloalquilo C₁₋₄. Preferentemente, los sustituyentes se seleccionan independientemente entre flúor, cloro, metoxi, -CN, metilo, etilo, trifluorometilo, trifluoroetilo, etoxi u -OCF₃.
- 20 En algunas realizaciones R¹ se selecciona entre: fenilo, fluorofenilo, difluorofenilo, clorofenilo, metilfenilo (también denominado tolilo), metoxifenilo, trifluorometilfenilo, cianofenilo, trifluorometoxifenilo, *tert*-butilfenilo, metilfluorofenilo (también denominado fluorotolilo), fluorometoxifenilo, fluoro-trifluorometilfenilo, fluoro-trifluorometoxifenilo, cloro-metoxifenilo, metoxi-metilfenilo (también denominado metoxitolilo), metoxi-trifluorometilfenilo, cloro-trifluorometilfenilo, etoxi-trifluorometilfenilo, dimetoxifenilo, di(trifluorometil)fenilo, trifluorofenilo y cloro-metilfenilo (también denominado clorotolilo).
- 25

En una realización, R² es hidrógeno.

- 30 En una realización, R³, R⁴ y R⁵ pueden seleccionarse independientemente entre hidrógeno, flúor, cloro, bromo, yodo, -CN, -CH₂NR^bR^c, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con cicloalquilo C₃₋₈, alquilo C₁₋₆ sustituido con heterocicloalquilo C₃₋₈, haloalquilo C₁₋₆, arilo, heteroarilo, alcarilo y alc-heteroarilo o R³ y R⁵ junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un triple enlace C-C y R⁴ se selecciona independientemente como anteriormente.

En una realización, R³, R⁴ y R⁵ pueden seleccionarse independientemente entre hidrógeno, flúor, cloro, bromo, yodo, -CN, -CH₂NR^bR^c, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con cicloalquilo C₃₋₈, alquilo C₁₋₆ sustituido con heterocicloalquilo C₃₋₈, haloalquilo C₁₋₆, arilo, heteroarilo, alcarilo y alc-heteroarilo.

- 35 En otra realización, R³, R⁴ y R⁵ pueden seleccionarse independientemente entre hidrógeno, flúor, cloro, bromo, yodo, -CN, -CH₂NR^bR^c y alquilo C₁₋₆ o R³ y R⁵ junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un triple enlace C-C y R⁴ se selecciona independientemente entre hidrógeno, flúor, cloro, bromo, yodo, -CN, -CH₂NR^bR^c y alquilo C₁₋₆, en el que R^b y R^c se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo C₁₋₆.

En otra realización, R³, R⁴ y R⁵ pueden seleccionarse independientemente entre hidrógeno, flúor, cloro, bromo, yodo, -CN, -CH₂NR^bR^c y alquilo C₁₋₆, en el que R^b y R^c se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo C₁₋₆.

- 40 En una realización más preferida, dos de R³, R⁴ y R⁵ pueden ser hidrógeno y el otro puede ser flúor, cloro, bromo, yodo, -CN, -CH₂NR^bR^c y alquilo C₁₋₆ o R³ y R⁵ junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un triple enlace C-C y R⁴ es alquilo C₁₋₆, en el que R^b y R^c se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo C₁₋₆. Por ejemplo, R³ y R⁴ pueden ser hidrógeno o R⁴ y R⁵ pueden ser hidrógeno o R³ y R⁵ pueden ser hidrógeno.

- 45 En una realización más preferida, dos de R³, R⁴ y R⁵ pueden ser hidrógeno y el otro puede ser flúor, cloro, bromo, yodo, -CN, -CH₂NR^bR^c y alquilo C₁₋₆, en el que R^b y R^c se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo C₁₋₆. Por ejemplo, R³ y R⁴ pueden ser hidrógeno o R⁴ y R⁵ pueden ser hidrógeno o R³ y R⁵ pueden ser hidrógeno.

En una realización preferente más, R³, R⁴ y R⁵ son todos hidrógeno.

- 50 En una realización, R³ no es -CN. Por lo tanto, en una realización, R³ puede seleccionarse independientemente entre hidrógeno, flúor, cloro, bromo, yodo, -CH₂NR^bR^c, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con cicloalquilo C₃₋₈, alquilo C₁₋₆ sustituido con heterocicloalquilo C₃₋₈, haloalquilo C₁₋₆, arilo, heteroarilo, alcarilo y alc-heteroarilo. R⁴ y R⁵ pueden ser como se han definido anteriormente.

En otra realización, R³ puede seleccionarse independientemente entre hidrógeno, flúor, cloro, bromo, yodo, -CH₂NR^bR^c y alquilo C₁₋₆, en el que R^b y R^c se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo C₁₋₆. R⁴ y R⁵ pueden ser como se han definido anteriormente.

En una realización más preferida, dos de los R^3 pueden ser hidrógeno y el otro puede ser flúor, cloro, bromo, yodo, $-CH_2NR^bR^c$ y alquilo C_{1-6} , en el que R^b y R^c se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo C_{1-6} . R^4 y R^5 pueden ser como se han definido anteriormente.

En una realización, R^3 , R^4 y R^5 no son $-CN$.

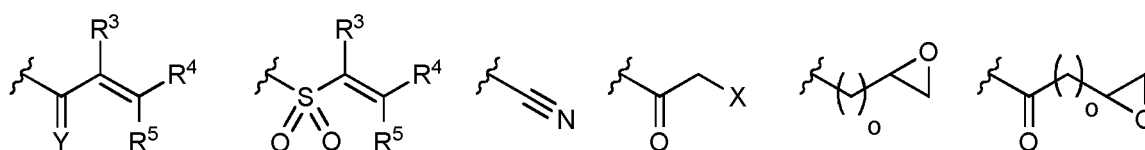
5 En una realización, R^b y R^c son hidrógeno o alquilo C_{1-4} , preferentemente H o metilo.

En una realización, R^d y R^e se seleccionan independientemente, cada vez que están presentes, entre: H, halo, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} o acilo C_{1-4} .

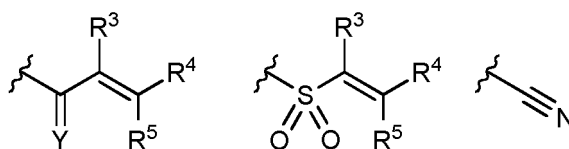
10 Preferentemente, R^d y R^e se seleccionan independientemente, cada vez que están presentes, entre: H, halo (por ejemplo, flúor y cloro), alquilo C_{1-4} (por ejemplo, metilo o etilo) o haloalquilo C_{1-4} (por ejemplo, trifluorometilo o trifluoroetilo). Además preferentemente R^d y R^e son H.

En algunas realizaciones n es, preferentemente 1.

En una realización E es:

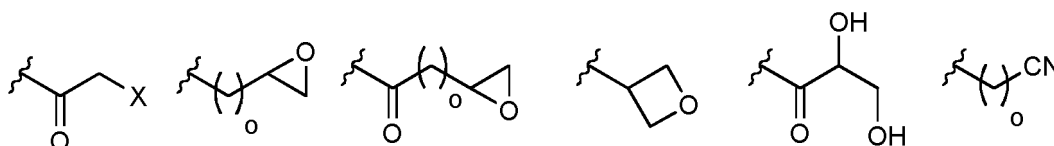


En una realización E es:

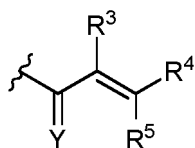


15

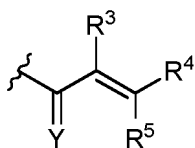
En una realización E es alquilo C_{1-4} o:



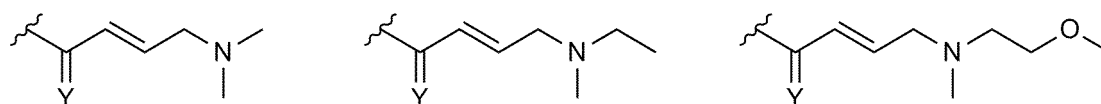
En una realización E es:

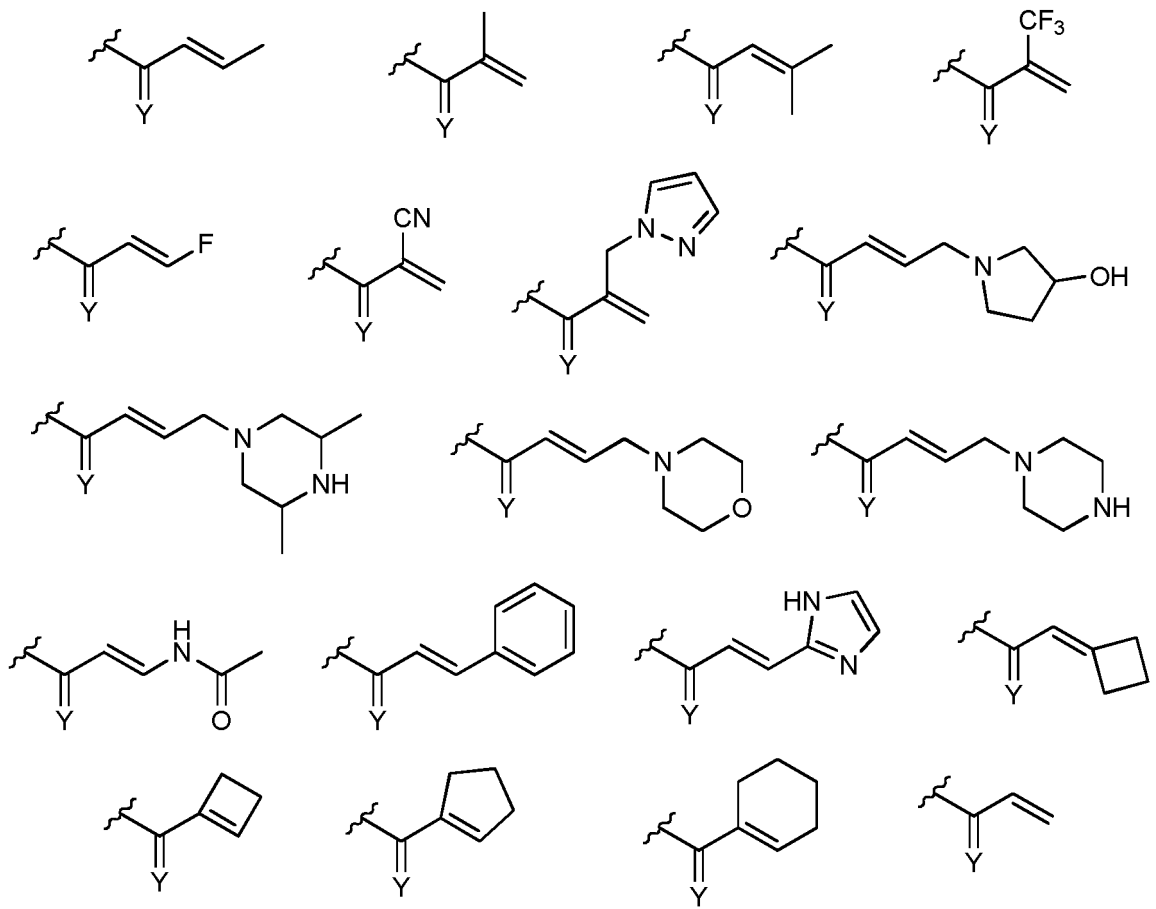


20 En todas las realizaciones



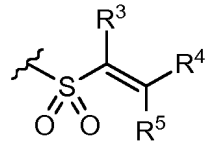
en las que Y es O o NR^b , puede seleccionarse entre:



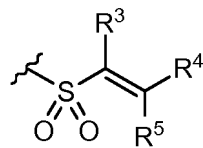


5

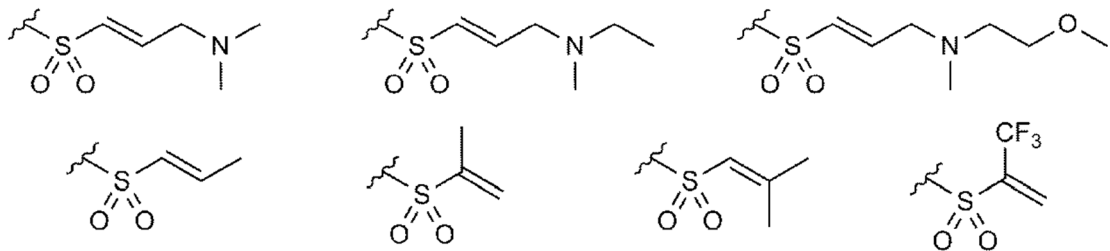
En otra realización E es:

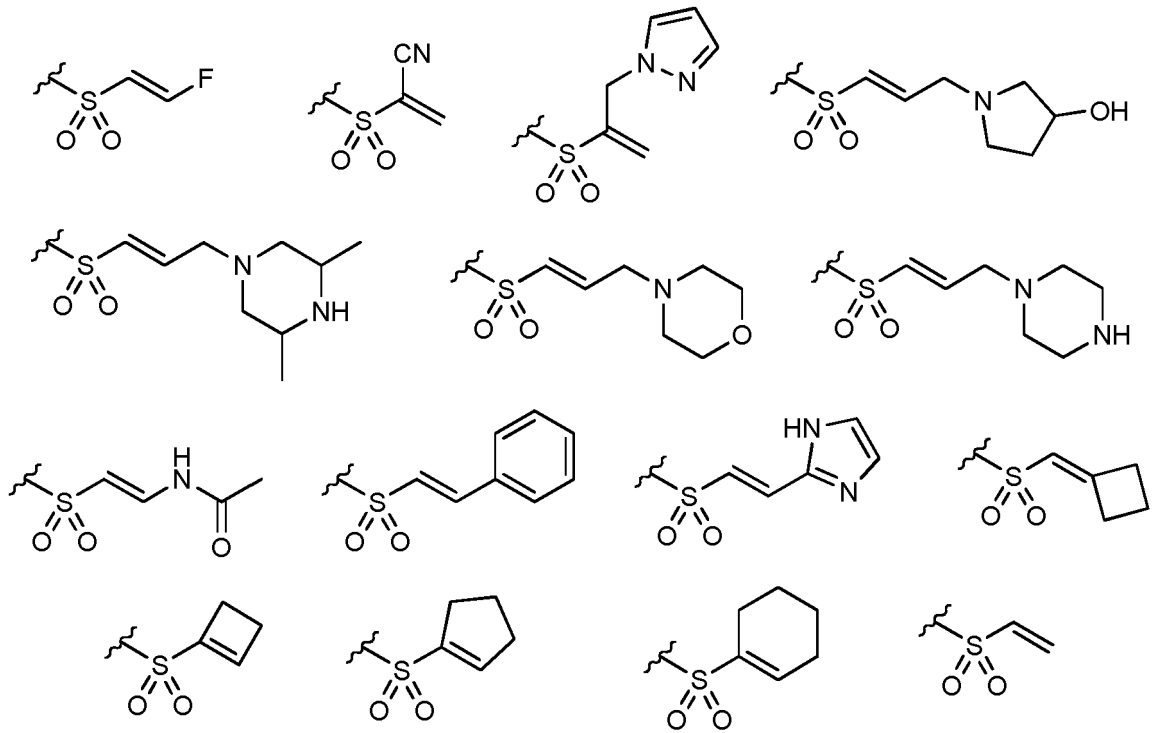


En todas las realizaciones

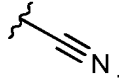


10 puede seleccionarse entre:

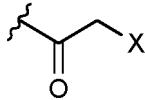




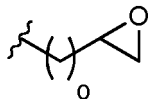
5 En una realización más E es:



En una realización más E es:

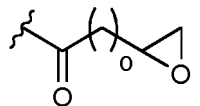


En una realización más E es:

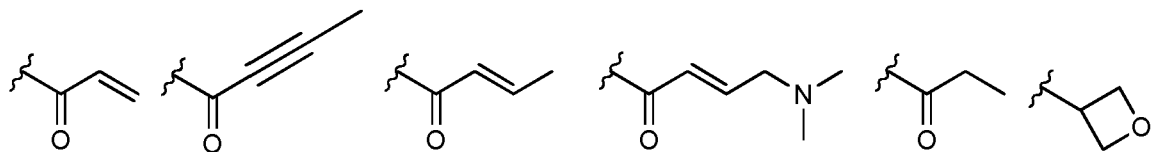


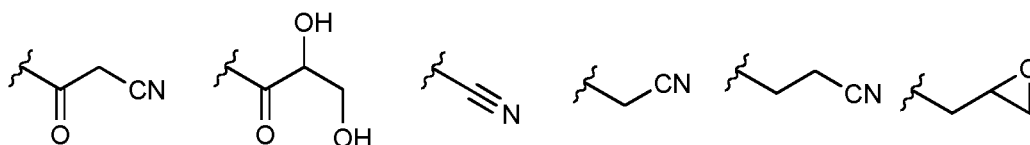
10

En una realización más E es:



En una realización E es metilo o:





En algunas realizaciones Y es O. En realizaciones alternativas Y es NR^a en el que R^a es H o metilo.

En una realización o es 1 o 2.

5 En la exposición de la invención D puede representar un resto carbocíclico o heterocíclico sustituido o sin sustituir que está saturado o insaturado y que contiene de 3 a 8 átomos en el anillo carbocíclico o heterocíclico, en el que el anillo está opcionalmente sustituido con -NR^b. El grupo -NR^b está unido a dos entidades, como es evidente para el experto. Las dos entidades pueden ser el anillo heterocíclico o carbocíclico y E.

10 En una realización D es una cadena de alqueno C₁₋₆ sustituida o sin sustituir que está saturada o insaturada y que también puede contener, cuando sea químicamente posible, 1,2 o 3 átomos N, O o S en la cadena que se seleccionan independientemente cada vez que está presente;

o en la que D representa un resto carbocíclico o heterocíclico sustituido o sin sustituir que está saturado o insaturado y que contiene de 3 a 8 átomos en el anillo carbocíclico o heterocíclico;

15 y en el que, cuando se sustituye, la cadena alqueno o el resto carbocíclico o heterocíclico incluye de 1 a 5 sustituyentes independientemente seleccionados, cada vez que está presente, entre el grupo que comprende: halo, -OR^b, -SR^b, -NR^bR^c, NO, =O, -CN, acilo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, -SO₂R^b y SO₃R^b, -C(O)R^b y C(O)OR^b.

20 En una realización, D se selecciona entre una cadena de alqueno C₁₋₆ sustituida o sin sustituir que contiene, cuando sea químicamente posible, 1, 2 o 3, opcionalmente 1 o 2, átomos de N, O o S en la cadena que se seleccionan independientemente cada vez que está presente

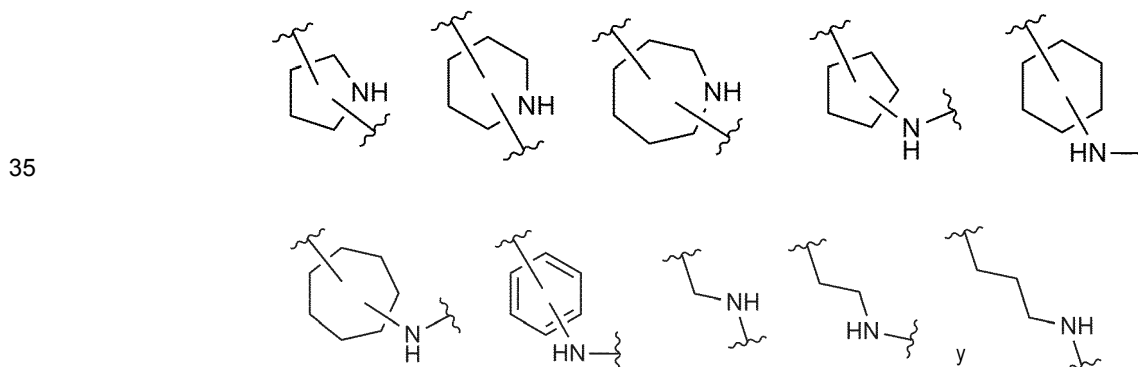
o D representa un resto heterocíclico saturado, sustituido o sin sustituir, que contiene de 3 a 8 átomos en el anillo heterocíclico y contiene, cuando sea químicamente posible, 1, 2 o 3, opcionalmente 1 o 2, átomos de N, O o S en el anillo que se seleccionan independientemente cada vez que está presente.

25 En algunas realizaciones, la cadena de alqueno y el anillo heterocíclico contienen 1 heteroátomos seleccionado entre N, O o S, opcionalmente N. En algunas realizaciones la cadena alqueno y el anillo heterocíclico contienen 1 átomo de nitrógeno y el átomo de nitrógeno es el punto de conexión con el grupo E.

30 En una realización, D se selecciona entre heteroalquilo C₁₋₆ sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo C₃₋₈ sustituido o sin sustituir y heterocicloalqueno C₃₋₈ sustituido o sin sustituir. En algunas realizaciones D puede seleccionarse entre heteroalquilo C₁₋₆ sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo C₃₋₈ sustituido o sin sustituir y heterocicloalqueno C₃₋₈ sustituido o sin sustituir en el que N es el heteroátomo y D comprende 1 o 2 átomos de nitrógeno. En una realización D es heterocicloalquilo C₃₋₈ sustituido o sin sustituir, opcionalmente heterocicloalquilo C₆. D puede ser piperidinilo sustituido o sin sustituir, preferentemente sin sustituir.

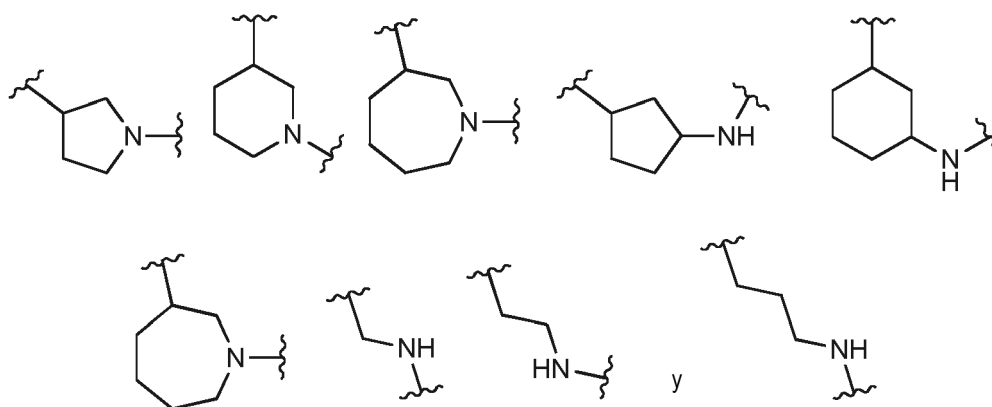
En una realización D está sin sustituir. En una realización alternativa D está sustituido. En una realización D está sustituido con halo, opcionalmente flúor.

En una realización, D puede seleccionarse entre:

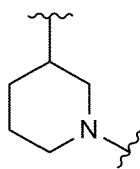


y D puede estar sustituido o sin sustituir. En particular, D puede estar sin sustituir.

En una realización, D puede seleccionarse entre:



En una realización, D puede ser:



Opcionalmente, D está sustituido con un grupo halo, por ejemplo, flúor.

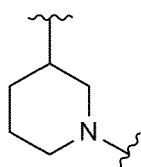
5 En una realización D es ciclopentilo y E no está presente.

En algunas realizaciones L^1 se selecciona entre un enlace, $-(CR^dR^e)_m-$, $-O-$ y $-NR^b-$. En algunas realizaciones m es 1 o 2, opcionalmente m es 1. En algunas realizaciones R^b se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6} y R^d y R^e se seleccionan independientemente entre hidrógeno, flúor, cloro, bromo, yodo, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6} . En algunas realizaciones R^b , R^d y R^e son independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6} .

10 En algunas realizaciones L^1 se selecciona entre un enlace, $-CH_2-$, $-O-$ y $-NH-$, opcionalmente un enlace o $-CH_2-$.

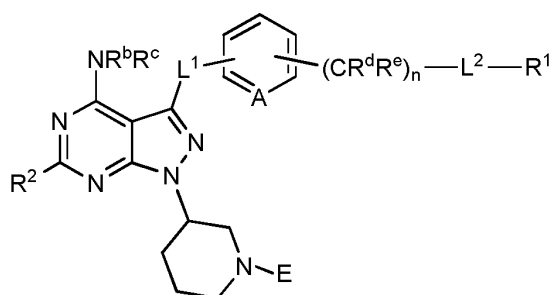
Las realizaciones descritas anteriormente pueden aplicarse de manera individual o en cualquier combinación entre sí e, independientemente, a los compuestos de la invención, por ejemplo, aquellos compuestos desvelados a continuación.

En el caso en el que D es:



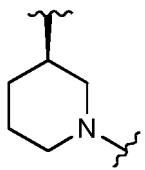
15

el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de acuerdo con la fórmula (III):

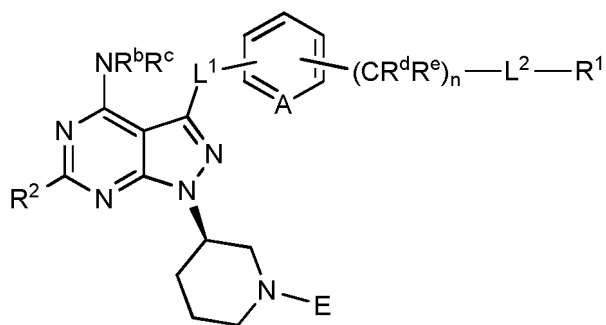


(III)

En cualquier realización D puede ser el grupo mostrado a continuación con la estereoquímica indicada:



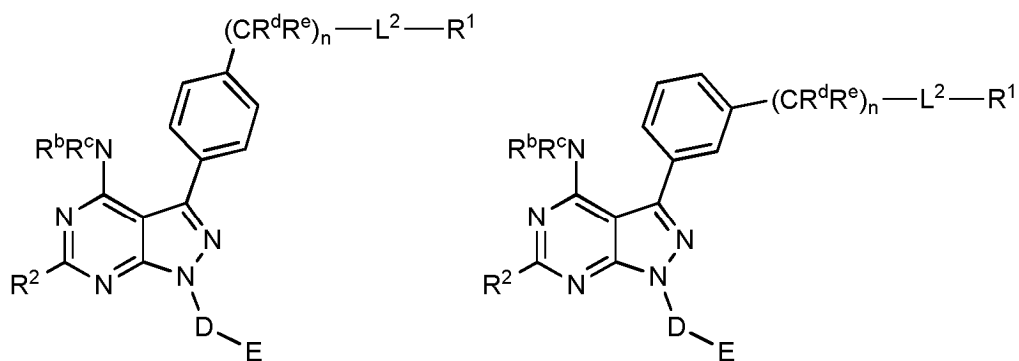
Así, el compuesto de fórmula (I) puede ser un compuesto de acuerdo con la fórmula (IIIa):



(IIIa)

- 5 En realizaciones en las que hay un único enantiómero de los compuestos de la invención, los compuestos de la invención pueden tener una pureza enantiomérica de al menos el 90 % de exceso enantiomérico (ee), al menos aproximadamente el 95 % de exceso enantiomérico (ee), al menos aproximadamente el 98 % de exceso enantiomérico (ee), al menos aproximadamente el 99 % de exceso enantiomérico (ee) o el 100 % de exceso enantiomérico (ee). En realizaciones en las que hay una mezcla de enantiómeros de los compuestos de la invención, los compuestos de la invención pueden ser una mezcla racémica o cualquier otra mezcla de enantiómeros, por ejemplo los compuestos de la invención pueden tener una pureza enantiomérica de al menos el 50 % de exceso enantiomérico (ee), al menos aproximadamente el 60 % de exceso enantiomérico (ee), al menos aproximadamente el 70 % de exceso enantiomérico (ee), al menos aproximadamente el 80 % de exceso enantiomérico (ee), al menos aproximadamente el 90 % de exceso enantiomérico (ee) o al menos el 95 % de exceso enantiomérico (ee).
- 10

En una realización el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de acuerdo con las fórmulas (IVa) y (IVb):

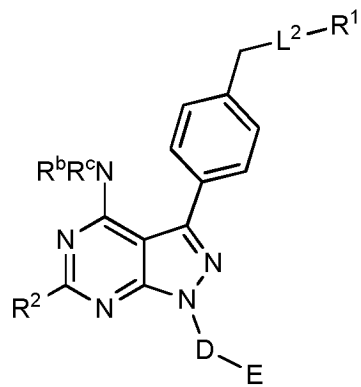


(IVa)

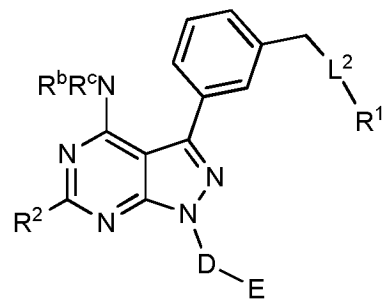
(IVb)

15

En una realización el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de acuerdo con las fórmulas (Va) y (Vb):

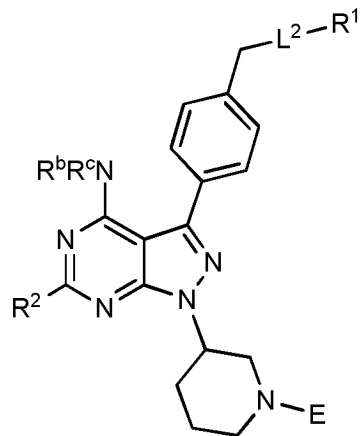


(Va)

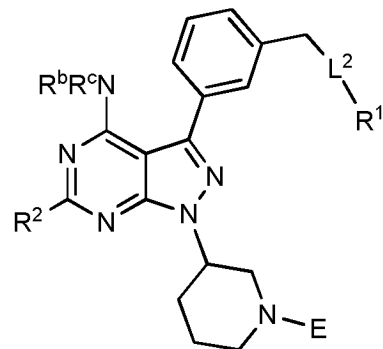


(Vb)

En una realización el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de acuerdo con las fórmulas (Va) y (Vb):

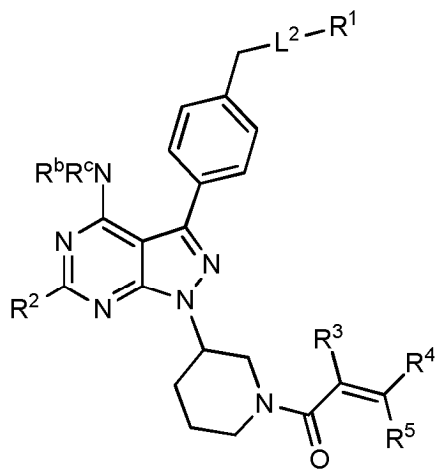


(VIa)

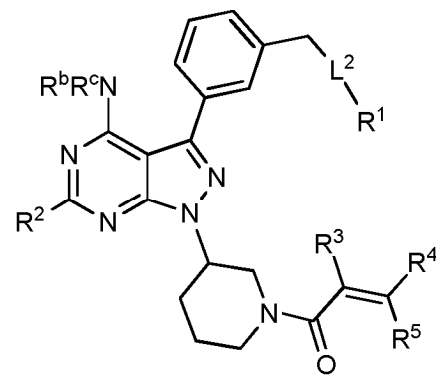


(VIb)

En una realización el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de acuerdo con las fórmulas (VIIa) y (VIIb):



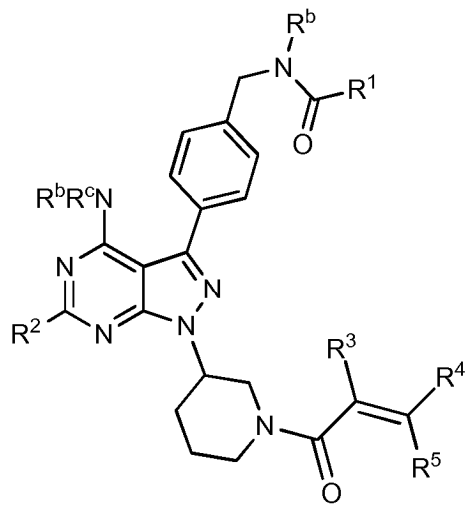
(VIIa)



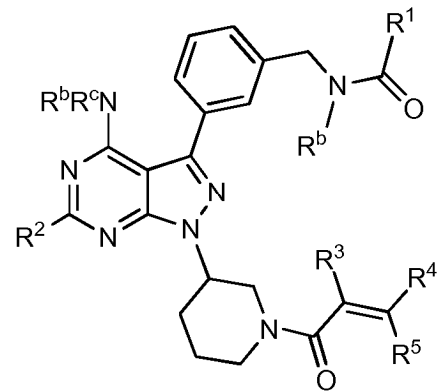
(VIIb)

5

En una realización el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de acuerdo con las fórmulas (VIIIa) y (VIIIb):

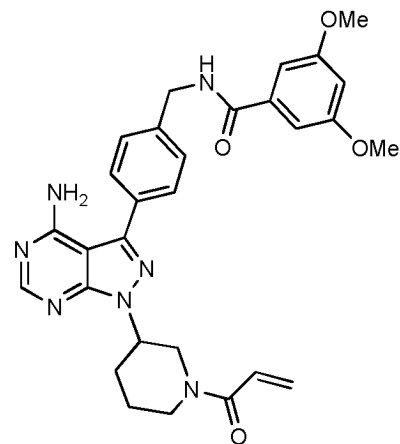
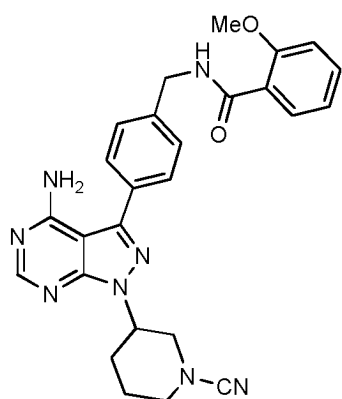
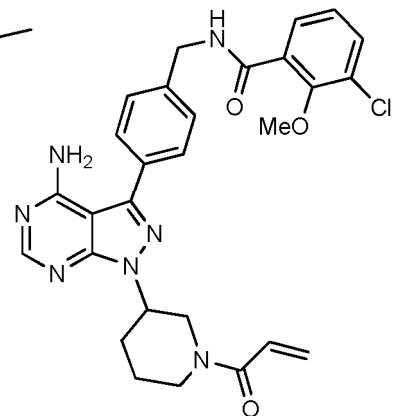
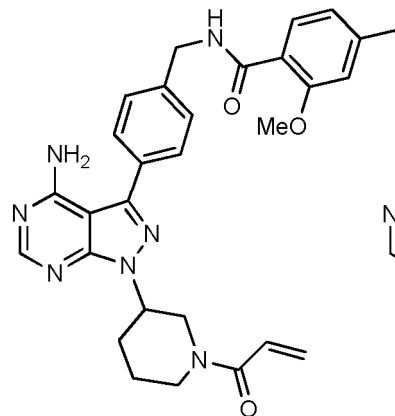
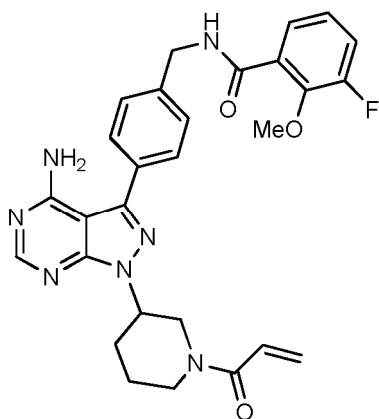


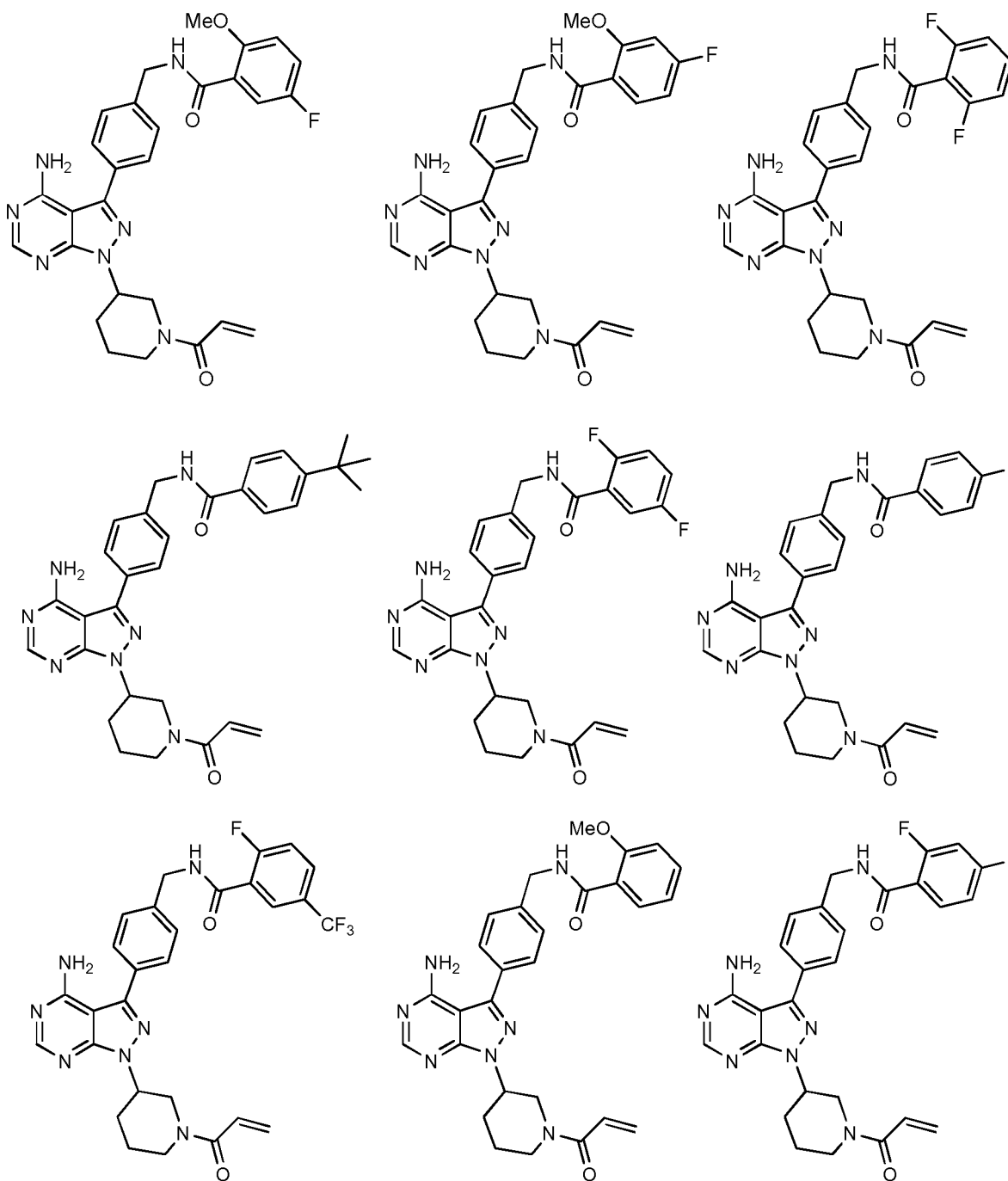
(VIIIa)

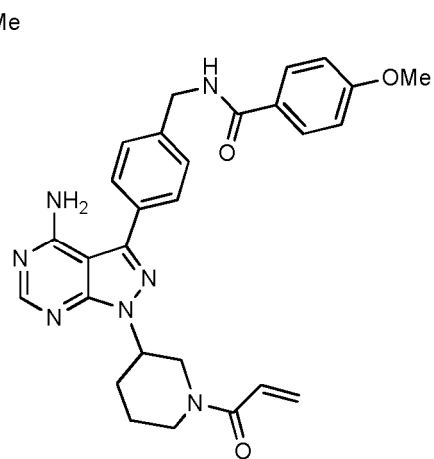
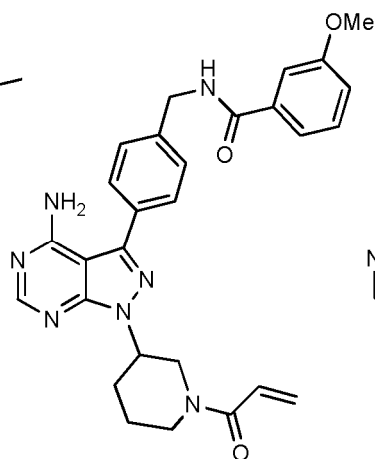
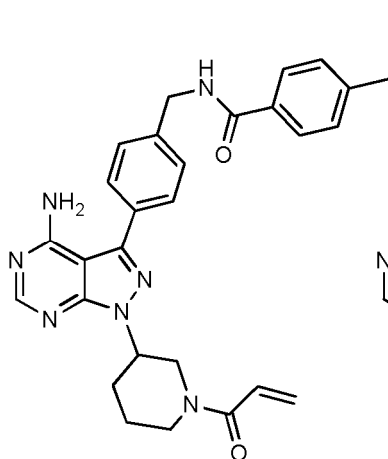
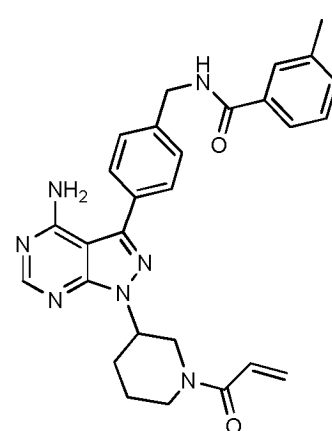
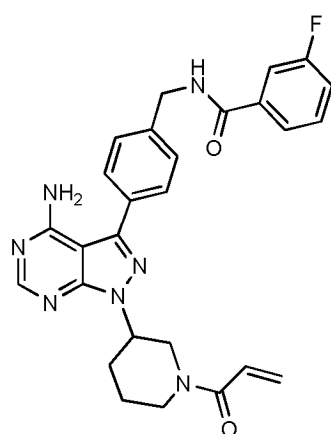
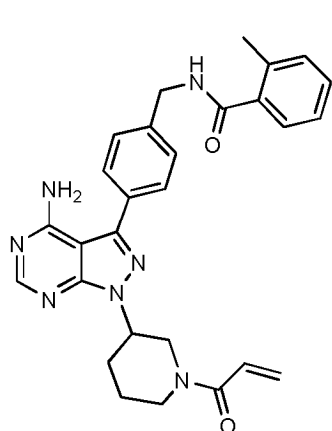
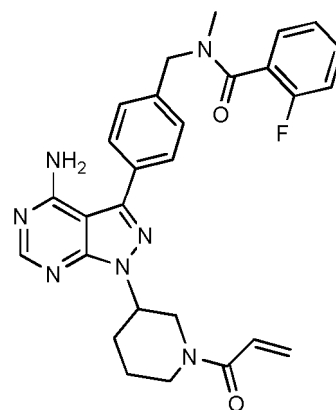
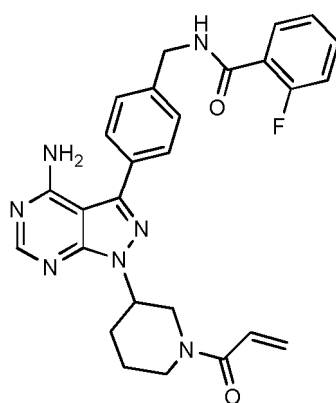
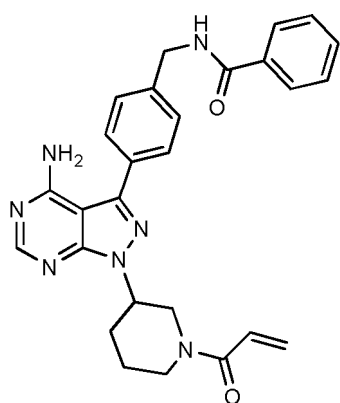


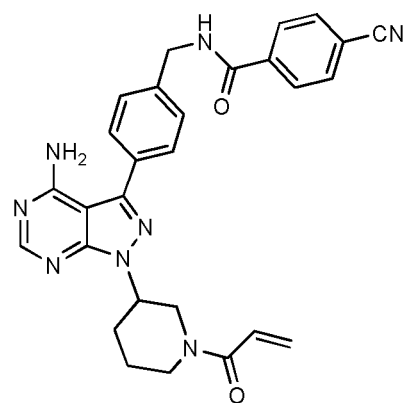
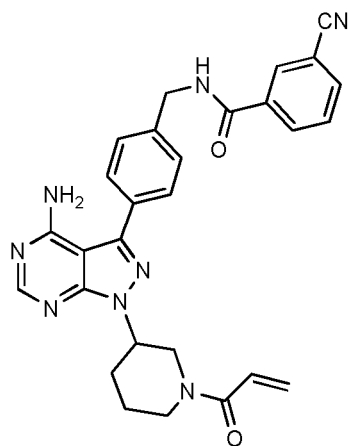
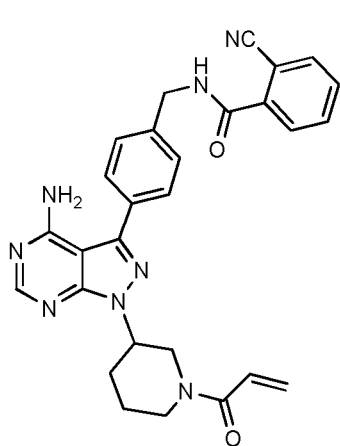
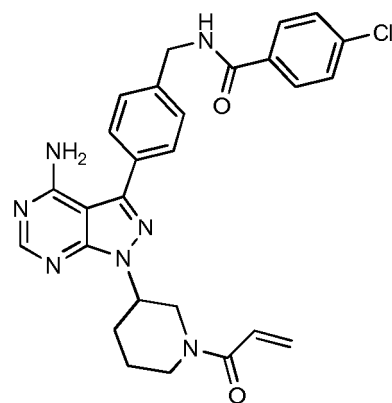
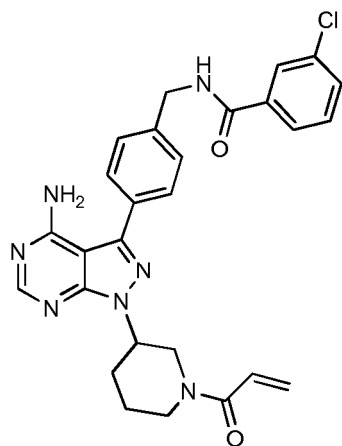
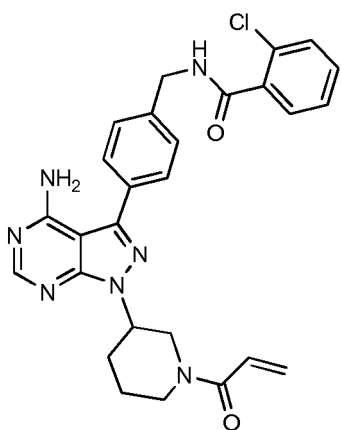
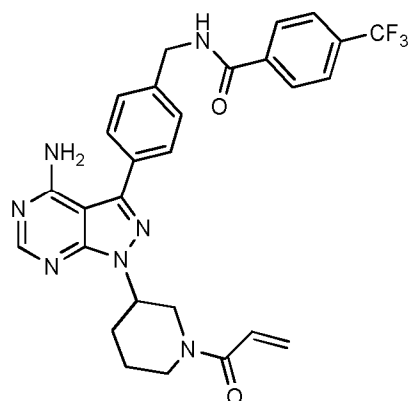
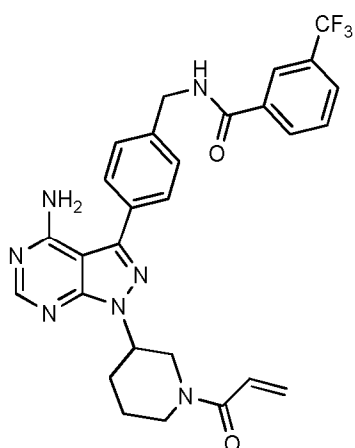
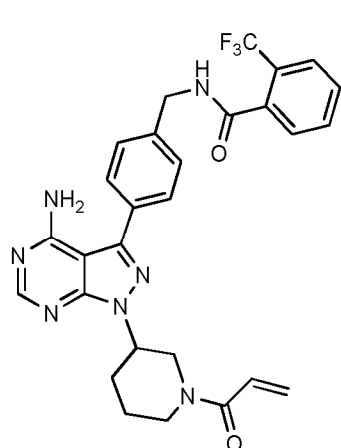
(VIIIb)

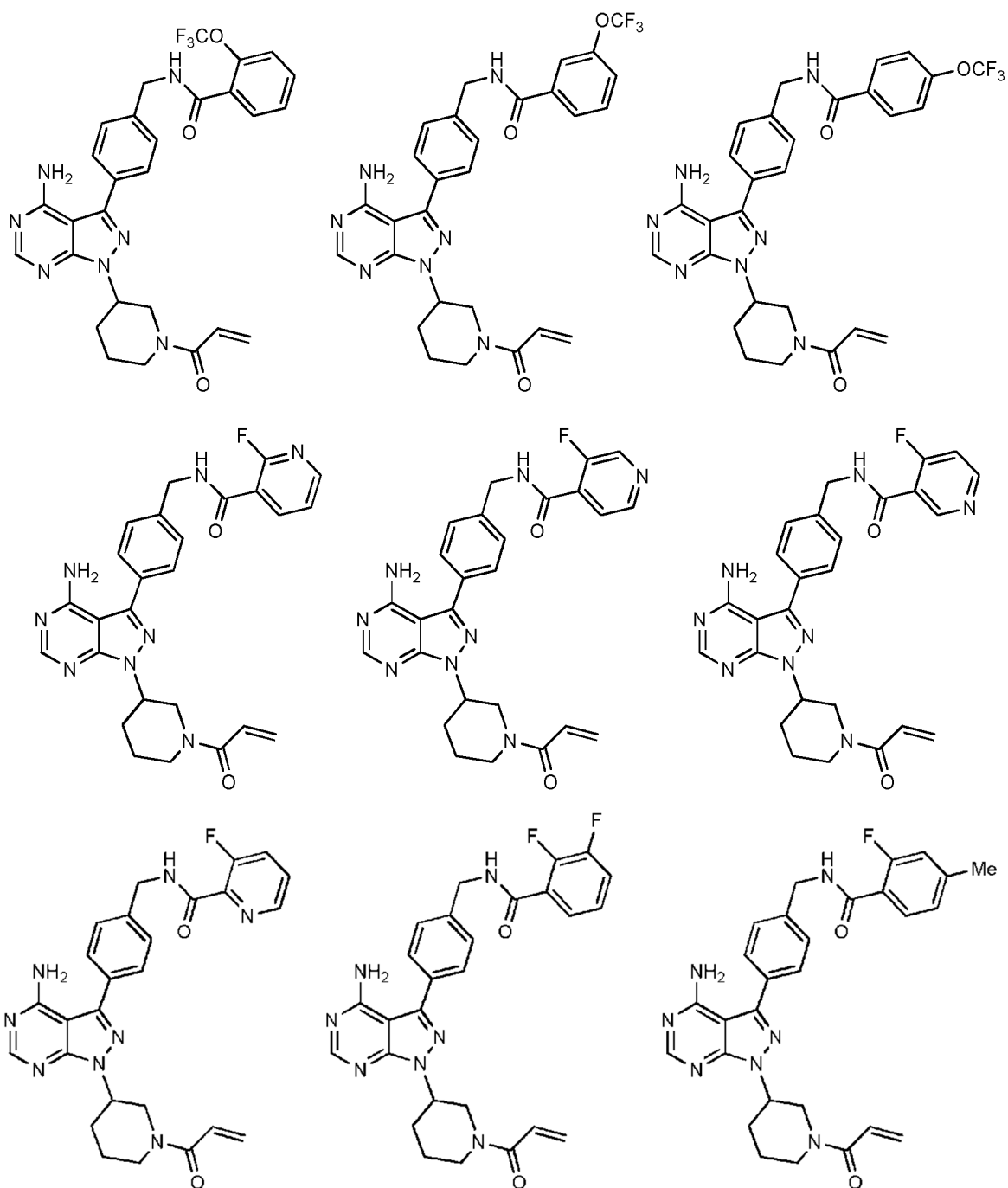
Los compuestos preferidos de la invención incluyen:

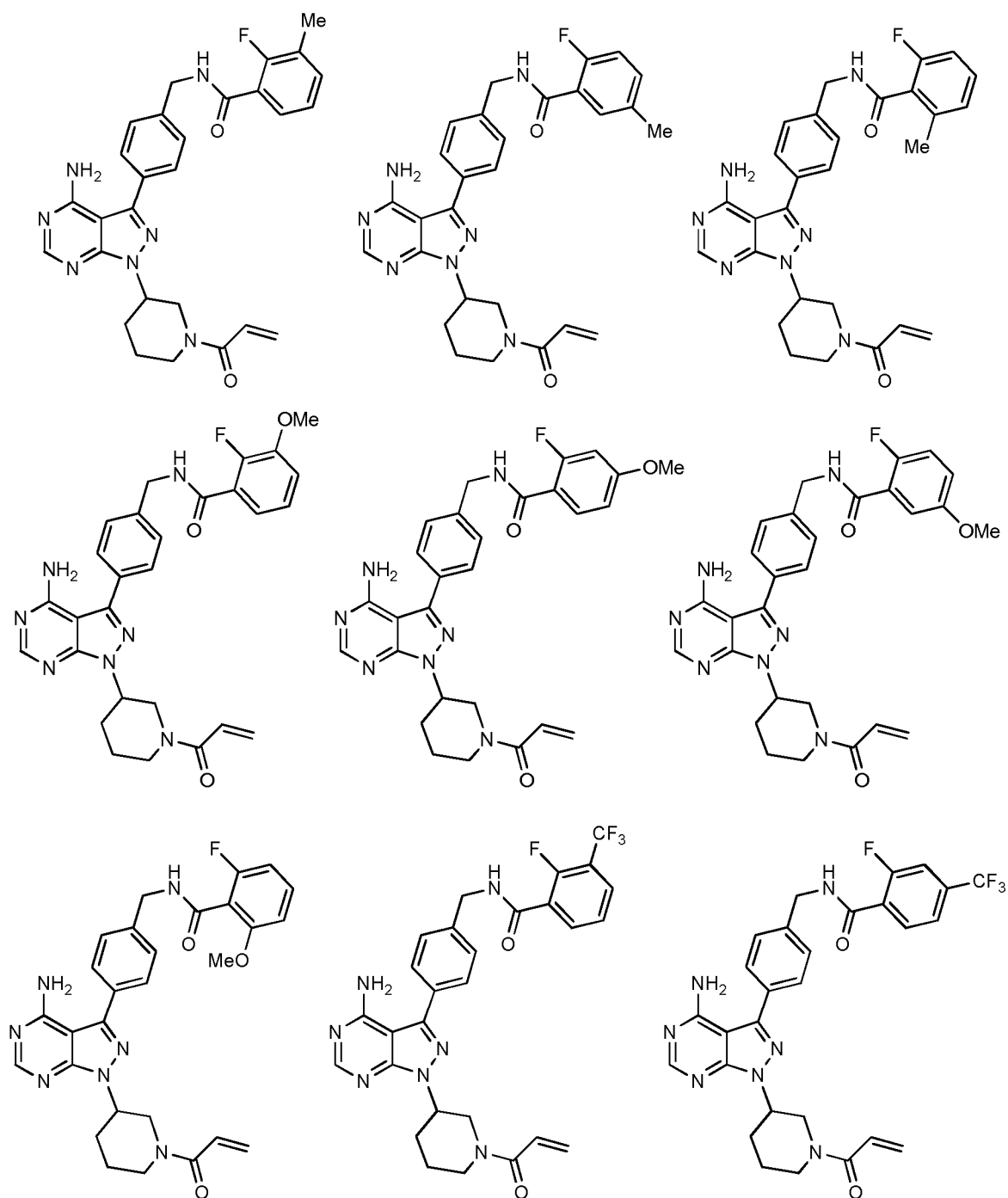


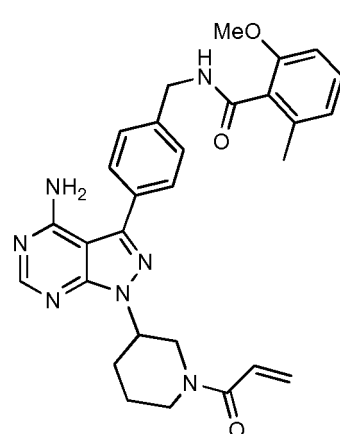
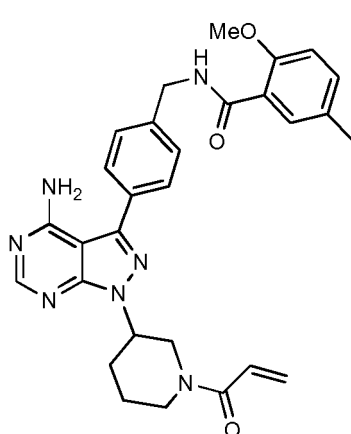
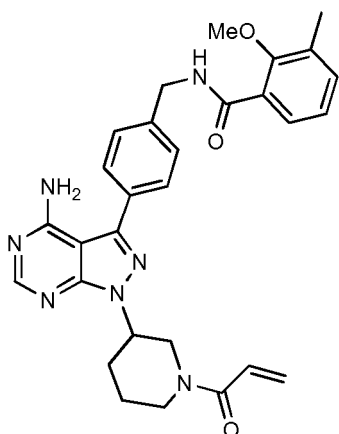
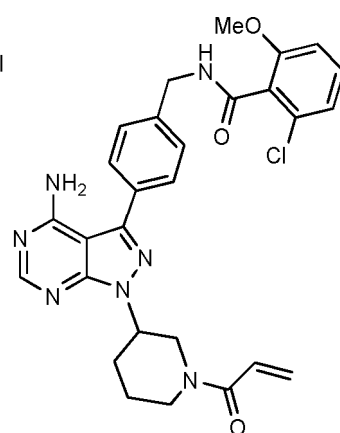
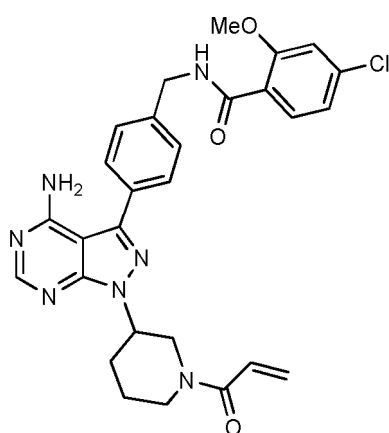
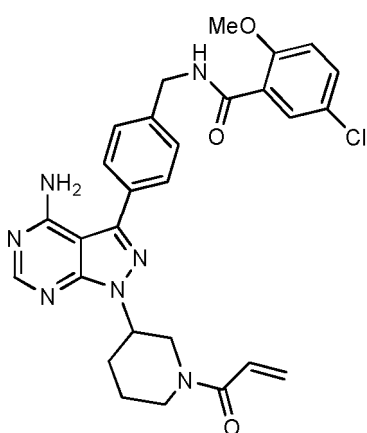
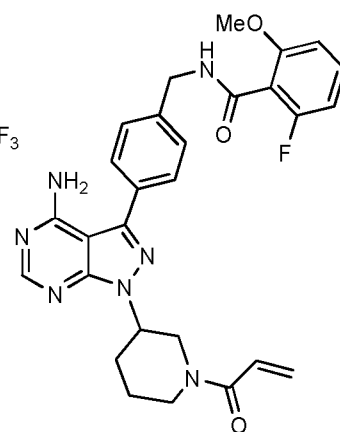
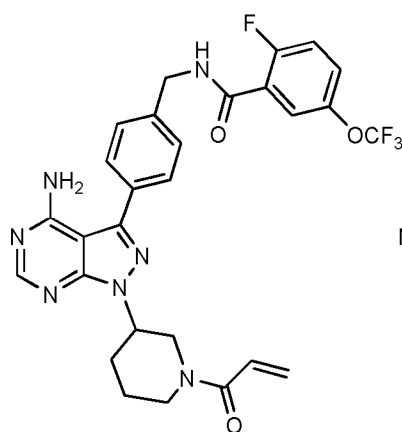
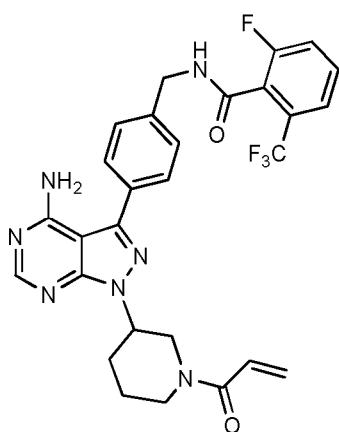


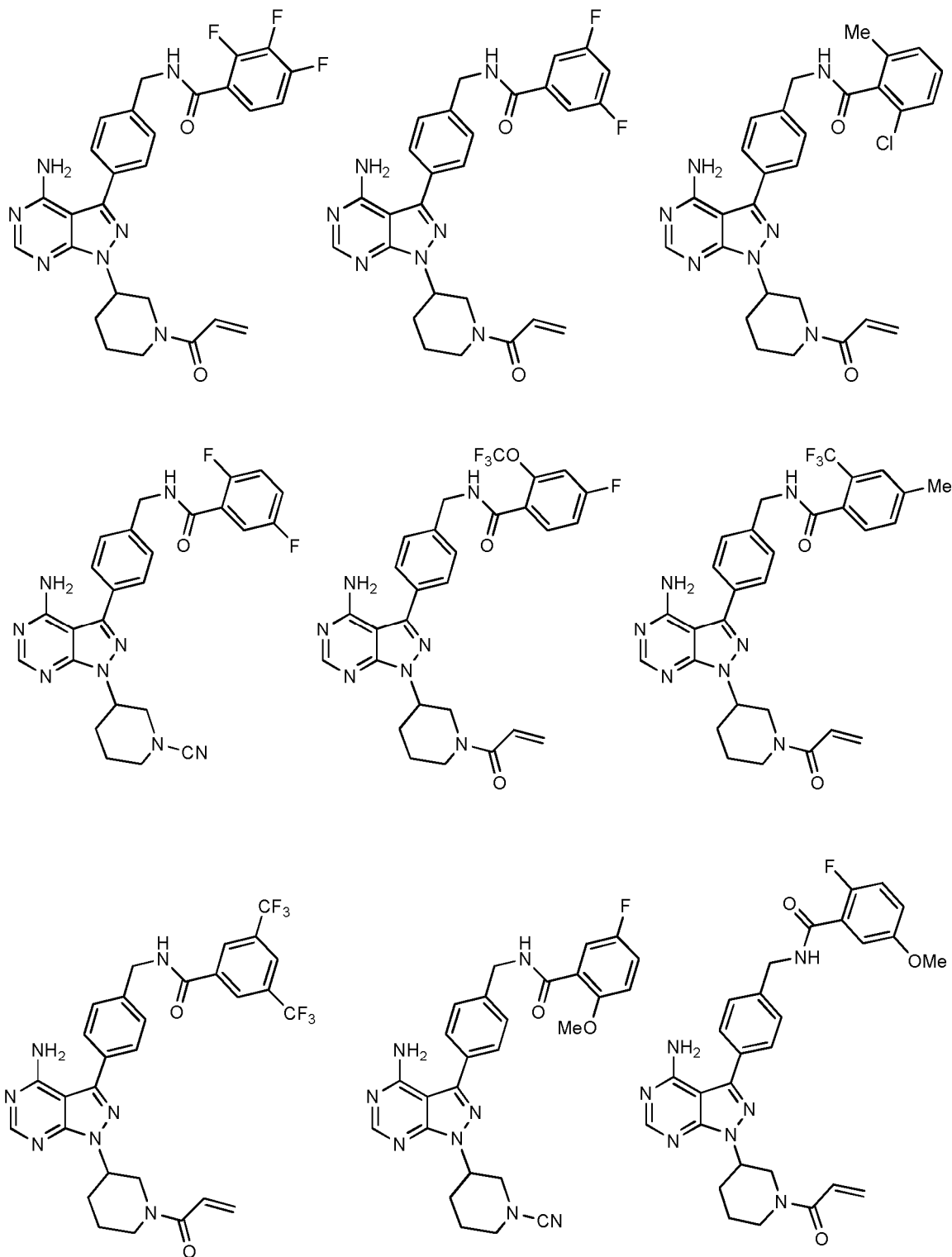


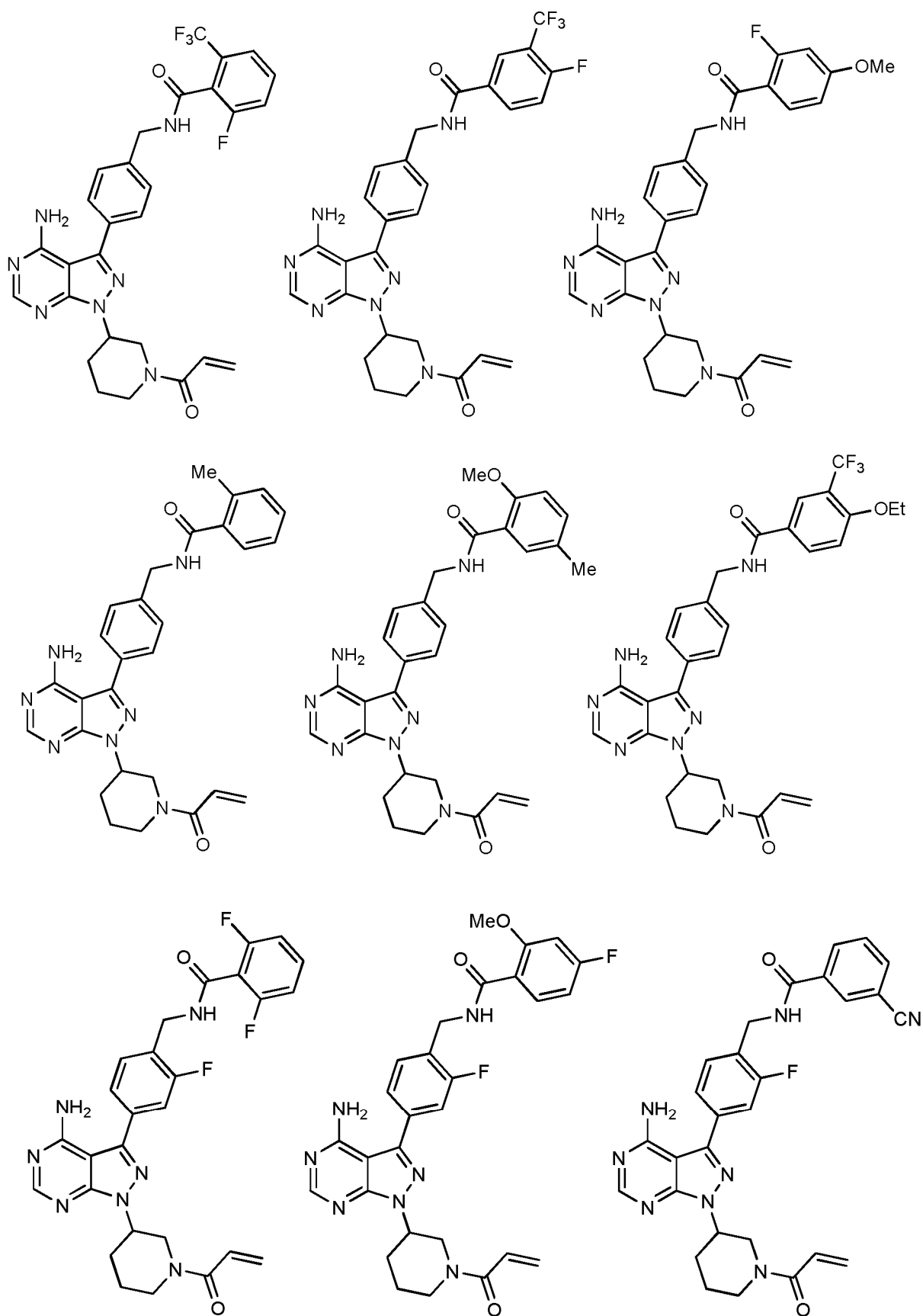


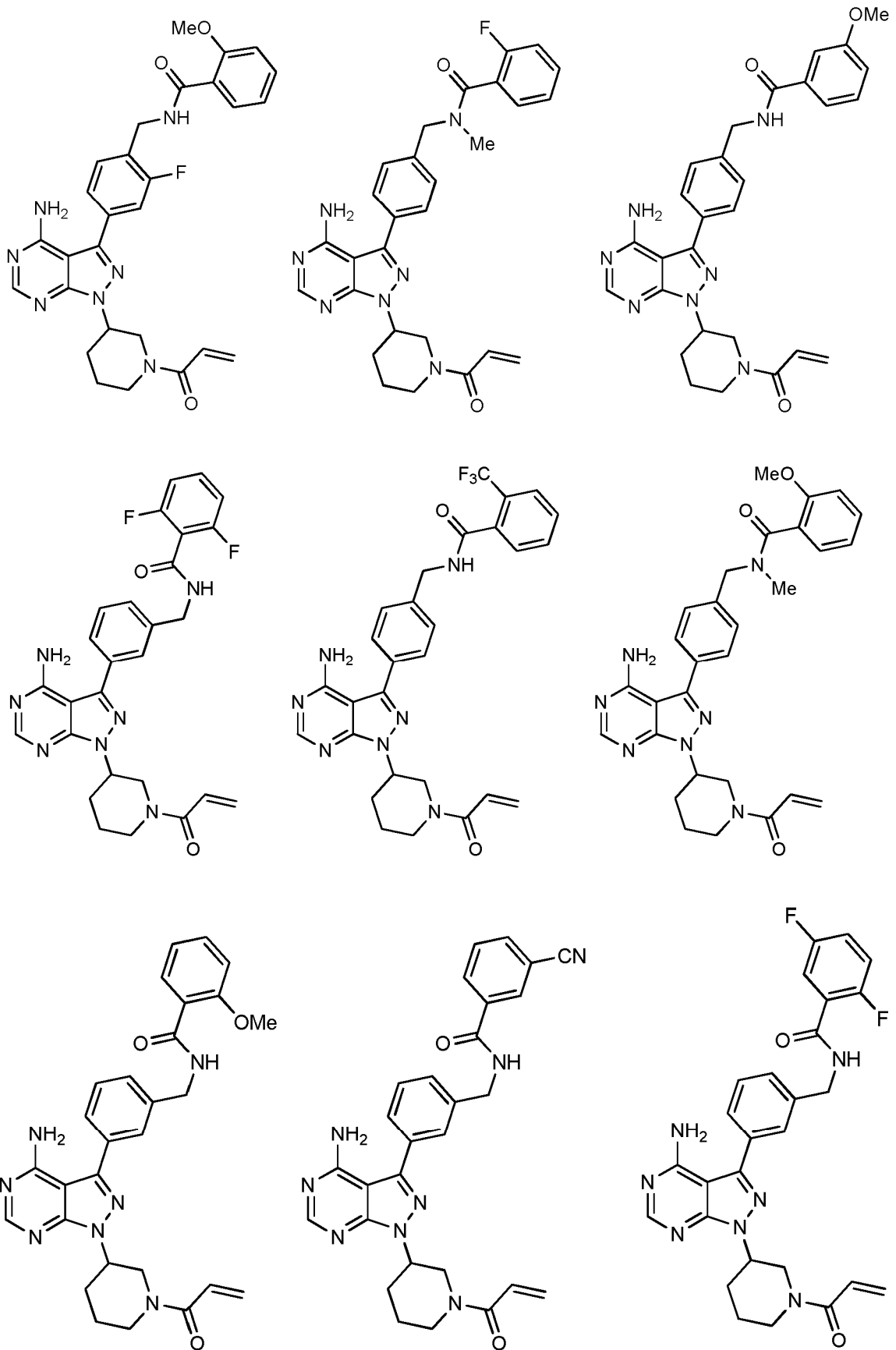


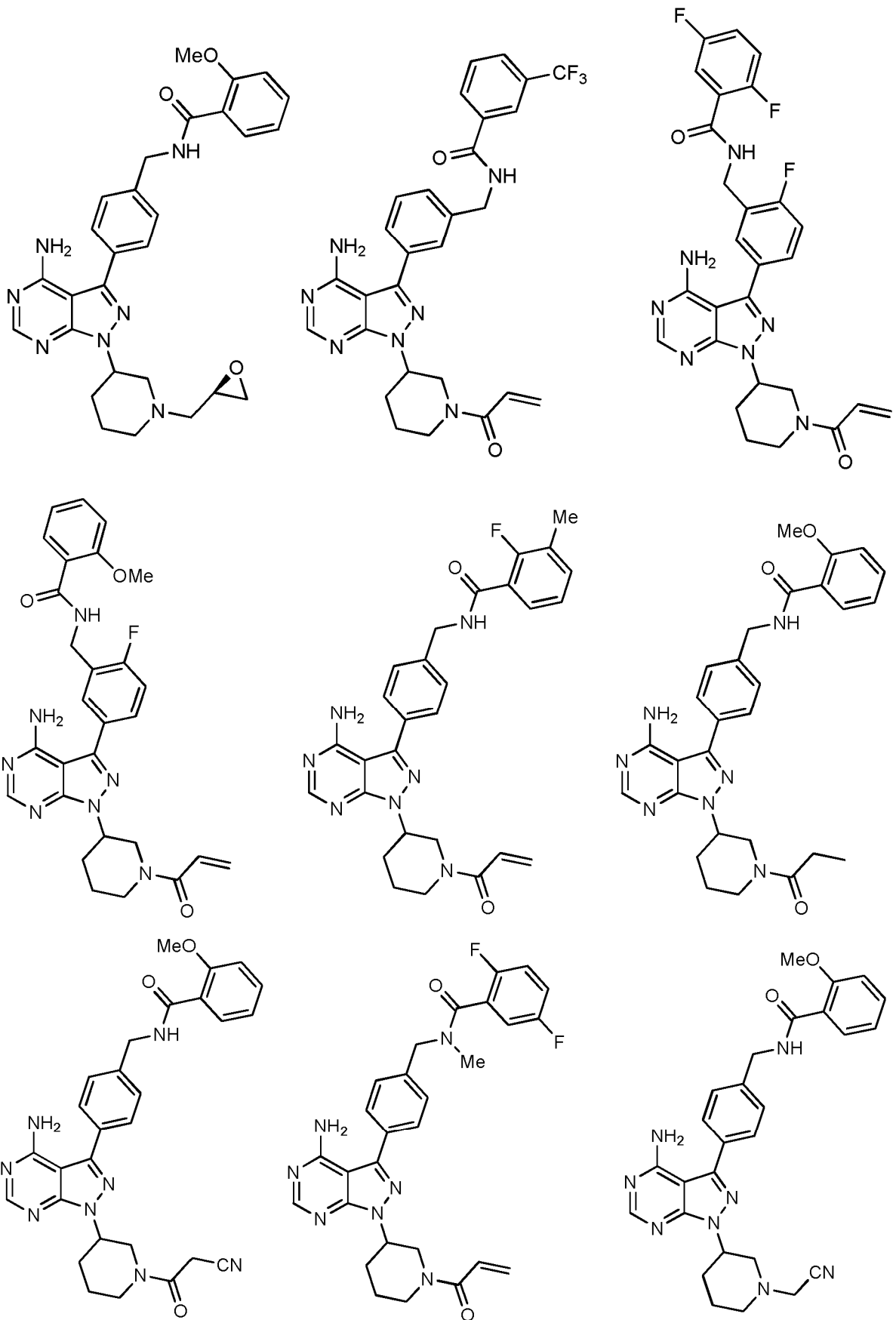


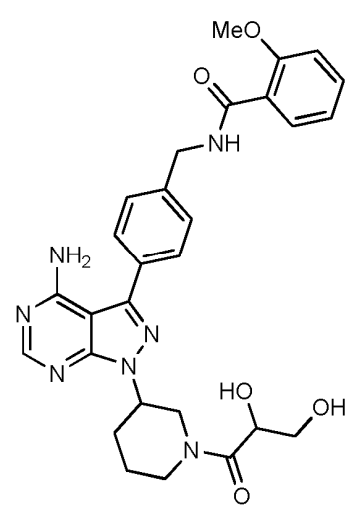
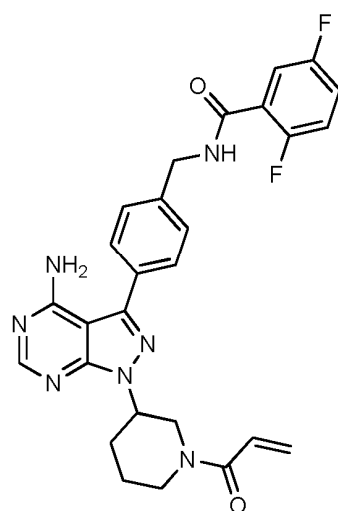
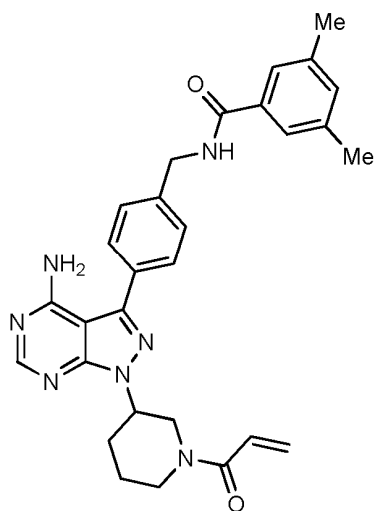
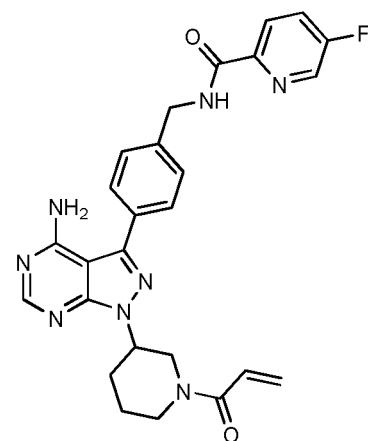
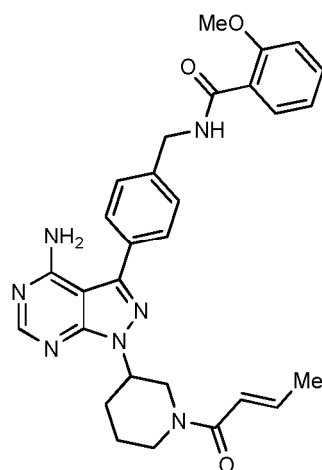
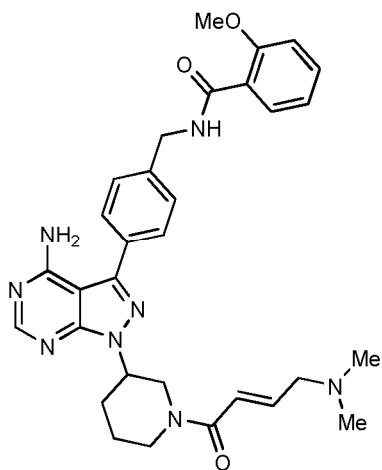
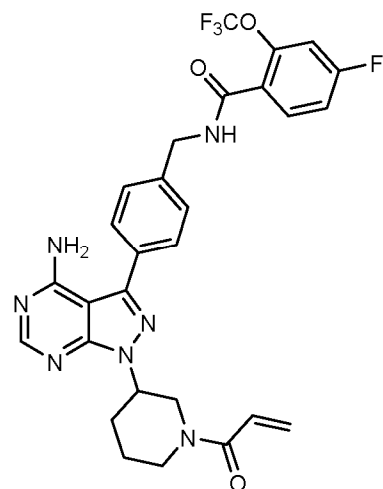
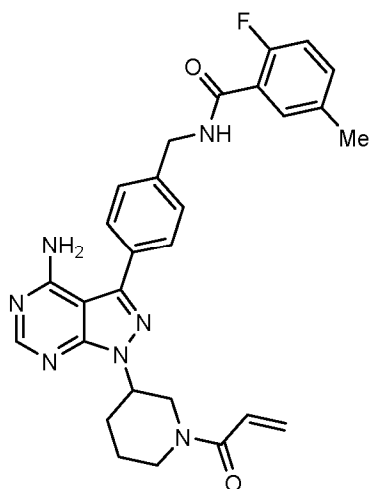
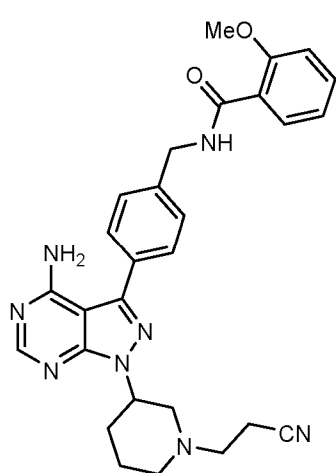


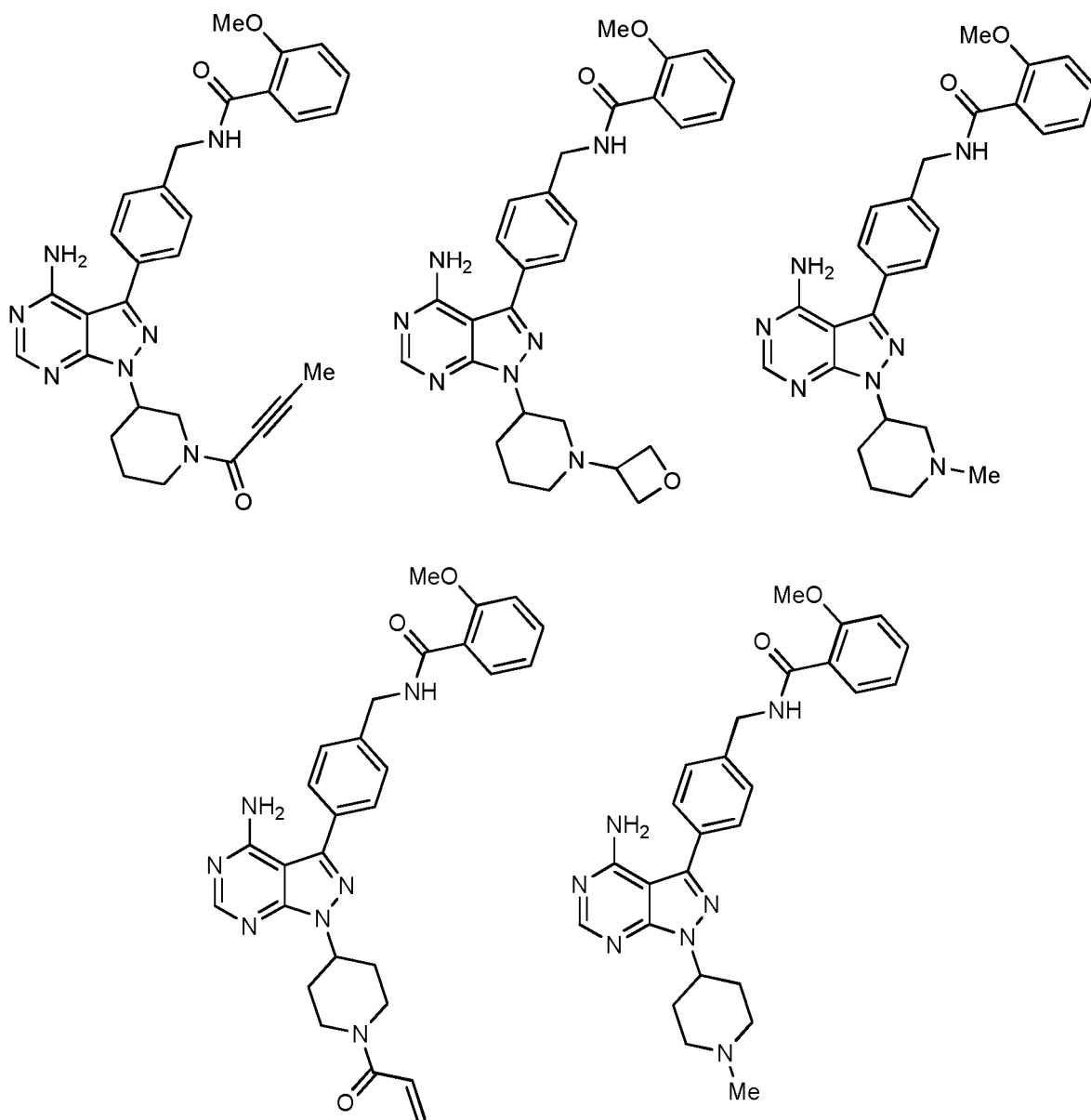






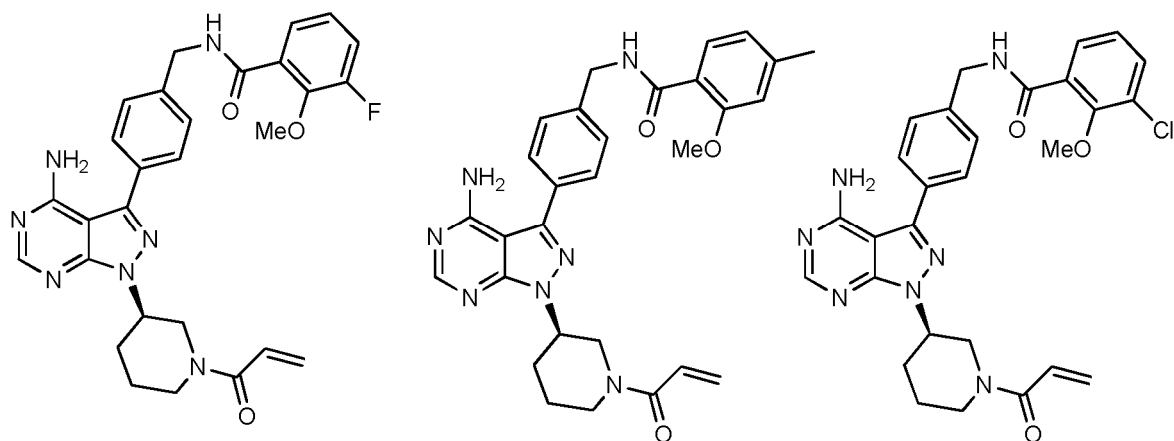


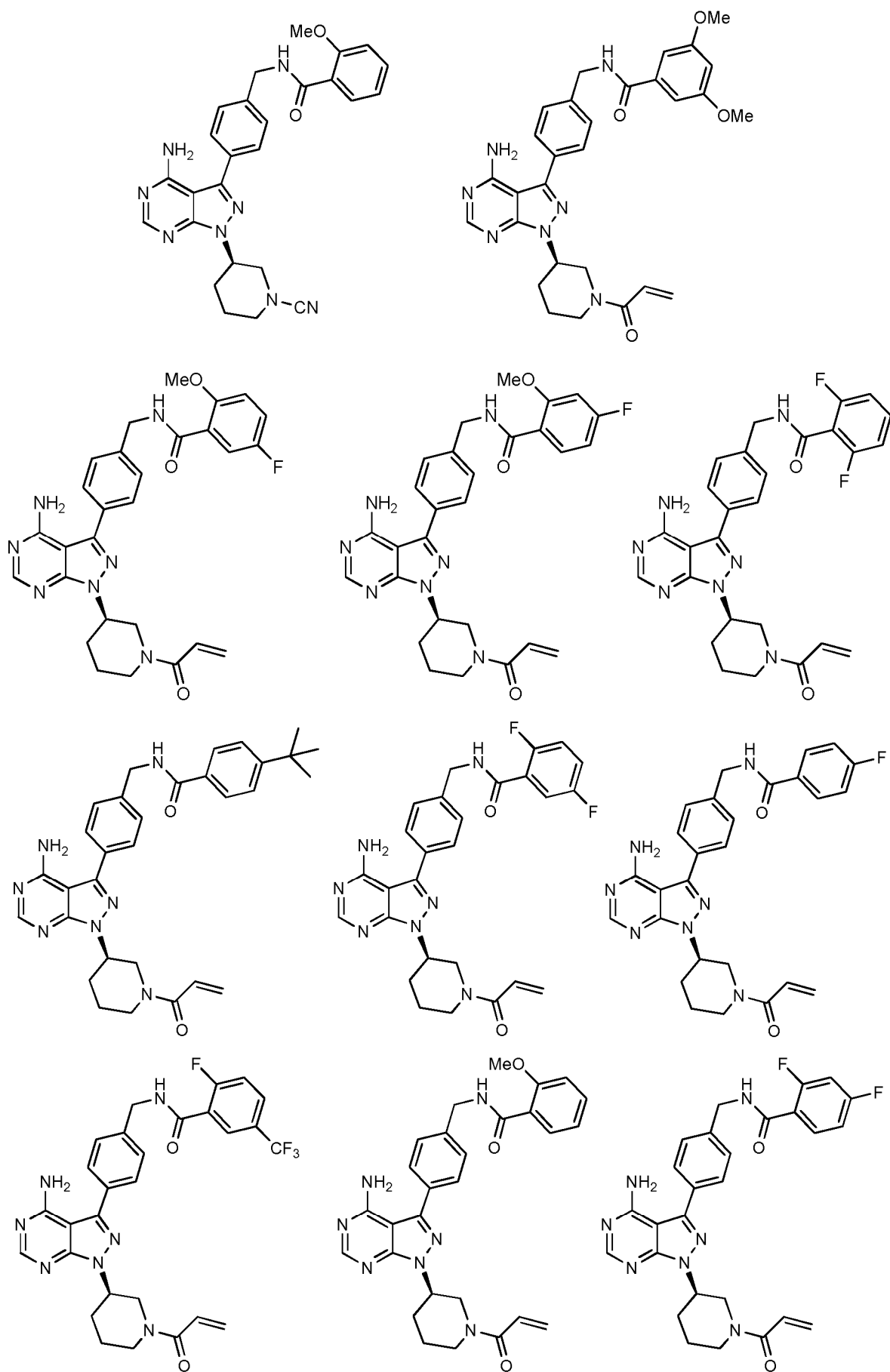


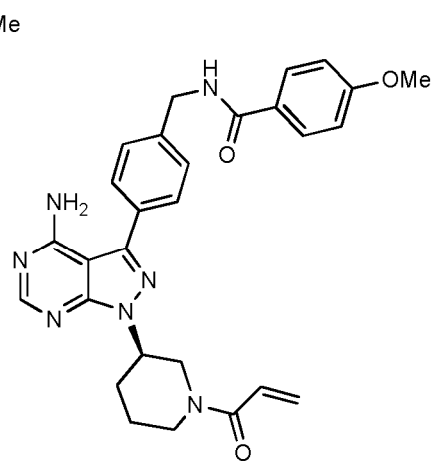
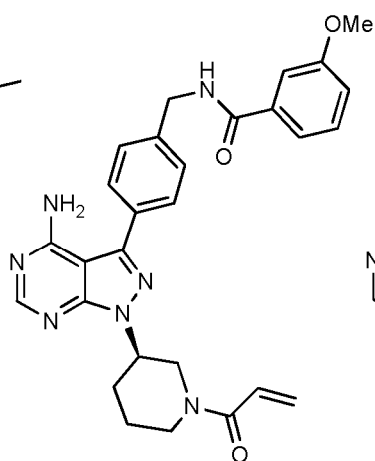
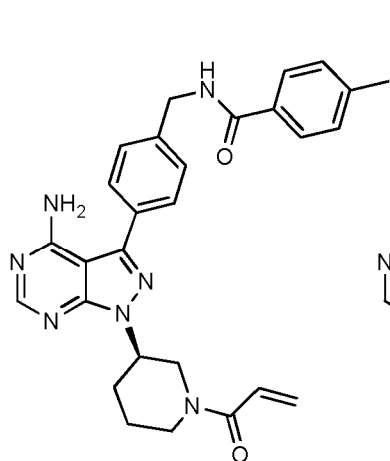
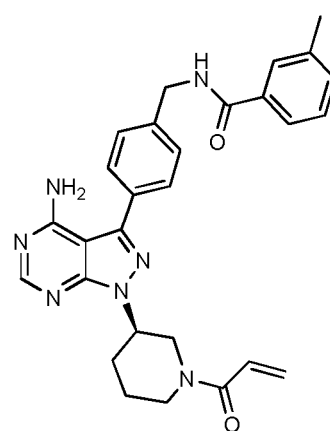
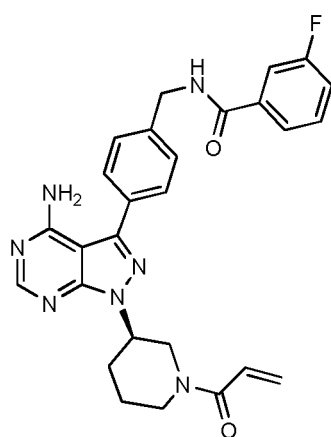
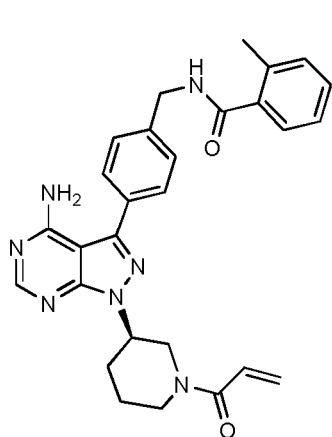
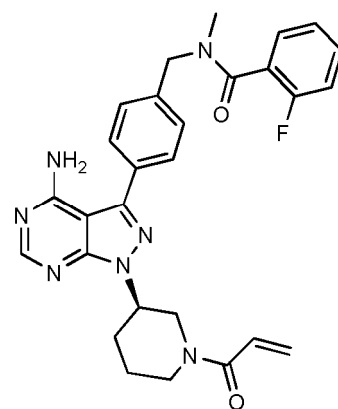
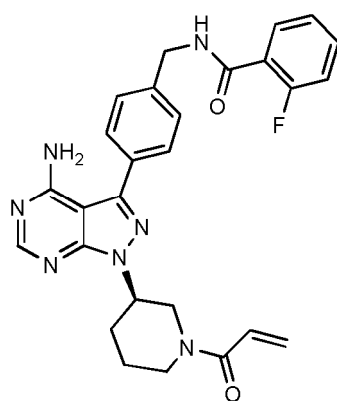
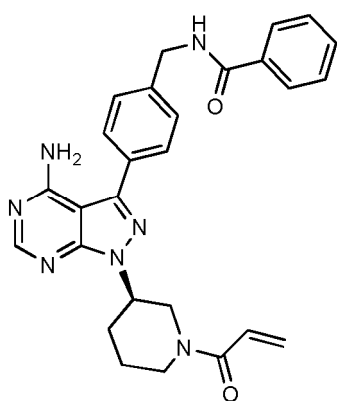


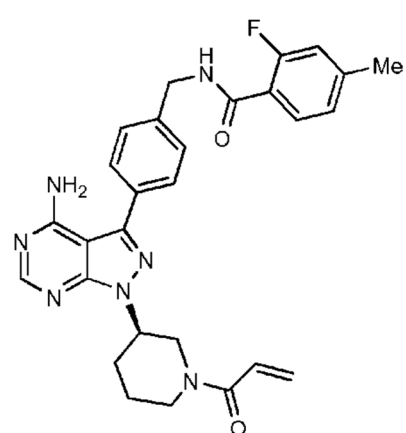
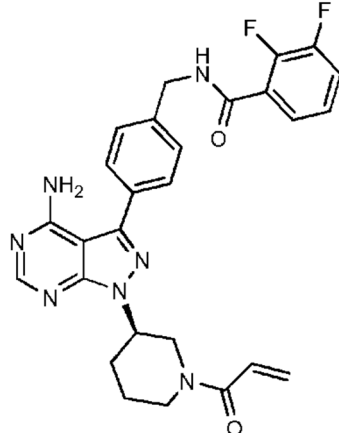
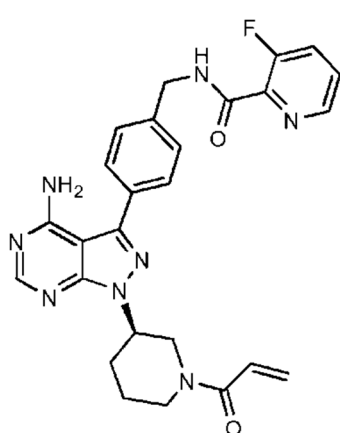
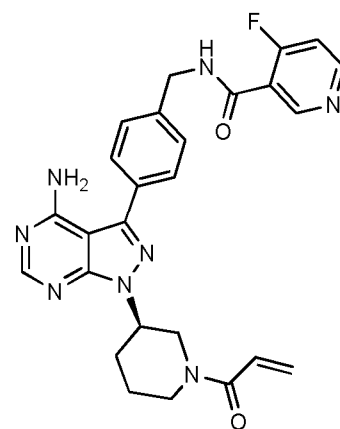
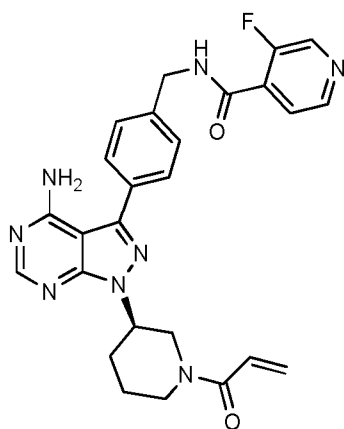
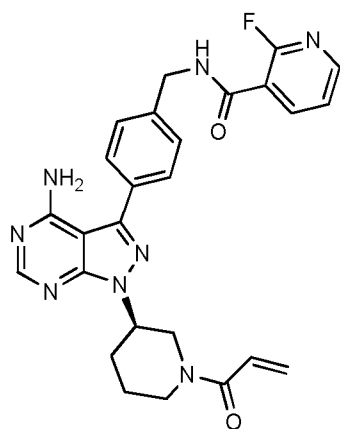
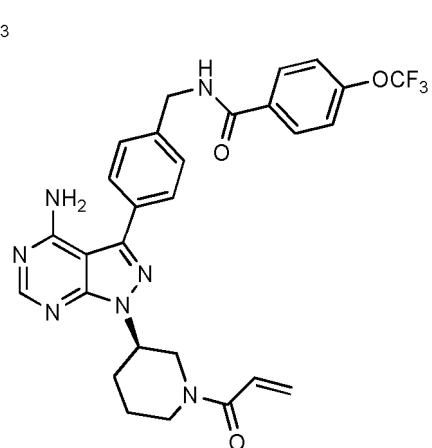
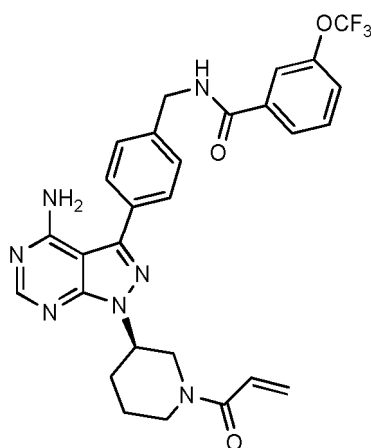
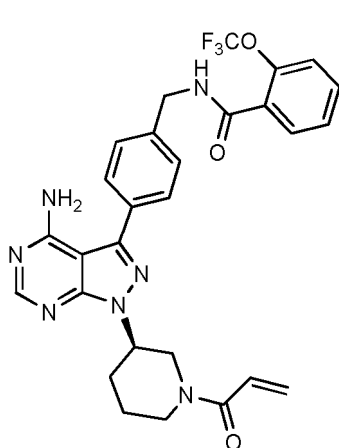
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

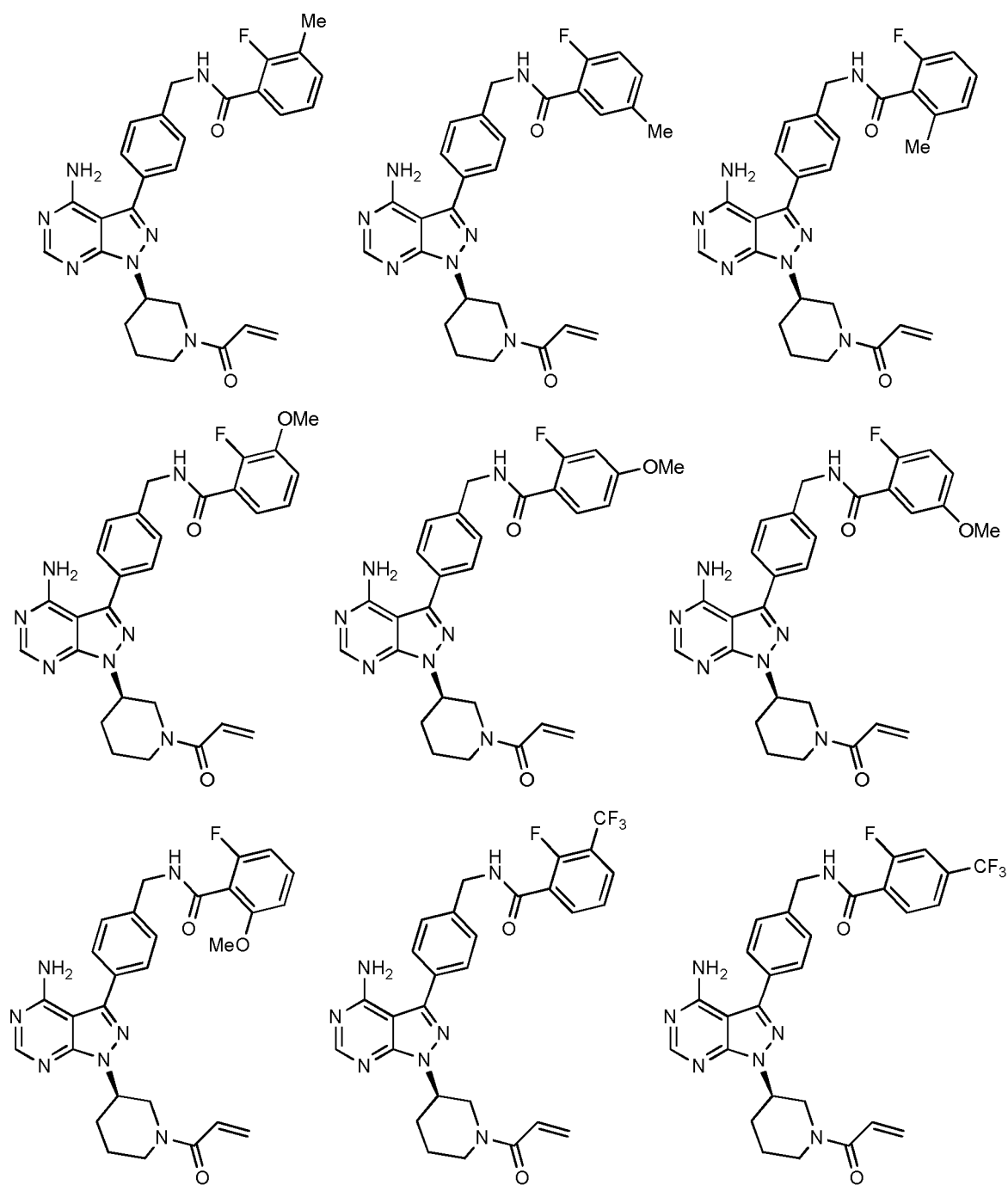
Los compuestos particularmente preferidos de la invención son:

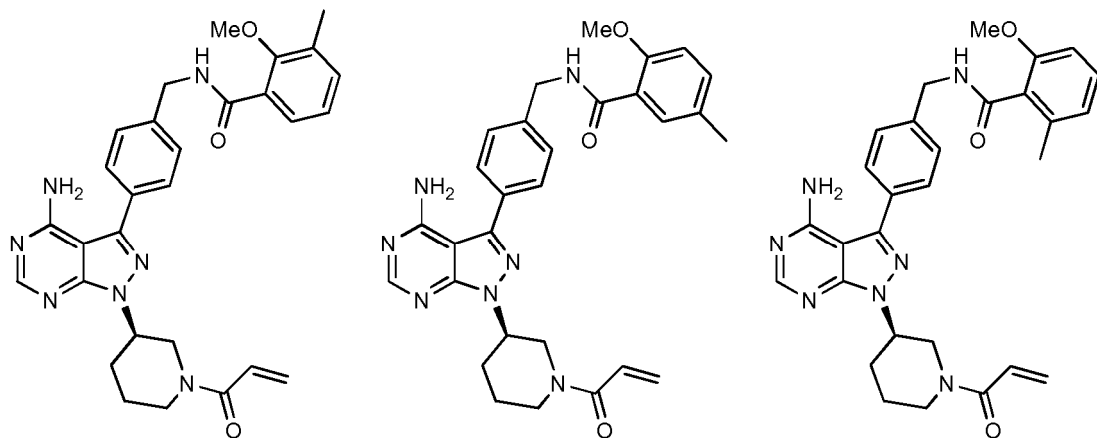
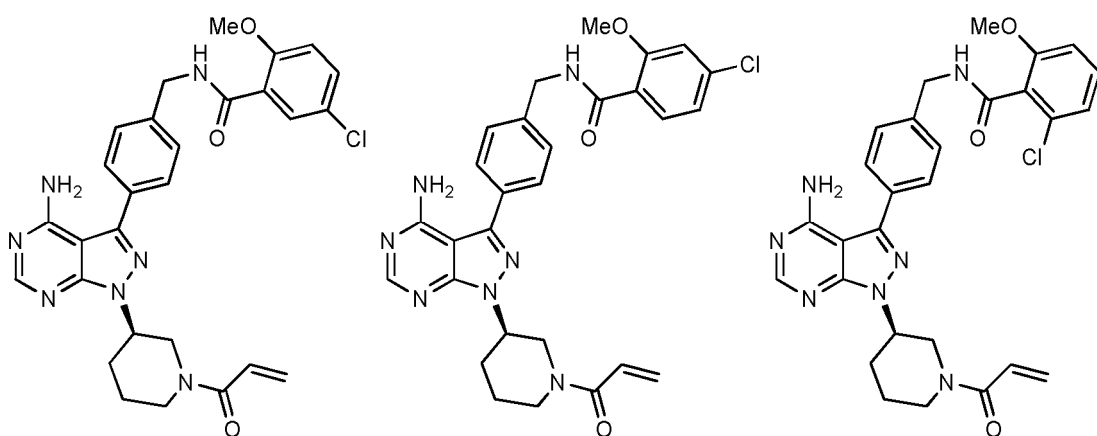
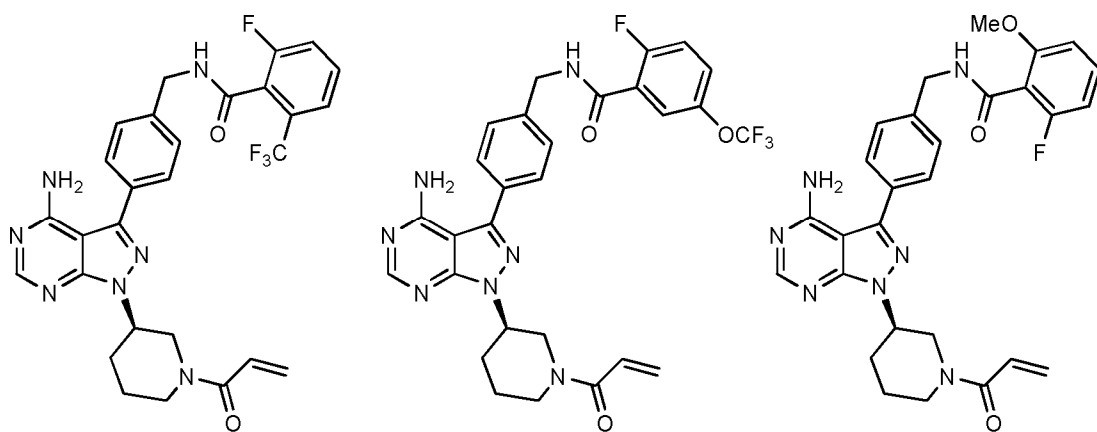


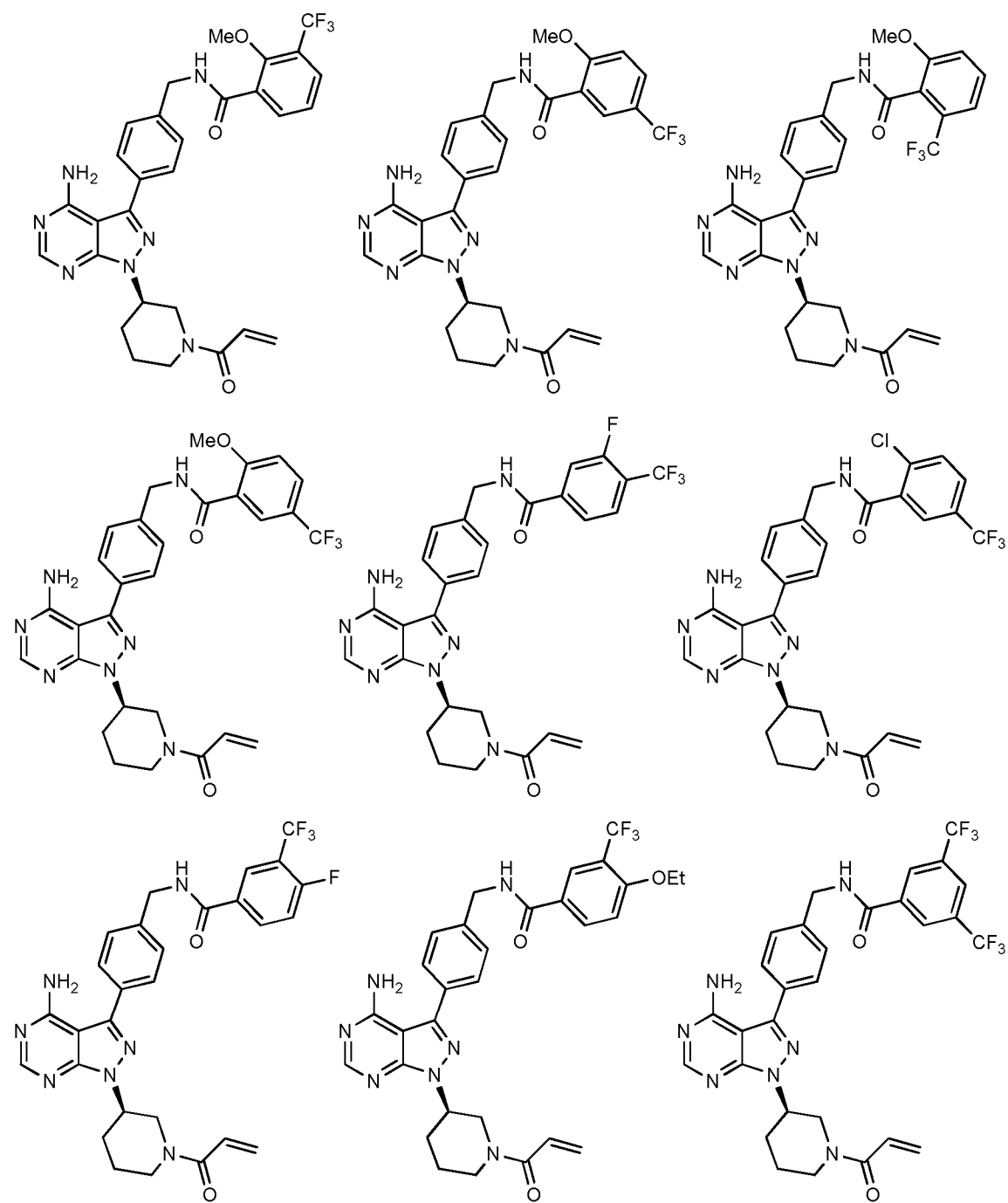


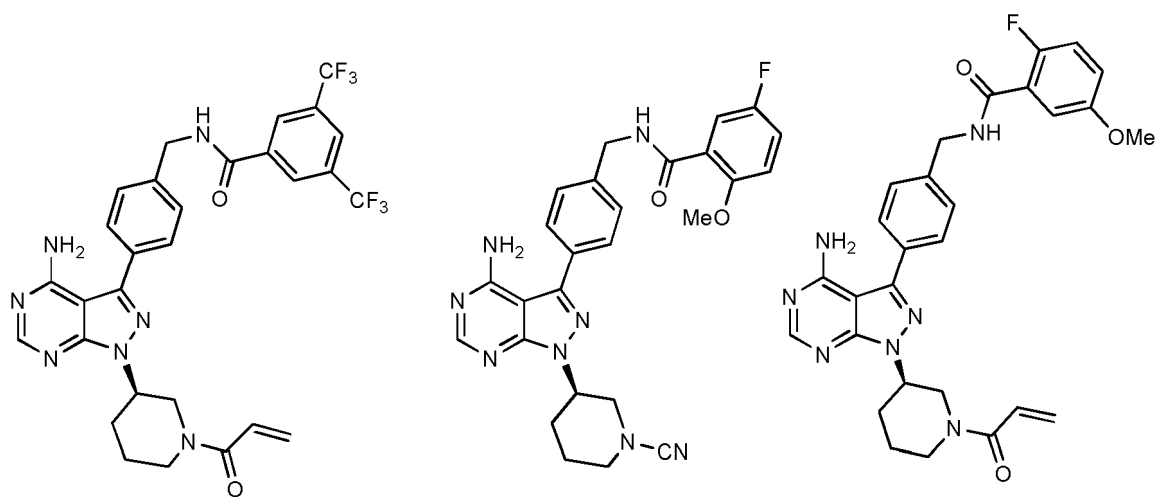
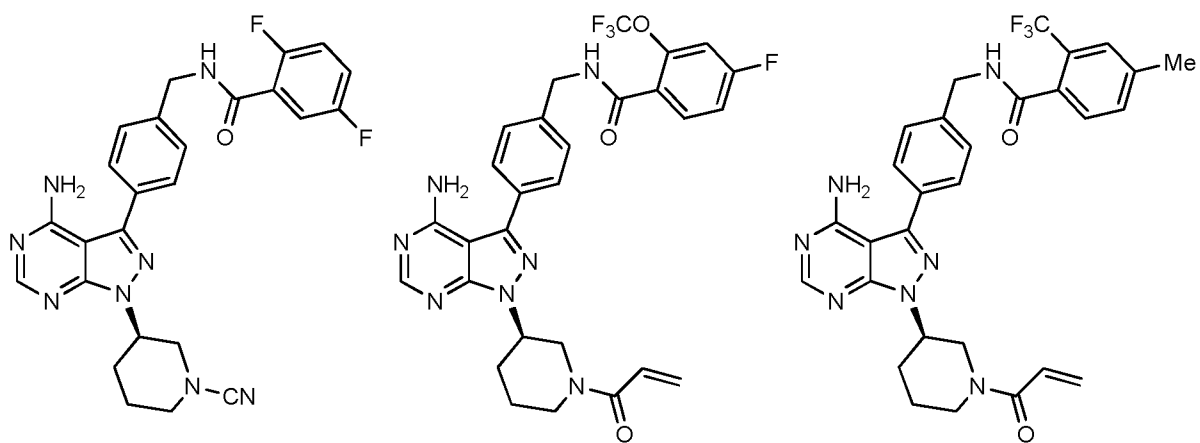
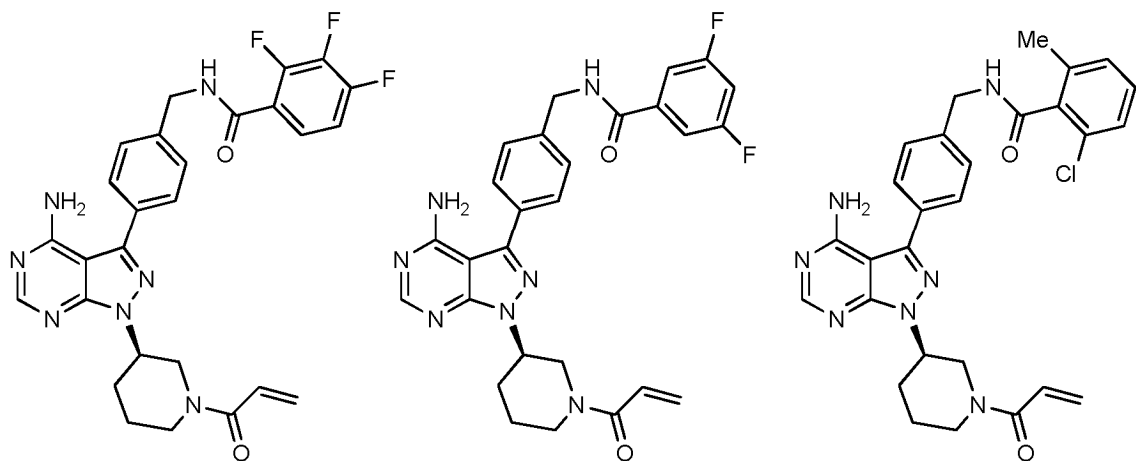


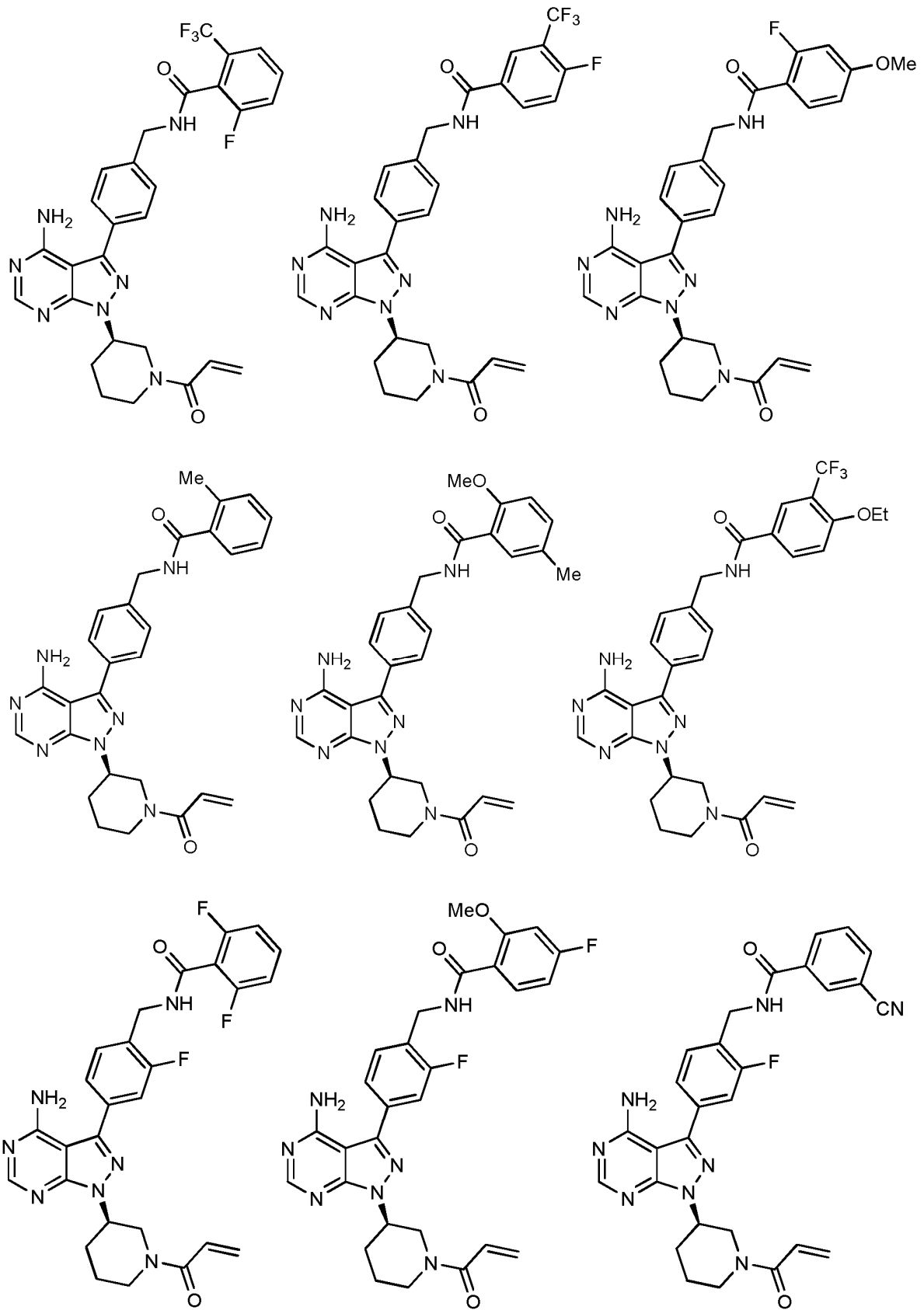


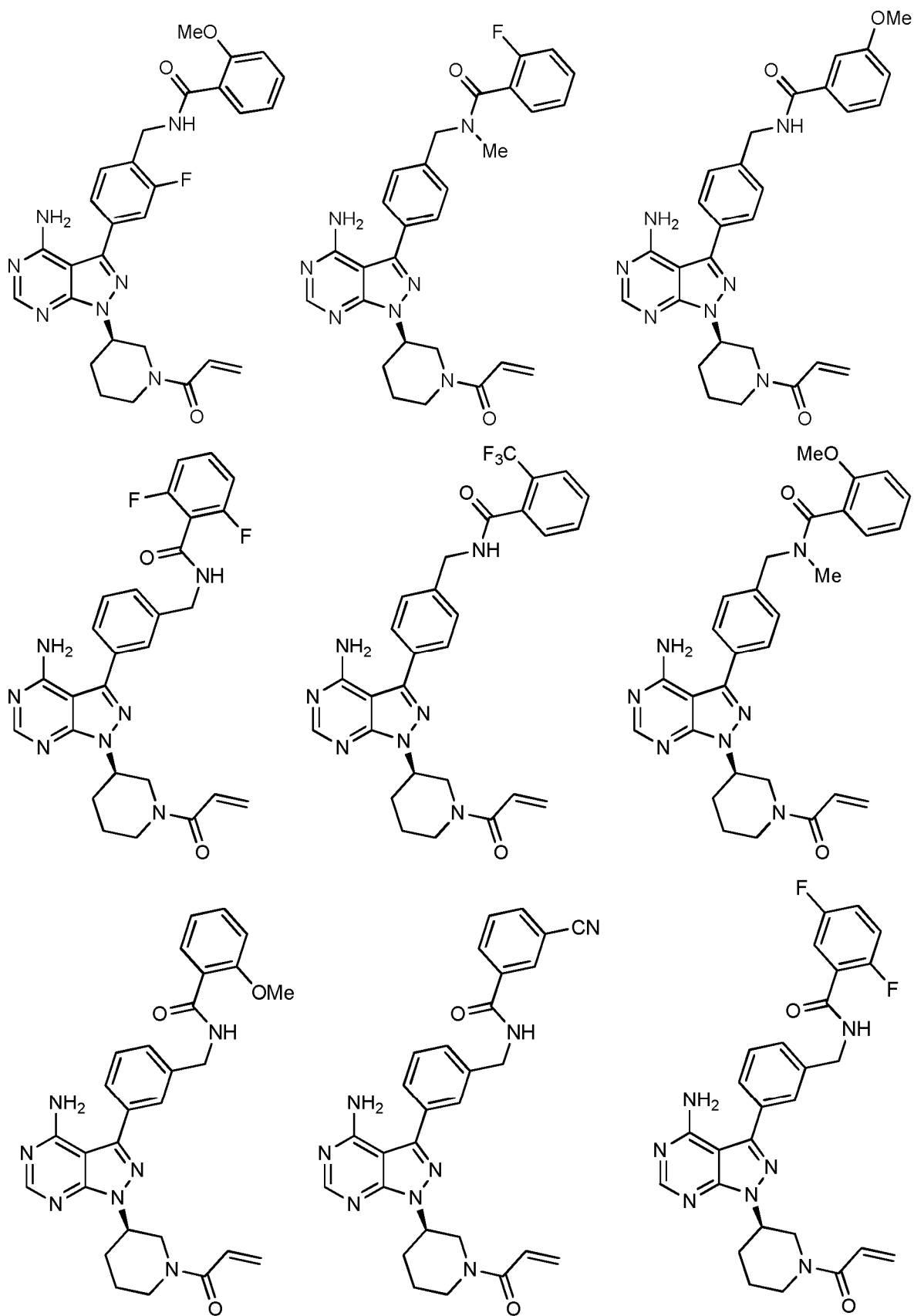


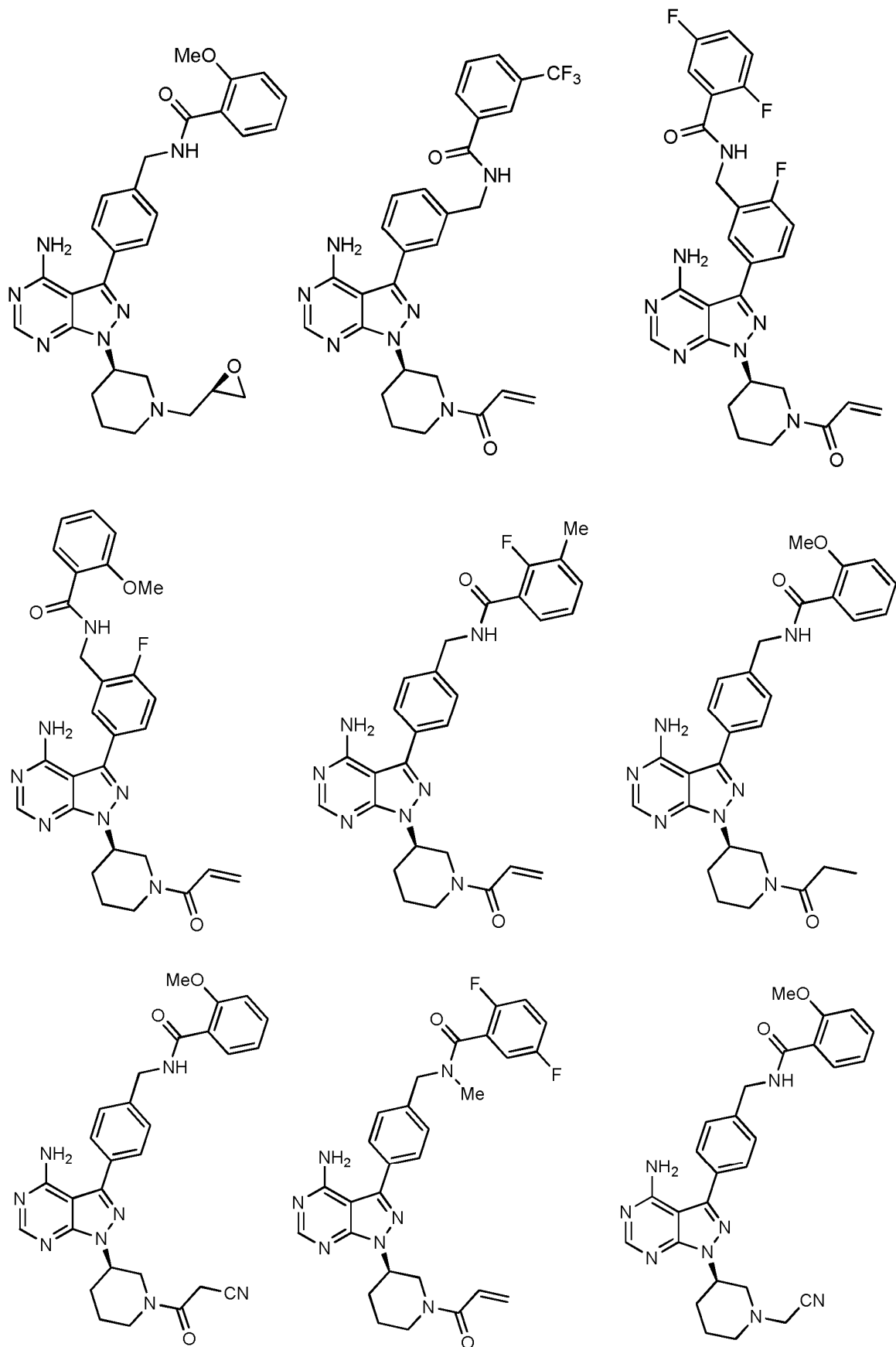


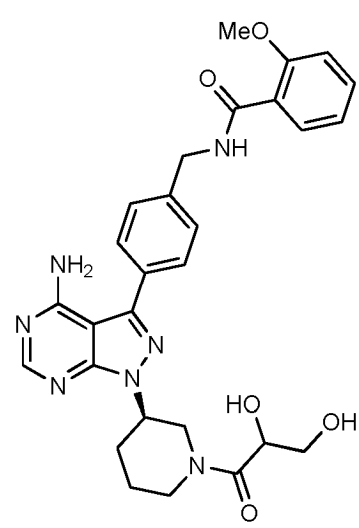
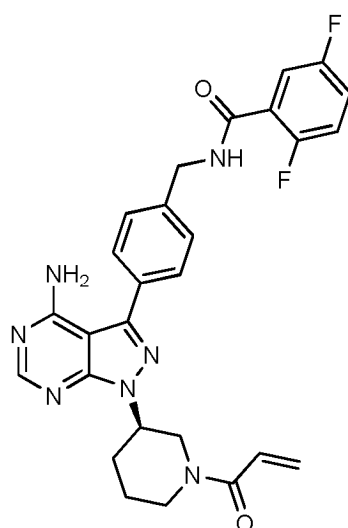
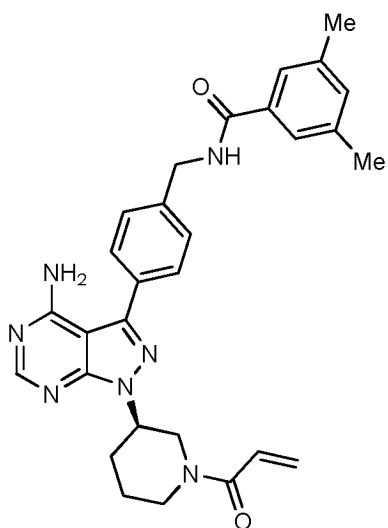
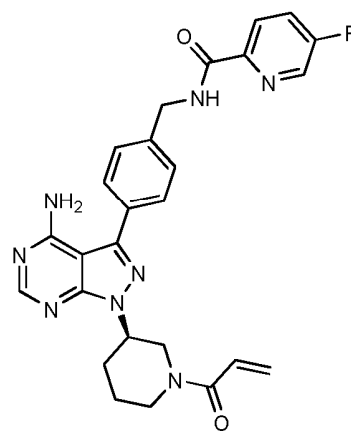
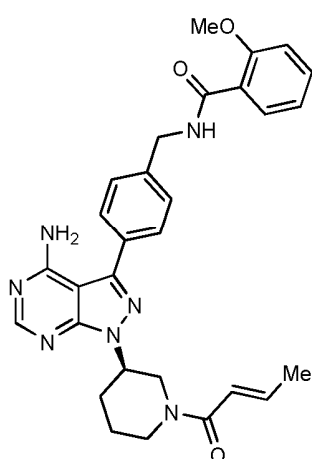
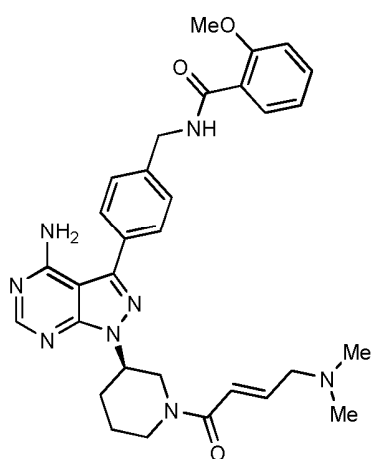
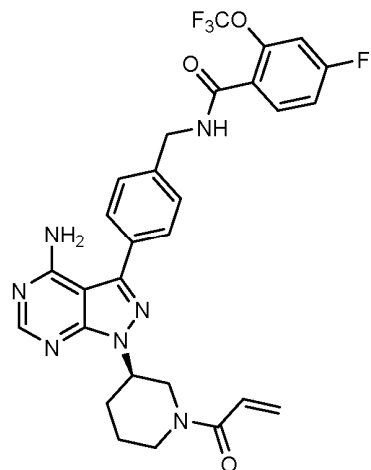
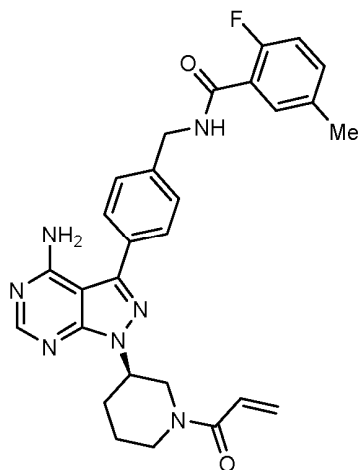
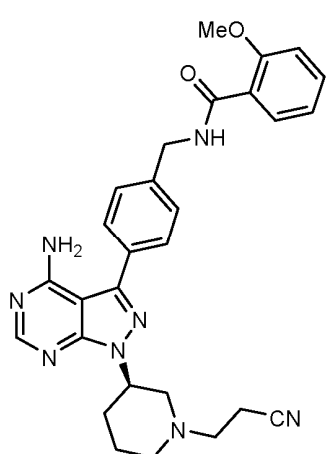


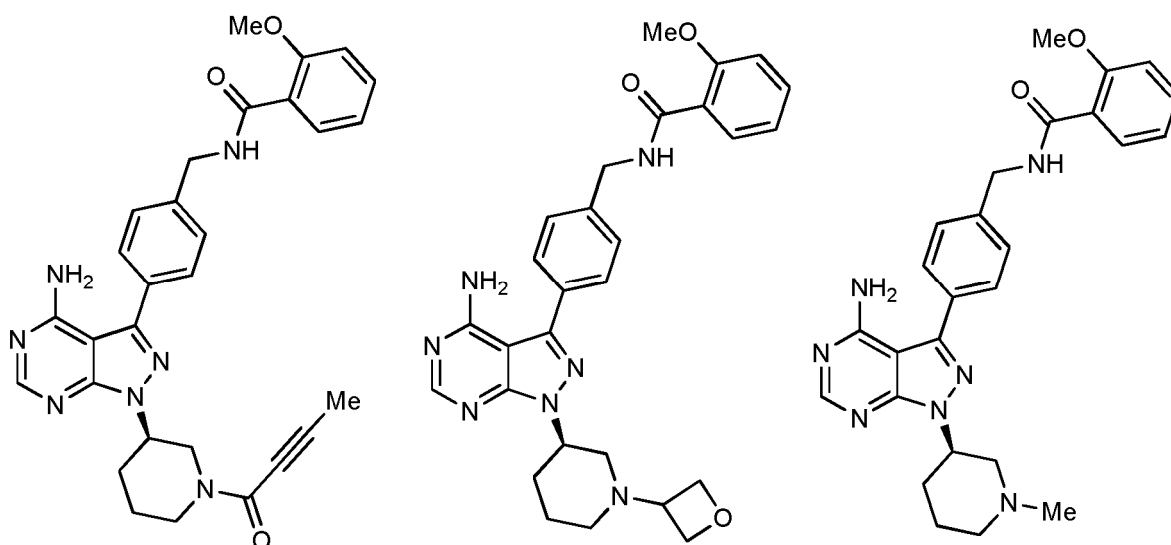












o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otro aspecto de la invención se proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso como medicamento.

5 En otro aspecto un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es para su uso en el tratamiento de una afección que está modulada por la tirosina cinasa de Bruton (BTK). Normalmente las afecciones que están moduladas por la BTK son afecciones que podrían tratarse mediante la inhibición de la BTK usando un compuesto de la presente invención. Un compuesto de fórmula (I) puede ser para su uso en el tratamiento de una afección que se puede tratar mediante la inhibición de la tirosina cinasa de Bruton (BTK).

10 La inhibición de la BTK es un enfoque novedoso para el tratamiento de muchas enfermedades distintas del ser humano asociadas con la activación inapropiada de las células B, incluyendo neoplasias malignas de las células B, enfermedades inmunológicas, por ejemplo, trastornos autoinmunes e inflamatorios. En algunas realizaciones la afección que se puede tratar mediante la inhibición de la BTK puede seleccionarse entre: cáncer, linfoma, leucemia, enfermedades autoinmunes y trastornos inflamatorios. Las afecciones específicas que se pueden tratar mediante la
 15 inhibición de la BTK pueden seleccionarse entre: neoplasia maligna de células B, linfoma de células B, linfoma difuso de células B grandes, leucemia linfocítica crónica, linfoma no de Hodgkin por ejemplo ABC-DLBCL, linfoma de células del manto, linfoma folicular, leucemia de células pilosas linfoma no Hodgkin de células B, macroglobulinemia de Waldenstrom, mieloma múltiple, cáncer de huesos, metástasis ósea, artritis, esclerosis múltiple osteoporosis, síndrome del intestino irritable, enfermedad intestinal inflamatoria, enfermedad de Crohn y lupus.

20 Neoplasia maligna de células B, linfoma de células B, linfoma difuso de células B grandes, leucemia linfocítica crónica, linfoma no de Hodgkin por ejemplo ABC-DLBCL, linfoma de células del manto, linfoma folicular, leucemia de células pilosas linfoma no Hodgkin de células B, macroglobulinemia de Waldenstrom, mieloma múltiple, cáncer de huesos y metástasis ósea son ejemplos de cánceres, linfomas y leucemias que pueden tratarse mediante inhibición de la BTK.

25 Artritis, esclerosis múltiple osteoporosis, síndrome del intestino irritable, enfermedad intestinal inflamatoria, enfermedad de Crohn y lupus son ejemplos de enfermedades inmunológicas que pueden tratarse mediante inhibición de la BTK. La artritis es un ejemplo de un trastorno inflamatorio que puede tratarse mediante la inhibición de la BTK. El lupus es un ejemplo de una enfermedad autoinmune que puede tratarse mediante la inhibición de la BTK.

30 En algunas realizaciones, un compuesto de la invención puede ser para su uso en el tratamiento de: cáncer, linfoma, leucemia, enfermedades inmunológicas, enfermedades autoinmunes y trastornos inflamatorios. El compuesto de la invención puede ser para su uso en el tratamiento de afecciones específicas seleccionadas entre: neoplasia maligna de células B, linfoma de células B, linfoma difuso de células B grandes, leucemia linfocítica crónica, linfoma no de Hodgkin por ejemplo ABC-DLBCL, linfoma de células del manto, linfoma folicular, leucemia de células pilosas linfoma no Hodgkin de células B, macroglobulinemia de Waldenstrom, mieloma múltiple, cáncer de huesos, metástasis ósea, artritis, esclerosis múltiple osteoporosis, síndrome del intestino irritable, enfermedad intestinal inflamatoria, enfermedad
 35 de Crohn y lupus. También pueden usarse los compuestos para el tratamiento de trastornos asociados con el trasplante renal.

40 En una realización el compuesto de la invención puede ser para su uso en el tratamiento de afecciones específicas seleccionadas entre: neoplasia maligna de células B, linfoma de células B, linfoma difuso de células B grandes, leucemia linfocítica crónica, linfoma no de Hodgkin por ejemplo ABC-DLBCL, linfoma de células del manto, linfoma folicular, leucemia de células pilosas linfoma no Hodgkin de células B, macroglobulinemia de Waldenstrom, mieloma múltiple, lupus y artritis.

En un aspecto de la divulgación se proporciona un procedimiento de tratamiento de una afección que está modulada por la tirosina cinasa de Bruton, en el que el procedimiento comprende administrar una cantidad terapéutica de un compuesto de la invención, a un paciente que lo necesita.

5 El procedimiento de tratamiento puede ser un procedimiento para tratar una afección que se puede tratar mediante la inhibición de la tirosina cinasa de Bruton.

En otro aspecto de la invención se proporciona una composición farmacéutica, en la que la composición comprende un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y excipientes farmacéuticamente aceptables.

10 En una realización la composición farmacéutica puede ser un producto de combinación que comprende otro principio farmacéuticamente activo. El principio farmacéuticamente activo adicional puede ser un agente antitumoral descrito a continuación.

Descripción detallada

15 A continuación se proporcionan definiciones de los términos usados en la presente solicitud. Cualquier término no definido en el presente documento toma el significado habitual en el que el experto en la técnica comprendería el término.

El término "halo" se refiere a uno de los halógenos, grupo 17 de la tabla periódica. En particular el término se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo. Preferentemente, el término se refiere a flúor o cloro.

20 El término "alquilo C₁₋₆" se refiere a una cadena de hidrocarburo lineal o ramificado que contiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono, por ejemplo metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, *n*-pentilo y *n*-hexilo. Los grupos alquilenos pueden igualmente ser lineales o ramificados y pueden tener dos sitios de unión al resto de la molécula. Además, un grupo alquilenos puede, por ejemplo, corresponder a uno de los grupos alquilo enumerados en este párrafo. Los grupos alquilo y alquilenos pueden estar sin sustituir o sustituido por uno o más sustituyentes. A continuación se describen los posibles sustituyentes. Los sustituyentes para el grupo alquilo pueden ser halógeno, por ejemplo flúor, cloro, bromo y yodo, OH, alcoxi C₁₋₆.

25 La expresión "alcoxi C₁₋₆" se refiere a un grupo alquilo que está unido a una molécula mediante oxígeno. Este incluye restos en los que la parte alquilo puede ser lineal o ramificada y puede contener 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono, por ejemplo metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, *n*-pentilo y *n*-hexilo. Por lo tanto, el grupo alcoxi puede ser metoxi, etoxi, *n*-propoxi, *iso*-propoxi, *n*-butoxi, *sec*-butoxi, *terc*-butoxi, *n*-pentilo y *n*-hexoxi. La parte alquilo del grupo alcoxi puede estar sin sustituir o sustituida con uno o más sustituyentes. A continuación se describen los posibles sustituyentes. Los sustituyentes para el grupo alquilo pueden ser halógeno, por ejemplo flúor, cloro, bromo y yodo, OH, alcoxi C₁₋₆.

35 La expresión "haloalquilo C₁₋₆" se refiere a una cadena de hidrocarburo sustituida con al menos un átomo de halógeno seleccionado independientemente cada vez que aparece, por ejemplo flúor, cloro, bromo y yodo. El átomo de halógeno puede estar presente en cualquier posición en la cadena de hidrocarburo. Por ejemplo, haloalquilo C₁₋₆ puede referirse a clorometilo, flourometilo, trifluorometilo, cloroetilo, por ejemplo 1-clorometilo y 2-cloroetilo, tricloroetilo, por ejemplo 1,2,2-tricloroetilo, 2,2,2-tricloroetilo, fluoroetilo, por ejemplo 1-fluorometilo y 2-fluoroetilo, trifluoroetilo, por ejemplo 1,2,2-trifluoroetilo y 2,2,2-trifluoroetilo, cloropropilo, tricloropropilo, fluoropropilo, trifluoropropilo.

40 La expresión "alqueno C₂₋₆" se refiere a una cadena de hidrocarburo lineal o ramificado que contiene al menos un doble enlace y que tiene 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. El doble o los dobles enlaces pueden estar presente como el isómero E o el Z. El doble enlace puede estar en cualquier posición posible de la cadena de hidrocarburo. Por ejemplo, el "alqueno C₂₋₆" puede ser etenilo, propenilo, butenilo, butadienilo, pentenilo, pentadienilo, hexenilo y hexadienilo.

La expresión "alquino C₂₋₆" se refiere a una cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que contiene al menos un triple enlace y que tiene 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. El triple enlace puede estar en cualquier posición posible de la cadena de hidrocarburo. Por ejemplo, el "alquino C₂₋₆" puede ser etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo y hexinilo.

45 La expresión "heteroalquilo C₁₋₆" se refiere a una cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que contiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono y al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O y S situado entre cualquier carbono en la cadena o en un extremo de la cadena. Por ejemplo, la cadena de hidrocarburo puede contener uno o dos heteroátomos. El heteroalquilo C₁₋₆ puede estar unido al resto de la molécula a través de un carbono o un heteroátomo. Por ejemplo, el "heteroalquilo C₁₋₆" puede ser *N*-alquilo C₁₋₆, *N,N*-alquilo C₁₋₆ u *O*-alquilo C₁₋₆.

50 El término "carbocíclico" se refiere a un sistema de anillo saturado o insaturado que contiene carbono. Un sistema "carbocíclico" puede ser monocíclico un sistema de anillo policíclico condensado, por ejemplo, bicíclico o tricíclico. Un resto "carbocíclico" puede contener de 3 a 14 átomos de carbono, por ejemplo, de 3 a 8 átomos de carbono en un sistema monocíclico y de 7 a 14 átomos de carbono en un sistema policíclico. "Carbocíclico" abarca los restos cicloalquilo, restos cicloalqueno, sistemas de anillo arilo y sistemas de anillo condensado que incluyen una porción aromática.

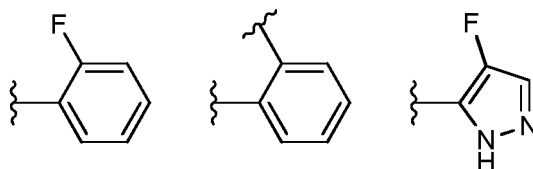
55

- El término "heterocíclico" se refiere a un sistema de anillo saturado o insaturado que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O o S. Un sistema "heterocíclico" puede contener 1, 2, 3 o 4 heteroátomos, por ejemplo 1 o 2. Un sistema "heterocíclico" puede ser monocíclico o un sistema de anillo policíclico condensado, por ejemplo, bicíclico o tricíclico. Un resto "heterocíclico" puede contener de 3 a 14 átomos de carbono, por ejemplo, de 3 a 8 átomos de carbono en un sistema monocíclico y de 7 a 14 átomos de carbono en un sistema policíclico. "Heterocíclico" abarca restos heterocicloalquilo, restos heterocicloalqueno y restos heteroaromáticos. Por ejemplo, el grupo heterocíclico puede ser: oxirano, aziridina, azetidina, oxetano, tetrahydrofurano, pirrolidina, imidazolidina, succinimida, pirazolidina, oxazolidina, isoxazolidina, tiazolidina, isotiazolidina, piperidina, morfolina, tiomorfolina, piperazina y tetrahidropirano.
- La expresión "cicloalquilo C₃₋₈" se refiere a un sistema de anillo hidrocarburo saturado que contiene 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono. Por ejemplo, el "cicloalquilo C₃₋₈" puede ser ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo.
- La expresión "cicloalqueno C₃₋₈" se refiere a un sistema de anillo hidrocarburo insaturado que contiene 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono que no es aromático. El anillo puede contener más de un doble enlace con la condición de que el sistema de anillo no sea aromático. Por ejemplo, el "cicloalquilo C₃₋₈" puede ser ciclopropeno, ciclobuteno, ciclopenteno, ciclohexadieno, ciclohexadieno, ciclohepteno, cicloheptadieno, cicloocteno y cicloatadieno.
- El término "heterocicloalquilo C₃₋₈" se refiere a un sistema de anillo hidrocarburo saturado que contiene 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono y al menos un heteroátomo dentro del anillo seleccionado entre N, O y S. Por ejemplo puede haber 1, 2 o 3 heteroátomos, opcionalmente 1 o 2. El "heterocicloalquilo C₃₋₈" puede estar unido al resto de la molécula a través de cualquier átomo de carbono o heteroátomo. El "heterocicloalquilo C₃₋₈" puede tener uno o más, por ejemplo uno o dos, enlaces al resto de la molécula: estos enlaces pueden ser a través de cualquiera de los átomos del anillo. Por ejemplo, el "heterocicloalquilo C₃₋₈" puede ser oxirano, aziridina, azetidina, oxetano, tetrahydrofurano, pirrolidina, imidazolidina, succinimida, pirazolidina, oxazolidina, imidazolidina, isoxazolidina, tiazolidina, isotiazolidina, piperidina, morfolina, tiomorfolina, piperazina y tetrahidropirano.
- La expresión "heterocicloalqueno C₃₋₈" se refiere a un sistema de anillo hidrocarburo insaturado, que no es aromático, que contiene 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono y al menos un heteroátomo dentro del anillo seleccionado entre N, O y S. Por ejemplo puede haber 1, 2 o 3 heteroátomos, opcionalmente 1 o 2. El "heterocicloalqueno C₃₋₈" puede estar unido al resto de la molécula a través de cualquier átomo de carbono o heteroátomo. El "heterocicloalqueno C₃₋₈" puede tener uno o más, por ejemplo uno o dos, enlaces al resto de la molécula: estos enlaces pueden ser a través de cualquiera de los átomos del anillo. Por ejemplo, el "heterocicloalquilo C₃₋₈" puede ser tetrahidropiridina, dihidropirano, dihydrofurano, pirrolina.
- El término "aromático", cuando se aplica a un sustituyente en su totalidad, significa un único anillo o un sistema de anillo policíclico con $4n + 2$ electrones en un sistema π conjugado dentro del anillo o un sistema de anillo en el que todos los átomos que contribuyen al sistema π conjugado están en el mismo plano.
- El término "arilo" se refiere a un sistema de anillo hidrocarburo aromático. El sistema de anillo tiene $4n + 2$ electrones en un sistema π conjugado dentro de un anillo en el que todos los átomos que contribuyen al sistema π conjugado están en el mismo plano. Por ejemplo, el "arilo" puede ser fenilo y naftilo. El sistema arilo en sí mismo puede estar sustituido con otros grupos.
- La expresión "heteroarilo" se refiere a un sistema de anillo hidrocarburo aromático con al menos un heteroátomo dentro de un único anillo o dentro de un sistema de anillo condensado, seleccionado entre O, N y S. El anillo o el sistema de anillo tiene $4n + 2$ electrones en un sistema π conjugado en el que todos los átomos que contribuyen al sistema π conjugado están en el mismo plano. Por ejemplo, el "heteroarilo" puede ser imidazol, tieno, furano, tiantreno, pirrol, benzoimidazol, pirazol, pirazina, piridina, pirimidina e indol.
- El término "alcarilo" se refiere a un grupo arilo, como se ha definido anteriormente, unido a un alquilo C₁₋₄, en el que el grupo alquilo C₁₋₄ proporciona unión al resto de la molécula.
- El término "alc-heteroarilo" se refiere a un grupo heteroarilo, como se ha definido anteriormente, unido a un alquilo C₁₋₄, en el que el grupo alquilo proporciona unión al resto de la molécula.
- El término "halógeno" en el presente documento incluye referencia a F, Cl, Br e I. El halógeno puede ser Cl. El halógeno puede ser F.
- Cuando -NR^b está unido al anillo carbocíclico o heterocíclico de D, el grupo E está unido directamente a -NR^b.
- Un enlace que termina en un "~~~~" representa que el enlace está conectado a otro átomo que no se muestra en la estructura. Un enlace que termina dentro de una estructura cíclica y que no termina en un átomo de la estructura del anillo representa que el enlace puede estar conectado a cualquiera de los átomos en la estructura del anillo en el que la valencia lo permita.
- Cuando un resto está sustituido, este puede sustituirse en cualquier punto en el resto en el que sea químicamente

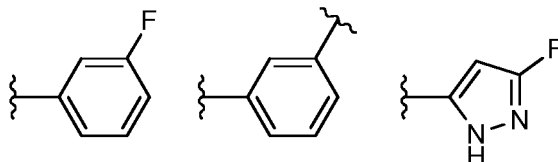
5 posible y consistente con los requerimientos de las valencias atómicas. El resto puede estar sustituido por uno o más sustituyentes, por ejemplo 1, 2, 3 o 4 sustituyentes; opcionalmente hay 1 o 2 sustituyentes en un grupo. Cuando hay dos o más sustituyentes, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes. El o los sustituyentes pueden seleccionarse entre: OH, NHR⁹, amidino, guanidino, hidroxiguanidino, formamidino, isotiureido, ureido, mercapto, C(O)H, acilo, aciloxi, carboxi, sulfo, sulfamoilo, carbamoilo, ciano, azo, nitro, halo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, heteroarilo o alcarilo. Cuando el grupo a sustituir es un grupo alquilo, el sustituyente puede ser =O. Cuando el resto está sustituido con dos o más sustituyentes y dos de los sustituyentes son adyacentes, los sustituyentes adyacentes pueden formar un anillo C₄₋₈ junto con los átomos del resto en el que los sustituyentes están sustituidos, en el que el anillo C₄₋₈ es un anillo hidrocarburo saturado o insaturado con 4, 5, 6, 7, u 8 átomos de carbono o un anillo hidrocarburo saturado o insaturado con 4, 5, 6, 7, u 8 átomos de carbono y 1,2 o 3 heteroátomos.

Los sustituyentes solamente están presentes en las posiciones en las que son químicamente posibles, siendo el experto en la técnica capaz de decidir (tanto de forma experimental como teórica) sin esfuerzo inapropiado, qué sustituciones son químicamente posibles y cuáles no.

15 Sustitución *orto*, *meta* y *para* son términos bien conocidos en la técnica. Para que no haya dudas, la sustitución "orto" es un patrón de sustitución en la que carbonos adyacentes poseen un sustituyente, bien un grupo simple, por ejemplo el grupo flúor del ejemplo siguiente u otras porciones de la molécula, como se indica mediante el enlace que termina "~~~~".



20 La sustitución "meta" es un patrón de sustitución en el que dos sustituyentes están en carbonos alternos, es decir, con un único átomo de carbono entre los dos carbonos sustituidos. En otras palabras, hay un sustituyente en el segundo átomo a partir del átomo con otro sustituyente. Por ejemplo los grupos siguientes están meta sustituidos.



25 La sustitución "para" es un patrón de sustitución en el que dos sustituyentes están en carbonos separados entre sí por dos carbonos, es decir, con dos átomos de carbono entre los carbonos sustituidos. En otras palabras, hay un sustituyente en el tercer átomo a partir del átomo con otro sustituyente. Por ejemplo, los grupos siguientes están para sustituidos.



30 Por "acilo" se entiende un radical orgánico derivado de, por ejemplo, un ácido orgánico mediante la eliminación del grupo hidroxilo, por ejemplo un radical que tiene la fórmula R-C(O)-, en la que R puede seleccionarse entre H, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, grupo fenilo, bencilo o fenetilo, por ejemplo, R es H o alquilo C₁₋₃. En una realización el acilo es alquil-carbonilo. Algunos ejemplos de grupos acilo incluyen, pero sin limitación, formilo, acetilo, propionilo y butirilo. Un grupo acilo particular es acetilo.

35 A lo largo de la descripción, la divulgación de un compuesto también abarca sales, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables del mismo. Cuando un compuesto tiene un estereocentro, tanto el estereoisómero (R) como el (S) están contemplados dentro de la invención, igualmente la presente solicitud completa mezclas de estereoisómeros o una mezcla racémica. Cuando un compuesto de la invención tiene dos o más estereocentros, se contempla cualquier combinación de los estereoisómeros (R) y (S). La combinación de los estereoisómeros (R) y (S) puede dar como resultado una mezcla diastereomérica o un único diastereómero. Los compuestos de la invención pueden estar presentes en forma de un único estereoisómero o pueden ser mezclas de estereoisómeros, por ejemplo mezclas racémicas y otras mezclas enantioméricas y mezclas diastereoméricas. Cuando la mezcla es una mezcla de enantiómeros, el exceso enantiomérico puede ser cualquiera de los desvelados anteriormente. Cuando el compuesto es un único estereoisómero, los compuestos pueden contener todavía otros diastereoisómeros o enantiómeros en forma de impurezas. Por lo tanto un único estereoisómero no tiene necesariamente un exceso enantiomérico (e.e.) o diastereomérico (e.d.) del 100 % pero podría tener un e.e. o e.d. de aproximadamente al menos el 85 %

La invención contempla sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I). Estas pueden incluir las sales de adición de ácido y base de los compuestos. Estas pueden ser sales de adición de ácido y base de los compuestos. Además la invención contempla solvatos de los compuestos. Estos pueden ser hidratos u otras formas solvatadas del compuesto.

5 Las sales de adición de ácido adecuadas se forman a partir de ácidos que forman sales no tóxicas. Los ejemplos incluyen las sales de acetato, aspartato, benzoato, besilato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, borato, camsilato, citrato, edisilato, esilato, formiato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hexafluorofosfato, hibenzato, clorhidrato/cloruro, bromhidrato/bromuro, yodhidrato/yoduro, isetonato, lactato, malato, maleato, malonato, mesilato, metilsulfato, naffilato, 1,5-naftalenodisulfonato, 2-napsilato, nicotinato, nitrato, orotato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/hidrogenofosfato/dihidrogenofosfato, sacarato, estearato, succinato, tartrato, tosilato y trifluoroacetato.

10 Las sales de bases adecuadas se forman a partir de bases que forman sales no tóxicas. Los ejemplos incluyen las sales de aluminio, arginina, benzatina, calcio, colina, dietilamina, diolamina, glicina, lisina, magnesio, meglumina, olamina, potasio, sodio, trometamina y cinc. También se pueden formar hemisales de ácidos y bases, por ejemplo, sales hemisulfato y hemicalcio. Para una revisión de las sales adecuadas, véase "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, 2002).

15 Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar por uno o más de tres procedimientos:

- (i) haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (I) con el ácido o la base deseada;
- 20 (ii) eliminando un grupo protector lábil en ácido o base de un precursor adecuado del compuesto de fórmula (I) o por apertura del anillo de un precursor cíclico adecuado, por ejemplo, una lactona o lactama, usando el ácido o la base adecuados; o
- (iii) convirtiendo una sal del compuesto de fórmula (I) en otra por reacción con un ácido o base apropiados o por medio de una columna de intercambio iónico adecuada.

25 Las tres reacciones habitualmente se llevan a cabo en solución. La sal resultante puede precipitarse y recogerse por filtración o puede recuperarse por evaporación del disolvente. El grado de ionización en la sal resultante puede variar desde completamente ionizada a casi sin ionizar.

30 Los compuestos de la invención pueden existir en forma tanto sin solvatar como solvatada. El término "solvato" se usa en el presente documento para describir un complejo molecular que comprende el compuesto de la invención y una cantidad estequiométrica de una o más moléculas disolventes farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, etanol. El término "hidrato" se emplea cuando dicho disolvente es agua.

35 Están incluidos dentro del ámbito de la invención complejos tales como clatratos, complejos de inclusión fármaco-hospedador en los que, en contraste con los solvatos mencionados anteriormente, el fármaco y el hospedador están presentes en cantidades estequiométricas o no estequiométricas. También están incluidos los complejos del fármaco que contienen dos o más componentes orgánicos y/o inorgánicos que pueden estar en cantidades estequiométricas o no estequiométricas. Los complejos resultantes pueden estar ionizados, parcialmente ionizados o sin ionizar. Para una revisión de dichos complejos, véase J Pharm Sci, 64 (8), 1269-1288 de Halebian (agosto de 1975).

En lo sucesivo en el presente documento todas las referencias a compuestos de cualquier fórmula incluyen referencias a sales, solvatos y complejos de los mismos y a solvatos y complejos de sales de los mismos.

40 Los compuestos de la invención incluyen compuestos de una serie de fórmulas tal como se definen en el presente documento, incluyendo todos los polimorfos y hábitos cristalinos de los mismos, isómeros ópticos, geométricos y tautoméricas de los mismos tal como se definen en lo sucesivo en el presente documento y compuestos etiquetados isotópicamente de la invención.

45 Antes de la purificación, los compuestos de la presente invención pueden existir en forma de una mezcla de enantiómeros dependiendo del procedimiento sintético empleado. Los enantiómeros pueden separarse por técnicas convencionales conocidas en la técnica. Por lo tanto la invención cubre los enantiómeros así como sus mezclas.

50 Para algunas de las etapas del procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula (I), puede ser necesario proteger las funciones reactivas potenciales que no se desea que reaccionen y escindir dichos grupos protectores en consecuencia. En ese caso, puede usarse cualquier radical protector compatible. En particular los procedimientos de protección y desprotección tales como los descritos por T. W. GREENE (Protective Groups in Organic Synthesis, A. Wiley-Interscience Publication, 1981) o por P. J. Kocienski (Protecting groups, Georg Thieme Verlag, 1994), pueden usarse. Todas las reacciones anteriores y las preparaciones de nuevos materiales de partida usados en los procedimientos precedentes son convencionales y los reactivos y las condiciones de reacción apropiados para su realización o preparación así como los procedimientos para aislar los productos deseados serán bien conocidos por los expertos en la técnica con referencia a las referencias precedentes y los ejemplos de preparación de los mismos.

55 Asimismo, los compuestos de la presente invención, así como los intermedios para la preparación de los mismos, pueden purificarse de acuerdo con distintos procedimientos bien conocidos, tales como por ejemplo cristalización o

cromatografía.

El compuesto para su uso en el tratamiento de cáncer, linfoma, leucemia o enfermedades inmunológicas, tal como se han definido anteriormente en el presente documento, puede aplicarse en forma de una única terapia o ser una terapia de combinación con un agente activo adicional.

5 El compuesto para su uso en el tratamiento de cáncer, linfoma o leucemia puede implicar, además del compuesto de la invención, cirugía convencional o radioterapia o quimioterapia. Dicha quimioterapia puede incluir una o más de las siguientes categorías de agentes antitumorales:

10 (i) fármacos antiproliferativos/antineoplásicos y combinaciones de los mismos, tales como agentes alquilantes (por ejemplo cis-platino, oxaliplatino, carboplatino, ciclofosfamida, mostaza nitrogenada, bendamustina, melfalán, clorambucilo, busulfán, temozolamida y nitrosoureas); antimetabolitos (por ejemplo gemcitabina y antifolatos tales como fluoropirimidinas como 5-fluorouracilo y tegafur, raltitrexed, metotrexato, pemetrexed, arabinósido de citosina e hidroxiaurea); antibióticos (por ejemplo antraciclinas tal como adriamicina, bleomicina, doxorubicina, daunomicina, epirubicina, idarrubicina, mitomicina-C, dactinomicina y mitramicina); agentes antimetabólicos (por ejemplo alcaloides de la vinca tales como vincristina, vinblastina, vindesina y vinorelbina y taxoides tales como taxol y taxotere e inhibidores de la polioquina); inhibidores del proteasoma, por ejemplo carfilzomib y bortezomib; terapia con interferón e inhibidores de la topoisomerasa (por ejemplo epipodofilotoxinas tales como etopósido y tenipósido, amsacrina, topotecano, mitoxantrona y camptotecina);

20 (ii) agentes citostáticos tales como antiestrógenos (por ejemplo tamoxifeno, fulvestrant, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno y yodoxifeno), antiandrógenos (por ejemplo bicalutamida, flutamida, nilutamida y acetato de ciproterona), Los antagonistas de LHRH o los antagonistas de LHRH (por ejemplo goserelina, leuprorelina y buserelina), progesteronas (por ejemplo acetato de megestrol), inhibidores de la aromatasa (por ejemplo como anastrozol, letrozol, vorazol y exemestano) e inhibidores de la 5 α -reductasa tales como finasterida;

(iii) agentes antiinvasión, por ejemplo dasatinib y bosutinib (SKI-606) e inhibidores de la metaloproteína, inhibidores de la función del receptor activador del plasminógeno tipo urocinasa o anticuerpos contra heparanasa;

25 (iv) inhibidores de la función del factor de crecimiento: por ejemplo dichos inhibidores incluyen anticuerpos contra el factor de crecimiento y anticuerpos contra el receptor del factor de crecimiento, por ejemplo el anticuerpo anti-erbB2 trastuzumab [Herceptin™], el anticuerpo anti-EGFR panitumumab, el anticuerpo anti-erbB1 cetuximab, inhibidores de la tirosina cinasa, por ejemplo inhibidores de la familia del factor de crecimiento epidérmico (por ejemplo inhibidores de la tirosina cinasa de la familia EGFR tales como gefitinib, erlotinib y 6-acrilamido-*N*-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(3-morfolinopropoxi)-quinazolin-4-amina (CI 1033), inhibidores de la tirosina cinasa erbB2 tales como lapatinib); inhibidores de la familia del factor de crecimiento de hepatocitos; inhibidores de la familia del factor de crecimiento de la insulina; moduladores de proteínas reguladoras de la apoptosis celular (por ejemplo inhibidores Bcl-2); inhibidores de la familia del factor de crecimiento derivado de plaquetas tales como imatinib y/o nilotinib (AMN107); inhibidores de la cinasa serina/treonina (por ejemplo inhibidores de la señalización Ras/Raf tales como los inhibidores de la farnesiltransferasa, por ejemplo sorafenib, tipifarnib y lonafarnib), inhibidores de la señalización celular a través de MEK y/o AKT cinasas, inhibidores del c-kit, inhibidores de la abl cinasa, inhibidores de la PI3 cinasa, inhibidores de la Plt3 cinasa, inhibidores de la CSF-1R cinasa, receptor IGF, inhibidores de cinasa; inhibidores de la cinasa aurora e inhibidores de la cinasa dependiente de ciclina tales como inhibidores CDK2 y/o CDK4;

40 (v) agentes antiangiogénicos tales como los que inhiben los efectos del factor de crecimiento endotelial vascular, [por ejemplo el anticuerpo del factor de crecimiento celular endotelial vascular bevacizumab (Avastin™); talidomida; lenalidomida y, por ejemplo, un inhibidor de la tirosina cinasa del receptor VEGF tal como vandetanib, vatalanib, sunitinib, axitinib y pazopanib;

45 (vi) enfoques de terapia génica, que incluyen por ejemplo enfoques para reemplazar genes aberrantes tales como p53 aberrante o BRCA1 o BRCA2 aberrantes;

50 (vii) enfoques de inmunoterapia, que incluyen por ejemplo terapia con anticuerpos tal como alemtuzumab, rituximab, ibritumomab tiuxetan (Zevalin®) y ofatumumab; interferones tales como interferón α ; interleucinas tales como IL-2 (aldesleucina); inhibidores de interleucina, por ejemplo inhibidores IRAK4; vacunas contra el cáncer que incluyen vacunas profilácticas y de tratamiento tales como las vacunas contra el VPH, por ejemplo Gardasil, Cervarix, Oncophage y Sipuleucel-T (Provenge) y moduladores de receptores tipo toll por ejemplo agonistas TLR-7 o TLR-9 y

(viii) agentes citotóxicos por ejemplo fludaribina (Fludara), cladribina, pentostatina (Nipent™);

55 (ix) esteroides tales como corticoesteroides, que incluyen glucocorticoides y mineralocorticoides, por ejemplo aclometasona, dipropionato de aclometasona, aldosterona, amcinonida, beclometasona, dipropionato de beclometasona, betametasona, dipropionato de betametasona, fosfato sódico de betametasona, valerato de betametasona, budesonida, clobetasona, butirato de clobetasona, propionato de clobetasol, cloprednol, cortisona, acetato de cortisona, cortivazol, desoxicortona, desonida, desoximetasona, dexametasona, fosfato sódico de

dexametasona, isonicotinato de dexametasona, difluorcortolona, fluclorolona, flumetasona, flunisolida, fluocinolona, acetónido de fluocinolona, fluocinonida, fluocortina butilo, fluorocortisona, fluorocortolona, caproato de fluocortolona, pivalato de fluocortolona, fluorometolona, fluprednidenol, acetato de fluprednidenol, flurandrenolona, fluticasona, propionato de fluticasona, halcinonida, hidrocortisona, acetato de hidrocortisona, butirato de hidrocortisona, aceponato de hidrocortisona, buteptrato de hidrocortisona, valerato de hidrocortisona, icometasona, embutato de icometasona, meprednisona, metilprednisolona, mometasona, parametasona, furoato de mometasona monohidrato, prednicarbato, prednisolona, prednisona, tixocortol, pivalato de tixocortol, triamcinolona, acetónido de triamcinolona, alcohol de triamcinolona y sus respectivos derivados farmacéuticamente aceptables. Puede usarse una combinación de esteroides, por ejemplo una combinación de dos o más esteroides mencionados en este párrafo;

(x) terapias dirigidas, por ejemplo inhibidores PI3Kd, por ejemplo idelalisib y perifosina.

El compuesto para su uso en el tratamiento de enfermedades inmunológicas puede implicar, además del compuesto de la invención, otros agentes activos. Los agentes activos pueden ser uno o más agentes activos usados para tratar la afección a tratada por el compuesto de fórmula (I) y el agente activo adicional. Los ingredientes activos adicionales pueden incluir uno o más de los siguientes agentes activos:

(i) esteroides tales como corticoesteroides, que incluyen glucocorticoides y mineralocorticoides, por ejemplo aclometasona, dipropionato de aclometasona, aldosterona, amcinonida, beclometasona, dipropionato de beclometasona, betametasona, dipropionato de betametasona, fosfato sódico de betametasona, valerato de betametasona, budesonida, clobetasol, butirato de clobetasol, propionato de clobetasol, cloprednol, cortisona, acetato de cortisona, cortivazol, desoxicortona, desonida, desoximetasona, dexametasona, fosfato sódico de dexametasona, isonicotinato de dexametasona, difluorcortolona, fluclorolona, flumetasona, flunisolida, fluocinolona, acetónido de fluocinolona, fluocinonida, fluocortina butilo, fluorocortisona, fluorocortolona, caproato de fluocortolona, pivalato de fluocortolona, fluorometolona, fluprednidenol, acetato de fluprednidenol, flurandrenolona, fluticasona, propionato de fluticasona, halcinonida, hidrocortisona, acetato de hidrocortisona, butirato de hidrocortisona, aceponato de hidrocortisona, buteptrato de hidrocortisona, valerato de hidrocortisona, icometasona, embutato de icometasona, meprednisona, metilprednisolona, mometasona, parametasona, furoato de mometasona monohidrato, prednicarbato, prednisolona, prednisona, tixocortol, pivalato de tixocortol, triamcinolona, acetónido de triamcinolona, alcohol de triamcinolona y sus respectivos derivados farmacéuticamente aceptables. Puede usarse una combinación de esteroides, por ejemplo una combinación de dos o más esteroides mencionados en este párrafo;

(ii) inhibidores de TNF ejemplo etanercept; anticuerpos monoclonales (por ejemplo, infliximab (Remicade), adalimumab (Humira), certolizumab pegol (Cimzia), golimumab (Simponi)); proteínas de fusión (por ejemplo, etanercept (Enbrel)) y agonistas 5-HT_{2A} (por ejemplo, 2,5-dimetoxi-4-yodoanfetamina, TCB-2, dietilamida del ácido lisérgico (LSD), dimetilazetidida del ácido lisérgico);

(iii) fármacos antiinflamatorios, por ejemplo fármacos antiinflamatorios no esteroideos;

(iv) inhibidores de la dihidrofolato reductasa /antifolatos, por ejemplo methotrexato, trimetoprima, brodimoprima, tetroxoprima, iclaprima, pemetrexed, raltitrexed y pralatrexato y

(v) inmunosupresores por ejemplo ciclosporinas, tacrolimus, sirolimus, pimecrolimus, inhibidores de angiotensina II (por ejemplo, Valsartán, Telmisartán, Losartán, Irbesartán, Azilsartán, Olmesartán, Candesartán, Eprosartán) e inhibidores de ACE por ejemplo agentes que contienen sulfidrilol (por ejemplo, Captoprilo, Zofenoprilol), agentes que contienen dicarboxilato (por ejemplo, Enalaprilo, Ramiprilo, Quinaprilol, Perindoprilol, Lisinoprilol, Benazeprilo, Imidaprilol, Zofenoprilol, Trandolaprilol), agentes que contienen fosfato (por ejemplo, Fosinoprilol), casoquininas, lactoquininas y lactotri péptidos.

Dichos tratamientos de combinación pueden administrarse mediante la dosificación simultánea, secuencias o separada de los componentes individuales del tratamiento. Dichos productos de combinación emplean los compuestos de la presente invención dentro de un intervalo de dosificación terapéuticamente eficaz descrito con anterioridad en el presente documento y los otros agentes farmacéuticamente activos dentro de sus intervalos de dosificación aprobados.

De acuerdo con una realización de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo tal como se ha definido anteriormente en el presente documento y un agente activo adicional. El agente activo adicional puede ser un agente antitumoral tal como se ha definido anteriormente en el presente documento para el tratamiento de combinación de una afección modulada por la BTK.

De acuerdo con una realización adicional de la invención se proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de manera simultánea, secuencial o separada con un agente antitumoral adicional tal como se ha definido anteriormente en el presente documento, en el tratamiento de una afección modulada por la BTK.

De acuerdo con otra realización de la invención, se proporciona el compuesto de fórmula (I) junto con un agente antitumoral tal como se ha descrito anteriormente en el presente documento. El compuesto de fórmula (I) se puede usar de forma simultánea, secuencial o separada con el agente antitumoral adicional. El uso puede ser en un único producto de combinación que comprende el compuesto de fórmula (I) y el agente antitumoral.

- 5 La afección modulada por la BTK descrita anteriormente puede ser cáncer, leucemia o cáncer. Más específicamente, la afección modulada por la BTK puede seleccionarse entre: neoplasia maligna de células B, linfoma de células B, linfoma difuso de células B grandes, leucemia linfocítica crónica, linfoma no de Hodgkin por ejemplo ABC-DLBCL, linfoma de células del manto, linfoma folicular, leucemia de células pilosas linfoma no Hodgkin de células B, macroglobulinemia de Waldenstrom y mieloma múltiple.
- 10 Los compuestos de la invención pueden existir en forma de un único cristal o en una mezcla de formas cristalinas o puede ser amorfo. Así, los compuestos de la invención destinados a uso farmacéutico pueden administrarse como productos cristalinos o amorfos. Pueden obtenerse, por ejemplo, en forma de agregados sólidos, polvos o películas según procedimientos tales como precipitación, cristalización, liofilización o secado por pulverización o secado evaporativo. Para este fin, puede usarse secado por microondas o radiofrecuencia.
- 15 Para los compuestos de la invención anteriormente mencionados, las dosis administradas variarán, por supuesto, con el compuesto empleado, el modo de administración, el tratamiento deseado y el trastorno indicado. Por ejemplo, si el compuesto de la invención se administra por vía oral, entonces la dosis diaria del compuesto de la invención puede estar en el intervalo de 0,01 microgramos por kilogramo de peso corporal ($\mu\text{g}/\text{kg}$) a 100 miligramos por kilogramo de peso corporal (mg/kg).
- 20 Un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede usarse por sí solo, pero generalmente se administra en forma de una composición farmacéutica en la que los compuestos de la invención o sus sales farmacéuticamente aceptables, están en asociación con un adyuvante, diluyente o transportador farmacéuticamente aceptable. Los procedimientos convencionales para la selección y preparación de formulaciones farmacéuticamente adecuados se describen en, por ejemplo, "Pharmaceuticals - The Science of Dosage Form Designs", M. E. Aulton, Churchill Livingstone, 1988.

25 Dependiendo del modo de administración de los compuestos de la invención, la composición farmacéutica que se usa para administrar los compuestos de la invención estará comprendido preferentemente del 0,05 al 99 % p (porcentaje en peso) de los compuestos de la invención, más preferentemente del 0,05 al 80 % p de los compuestos de la invención, aún más preferentemente del 0,10 al 70 % p de los compuestos de la invención y aún más preferentemente del 0,10 al 50 % p de los compuestos de la invención, basándose todos los porcentajes en peso en la composición total.

30 Las composiciones farmacéuticas se pueden administrar por vía tópica (por ejemplo, a la piel) en la forma, por ejemplo, de cremas, geles, lociones, soluciones, suspensiones o por vía sistemática, por ejemplo mediante administración oral en forma de comprimidos, cápsulas, jarabes, polvos o gránulos o mediante administración parenteral en forma de una solución, suspensión o emulsión estéril, para inyección (incluyendo intravenosa, subcutánea, intramuscular, intravascular o infusión); mediante administración rectal en forma de supositorios o mediante inhalación en forma de un aerosol.

35 Para administración oral, los compuestos de la invención pueden mezclarse con un adyuvante o transportador, por ejemplo, lactosa, sacarosa, sorbitol, manitol; un almidón, por ejemplo, almidón de patata, almidón de maíz o amilopectina; un derivado de celulosa; un aglutinante, por ejemplo, gelatina o polivinilpirrolidona; y/o un lubricante, por ejemplo, estearato de magnesio, estearato de calcio, polietilenglicol, una cera, parafina y similares y después se prensan en comprimidos. Si se requieren comprimidos recubiertos, los núcleos, preparados tal como se ha descrito anteriormente, pueden recubrirse con una solución de azúcar concentrada que puede contener, por ejemplo, goma arábiga, gelatina, talco y dióxido de titanio. Como alternativa, el comprimido puede recubrirse con un polímero adecuado disuelto en un disolvente orgánico fácilmente volátil.

40 Para la preparación de cápsulas de gelatina blandas, los compuestos de la invención se pueden mezclar con, por ejemplo, un aceite vegetal o polietilenglicol. Las cápsulas de gelatina duras pueden contener gránulos del compuesto usando los excipientes anteriormente mencionados para comprimidos. Las cápsulas de gelatina duras también pueden rellenarse con formulaciones líquidas o semisólidas del compuesto de la invención. Las preparaciones líquidas para aplicación oral pueden estar en la forma de jarabes o suspensiones, por ejemplo, soluciones que contienen el compuesto de la invención, siendo el resto azúcar y una mezcla de etanol, agua, glicerol y propilenglicol. Opcionalmente, las preparaciones líquidas pueden contener agentes colorantes, agentes aromatizantes, agentes edulcorantes (tales como sacarina), agentes conservantes y/o carboximetilcelulosa como agente espesante u otros excipientes conocidos por los expertos en la técnica.

45 Para administración intravenosa (parenteral), los compuestos de la invención pueden administrarse en forma de una solución acuosa u oleosa estéril.

El tamaño de las dosis para fines terapéuticos de los compuestos de la invención naturalmente variará de acuerdo con la naturaleza y gravedad de las afecciones, la edad y el sexo del animal o paciente y la vía de administración, de

acuerdo con principios bien conocidos de la medicina.

Los niveles de dosificación, la frecuencia de las dosis y la duración de los tratamientos de la invención se espera que difieran dependiendo de la formulación y la indicación clínica, la edad y las afecciones médicas comórbidas del paciente. La duración habitual de tratamiento con los compuestos de la invención se espera que varíe entre uno y siete días para la mayoría de las indicaciones clínicas. Puede ser necesario extender la duración del tratamiento más allá de siete días en los casos de infecciones recurrentes o infecciones asociadas con tejidos o materiales implantados que tienen un pobre riego sanguíneo, incluyendo huesos/articulaciones, tracto respiratorio, endocardio y tejidos dentales.

EJEMPLOS Y SÍNTESIS

Como se usa en el presente documento, los siguientes términos tienen los significados dados: "Boc" se refiere a *terc*-butoxicarbonilo; "DCM" se refiere a diclorometano; "DIPEA" se refiere a *N,N*-diisopropiletilamina; "CLEM" se refiere a cromatografía líquida/espectrometría de masas; "MIM" se refiere a masa monoisotópica; "min" se refiere a minutos; "NMP" se refiere a *N*-metilpirrolidina; "CCF" se refiere a cromatografía de capa fina; "Fr" se refiere a factor de retención; "TR" se refiere a tiempo de retención; "SCX" se refiere a intercambio catiónico fuerte; "TFA" se refiere a ácido trifluoroacético; "THF" se refiere a tetrahidrofurano y "TBME" se refiere a metil *terc*-butil éter.

Los disolventes, reactivos y materiales de partida se adquirieron a vendedores comerciales y se usaron tal cual se recibieron a menos que se describa de otro modo. Todas las reacciones se realizaron a temperatura ambiente a menos que se indique de otro modo. Las confirmaciones de la identidad y la pureza de los compuestos se realizaron mediante CLEM UV usando un detector Acquity SQ de Waters 2 (ACQ-SQD2#LCA081). La longitud de onda del detector de matriz de diodos era de 254 nm y la EM estaba en modo de electropulverización positivo y negativo (m/z: 150-800). Se inyectó una alícuota de 2 µl en una columna de guarda (filtros de 0,2 µm x 2 mm) y una columna para UPLC (C18, 50 x 2,1 mm, < 2 µm) en secuencia mantenidas a 40 °C. Las muestras se eluyeron a un caudal de 0,6 ml/min con un sistema de fase móvil compuesto por A (0,1 % (v/v) ácido fórmico en agua) y B (0,1 % (v/v) ácido fórmico en acetonitrilo) de acuerdo con los gradientes indicados en la **Tabla 1** siguiente. El tiempo de retención se indican en minutos.

Tabla 1

Acidez de larga duración		
Tiempo (min)	% de A	% de B
0	95	5
1,1	95	5
6,1	5	95
7	5	95
7,5	95	5
8	95	5
Acidez de corta duración		
Tiempo (min)	% de A	% de B
0	95	5
0,3	95	5
2	5	95
2,6	95	5
3	95	5

Se usó RMN para caracterizar los compuestos finales. Se obtuvieron los espectros de la RMN en un Bruker AVI 11 400 Nanobay con una sonda BBFO de 5 mm. Opcionalmente, se midieron los valores del Fr del compuesto sobre placas de cromatografía de capa fina (TLC) sobre sílice.

La purificación del compuesto se realizó mediante cromatografía de columna ultrarrápida sobre sílice o mediante CLEM preparativa. La purificación por CLEM se realizó usando un detector de masas de Waters 3100 en modo de electropulverización positivo y negativo (m/z: 150-800) con un detector 2489 UV/Vis de Waters. Las muestras se eluyeron a un caudal de 20 ml/min en una columna XBridge™ prep C18 5 µM OBD 19x100 mm con un sistema de fase móvil compuesto por A (0,1 % (v/v) ácido fórmico en agua) y B (0,1 % (v/v) ácido fórmico en acetonitrilo) de acuerdo con el gradiente indicado en la **Tabla 2** siguiente.

Tabla 2

Tiempo (min)	% de A	% de B
0	90	10
1,5	90	10
11,7	5	95

13,7	5	95
14	90	90
15	90	90

Los nombres químicos en el presente documento se generaron usando el programa informático mol2nam - Structure to Name Conversion by OpenEye Scientific Software. Los materiales de partida se adquirieron de proveedores comerciales o se sintetizaron de acuerdo con los procedimientos de las referencias.

Procedimientos generales

5 Procedimiento general A

A una suspensión de clorhidrato del ácido 4-(aminometil)fenil]borónico (1,1 equiv.) y el ácido benzoico correspondiente (1,0 equiv.) en THF anhidro (0,49 M), en atmósfera de nitrógeno, se le añadió sucesivamente, *N,N*-diisopropiletilamina (5,0 equiv.) y anhídrido propilfosfónico (50 % en peso en EtOAc) (1,5 equiv.). La mezcla de reacción se calentó a reflujo a 70 °C durante una noche con agitación. La mezcla se diluyó con agua y DCM, después se separó. La capa acuosa se extrajo con DCM (x 2). Los extractos orgánicos combinados se filtraron sobre un separador de fases y se concentraron a presión reducida para proporcionar el ácido borónico deseado. No se realizó ninguna purificación adicional y el producto se usó directamente en la etapa siguiente.

Procedimiento general B

15 A una suspensión del clorhidrato del ácido 4-(aminometil)fenil]borónico (1,0 equiv.) y DIPEA (3,0 equiv.) en THF anhidro (0,2 M) en atmósfera de nitrógeno se le añadió una solución del derivado de cloruro de benzoilo correspondiente (1,1 equiv.) en THF anhidro (0,2 M). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente, se inactivó con una solución saturada acuosa de cloruro de amonio y después se extrajo en acetato de etilo (x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se filtraron, después se concentraron a presión reducida para proporcionar el derivado del ácido borónico deseado. No se realizó ninguna purificación adicional y el producto se usó directamente en la etapa siguiente.

Procedimiento general C

25 Una mezcla de (3*R*)-3-(4-amino-3-yodo-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,0 equiv.), ácido borónico o éster de pinacol (1,5 equiv.) y carbonato potásico (2,0 equiv.) en 1,4-dioxano y agua (3:1, 0,1 M) se desgasificó burbujeando nitrógeno a través de la misma durante 25 min. Se añadió complejo de diclorometano y dicloruro de 1,1'-*bis*(difeniilfosfino)ferroceno-paladio (II) (0,05 equiv.) y la mezcla se desgasificó de nuevo burbujeando nitrógeno a través de la misma durante 30 min. Después, la mezcla se calentó a 120 °C durante 14 h. La mezcla de reacción se filtró sobre Celite®. La torta se aclaró con DCM. Se añadió agua al filtrado y se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con DCM (2 x). Los extractos orgánicos combinados se filtraron sobre un separador de fases y después se concentraron a presión reducida para dar un sólido oscuro. La purificación adicional por cromatografía en columna ultrarrápida (DCM/MeOH 100:0 a 90:10) dio el compuesto deseado.

Procedimiento general D

35 Una mezcla de (3*R*)-3-(4-amino-3-yodo-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,0 equiv.), ácido borónico o éster de pinacol (1,5 equiv.) y carbonato potásico (2,0 equiv.) en 1,4-dioxano y agua (3:1, 0,1 M) se desgasificó burbujeando nitrógeno a través de la misma durante 15 min. Se añadió complejo de diclorometano u dicloruro de 1,1'-*bis*(difeniilfosfino)ferroceno-paladio (II) (0,05 equiv.) y la mezcla se desgasificó de nuevo burbujeando nitrógeno a través de la misma durante 15 min. Después, la mezcla se calentó con irradiación con microondas a 120-140 °C durante 60-90 minutos. La mezcla de reacción se purificó por SCX y se usó tal cual o se purificó usando el procedimiento siguiente, a menos que se indique que se usó en bruto. La mezcla se filtró sobre Celite®. La torta se aclaró con DCM. Se añadió agua al filtrado y se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con DCM (2 x). Los extractos orgánicos combinados se filtraron sobre un separador de fases y después se concentraron a presión reducida para dar un sólido oscuro. La purificación adicional por cromatografía en columna ultrarrápida (DCM/MeOH 100:0 a 90:10) dio el compuesto deseado.

Procedimiento general E

45 A una solución de amina protegida con Boc (1,0 equiv.) en metanol seco (0,7 M) en atmósfera de nitrógeno se le añadió cloruro hidrógeno (20-30 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se concentró a presión reducida para dar el producto en bruto. La purificación adicional por SCX o por cromatografía en columna ultrarrápida (carga seca, DCM/amoniaco 7 N en MeOH 100:0 a 90:10) dio, después de un secado adicional, el compuesto deseado.

Procedimiento general F

50 A una suspensión de amina (1,0 equiv.) y ácido acrílico (1,0 equiv.) en THF anhidro (0,3 M) se añadieron sucesivamente *N,N*-diisopropiletilamina (3,0 equiv.) y anhídrido propilfosfónico (1,5 equiv.). La mezcla de reacción se

agitó durante una noche a temperatura ambiente, se diluyó con agua y DCM. Las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con DCM (x 2). Los extractos orgánicos combinados se filtraron sobre un separador de fases y se concentraron para dar una espuma. La purificación adicional por cromatografía en columna ultrarrápida dio el compuesto del título.

5 Procedimiento general G

A una solución de amina (1,0 equiv.) en DCM (0,14 M) se le añadió sucesivamente bromuro de cianógeno (4,0 equiv.) y trietilamina (4,0 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 20 min, se inactivó con una solución acuosa 1 M de NaOH y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se filtraron sobre un separador de fases, se concentraron al vacío. La purificación adicional por cromatografía ultrarrápida o HPLC preparativa proporcionó el producto del título.

10 Procedimiento general H

A una solución agitada de benzaldehído (1 equiv.) en EtOH (0,4 M) se le añadió clorhidrato de hidroxilamina (1,5 equiv.) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h y después se filtró. El filtrado se concentró a sequedad proporcionando la oxima deseada.

15 Procedimiento general I

A una solución en agitación de oxima (1 equiv.) y triisopropilborato (2 equiv.) en THF (0,4 M) a -78 °C se le añadió solución de n-butililitio (2,5 M, 3 equiv.) gota a gota en atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó durante 90 min. Se añadió agua y la mezcla se llevó a temperatura ambiente y se concentró al vacío antes de añadir HCl 1 M (ac.) para llevar la solución a pH 5. Se formó un precipitado de color blanco y se filtró para proporcionar el ácido borónico correspondiente.

20 Procedimiento general J

A una solución agitada de imina (1 equiv.) y ácido clorhídrico 12 M (2 equiv.) en atmósfera de nitrógeno se le añadió paladio (10 % en peso sobre carbono, 0,2 equiv.). La reacción se puso en atmósfera de hidrógeno y se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 60 min. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y el filtrado se concentró a sequedad. Se añadió acetona y el precipitado formado se filtró para proporcionar la amina correspondiente.

Ejemplo 1: *N*-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-fluoro-benzamida

2-fluoro-*N*-[[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]metil]benzamida

30 Siguiendo el procedimiento general A, el ácido 2-fluorobenzoico (182,6 mg, 1,30 mmol) y el clorhidrato del ácido [4-(aminometil)fenil]borónico (268,7 mg, 1,43 mmol) proporcionaron ácido [4-[[2-fluorobenzoil]amino]metil]fenil]borónico en bruto (236,8 mg, 0,87 mmol, 67 % de rendimiento).
UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,25 min, m/z 274,1 [M+H]⁺

35 (3*R*)-3-[4-amino-3-[4-[[2-fluorobenzoil]amino]metil]fenil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

40 Siguiendo el procedimiento general D, el ácido [4-[[2-fluorobenzoil]amino]metil]fenil]borónico (161,1 mg, 0,59 mmol) y (3*R*)-3-(4-amino-3-yodo-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (165,0 mg, 0,37 mmol) dio (3*R*)-3-[4-amino-3-[4-[[2-fluorobenzoil]amino]metil]fenil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (208,5 mg, 0,30 mmol, 82 % de rendimiento) en forma de una espuma de color pardo oscuro.
UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,63 min, m/z 546,5 [M+H]⁺

N-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-fluoro-benzamida

45 Siguiendo el procedimiento general E, el (3*R*)-3-[4-amino-3-[4-[[2-fluorobenzoil]amino]metil]fenil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (203,3 mg, 0,37 mmol) proporcionó *N*-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-fluoro-benzamida (118,1 mg, 0,25 mmol, 68 % de rendimiento) en forma de una espuma de color pardo.
UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,05 min, m/z 446,3 [M+H]⁺

N-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-fluoro-benzamida

50 Siguiendo el procedimiento general F, la *N*-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-fluoro-benzamida (104,0 mg, 0,22 mmol) y ácido acrílico (0,02 ml, 0,22 mmol) dieron *N*-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo-[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-fluoro-benzamida (40,0 mg, 0,07 mmol, 33 % de rendimiento) en forma de una espuma de color blanquecino.
UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,32 min, m/z 500,4 [M+H]⁺

UPLC-EM (ES⁺, acidez de larga duración): 2,98 min, m/z 500,4 [M+H]⁺

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm, 1:1 mezcla de conformeros) 8,96-8,93 (m, 1H, NH), 8,27 (s, 1H, ArH), 7,70-7,68 (m, 1H, ArH), 7,65 (d, *J* 7,6 Hz, 2H, ArH), 7,58-7,54 (m, 1H, ArH), 7,51 (d, *J* 7,6 Hz, 2H, ArH), 7,34-7,28 (m, 2H, ArH), 6,87 (dd, ³*J*_{trans} 16,4 Hz, ³*J*_{cis} 10,4, 0,5H), 6,72 (dd, ³*J*_{trans} 16,4 Hz, ³*J*_{cis} 10,4, 0,5H), 6,14 (d, ³*J*_{trans} 16,4 Hz, 0,5H), 6,07 (d, ³*J*_{trans} 16,4 Hz, 0,5H), 5,72 (d, ³*J*_{cis} 10,4 Hz, 0,5H) 5,69 (d, ³*J*_{cis} 10,4 Hz, 0,5H), 4,78-4,71 (m, 1H), 4,56 (d, *J* 6,0 Hz, 2H), 4,55-4,51 (m, 0,5H), 4,22-4,19 (m, 1H), 4,09-4,06 (m, 0,5H), 3,74-3,68 (m, 0,5H), 3,25-3,17 (m, 1H), 3,05-2,98 (m, 0,5H), 2,28-2,23 (m, 1H), 2,14-2,11 (m, 1H), 1,95-1,92 (m, 1H), 1,62-1,56 (m, 1H).

Ejemplo 2: *N*-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]benzamida

Ácido [4-(benzamidometil)fenil]borónico

- 10 Siguiendo el procedimiento general A, una mezcla de clorhidrato del ácido [4-(aminometil)fenil]borónico (262,4 mg, 1,40 mmol) y ácido benzoico (155,4 mg, 1,27 mmol) dio ácido [4-(benzamidometil)fenil]borónico en bruto (201,1 mg, 0,79 mmol, 62 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino.
UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,22 min, m/z 256,1 [M+H]⁺

(3*R*)-3-[4-amino-3-[4-(benzamidometil)fenil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

- 15 Siguiendo el procedimiento general D, el ácido [4-(benzamidometil)fenil]borónico (150,5 mg, 0,59 mmol) y (3*R*)-3-(4-amino-3-yodo-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (165,0 mg, 0,37 mmol) dieron (3*R*)-3-[4-amino-3-[4-(benzamidometil)fenil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (168,0 mg, 0,29 mmol, 77 % de rendimiento) en forma de una espuma de color pardo.
UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,60 min, m/z 528,4 [M+H]⁺

- 20 *N*-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-benzamida

Siguiendo el procedimiento general E, el (3*R*)-3-[4-amino-3-[4-(benzamidometil)fenil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (163,7 mg, 0,31 mmol) proporcionó *N*-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-benzamida (104,0 mg, 0,23 mmol, 75 % de rendimiento) en forma de una espuma de color amarillo/pardo.

- 25 UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,03 min, m/z 428,3 [M+H]⁺

N-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]benzamida

Siguiendo el procedimiento general F, la *N*-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]benzamida (104 mg, 0,23 mmol) y ácido acrílico (0,02 ml, 0,23 mmol) dieron *N*-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]benzamida (31,5 mg, 0,06 mmol, 26 % de rendimiento) en forma de una espuma de color blanquecino. UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,29 min, m/z 482,4 [M+H]⁺

- 30 UPLC-EM (ES⁺, acidez de larga duración): 2,91 min, m/z 482,4 [M+H]⁺

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm, 1:1 mezcla de conformeros) 9,12 (t, *J* 5,8 Hz, 1H, NH), 8,26 (s, 1H, ArH), 7,97-7,91 (m, 2H, ArH), 7,65 (d, *J* 7,6 Hz, 2H, ArH), 7,57-7,47 (m, 5H, ArH), 6,87 (dd, ³*J*_{trans} 16,4 Hz, ³*J*_{cis} 10,4, 0,5H) 6,71 (dd, ³*J*_{trans} 16,4 Hz, ³*J*_{cis} 10,4, 0,5H), 6,14 (d, ³*J*_{trans} 16,4 Hz, 0,5H), 6,05 (d, ³*J*_{trans} 16,4 Hz, 0,5H), 5,71 (d, ³*J*_{cis} 10,4 Hz, 0,5H) 5,59 (d, ³*J*_{cis} 10,4 Hz, 0,5H), 4,77-4,64 (m, 1H), 4,58 (d, *J* 6,0 Hz, 2H), 4,56-4,52 (m, 0,5H), 4,25-4,16 (m, 1H), 4,12-4,03 (m, 0,5H), 3,73-3,67 (m, 0,5H), 3,24-3,16 (m, 1H), 3,04-2,98 (m, 0,5H), 2,28-2,22 (m, 1H), 2,19-2,10 (m, 1H), 1,98-1,92 (m, 1H), 1,66-1,55 (m, 1H).

- 35

Ejemplo 3: *N*-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2,4-difluoro-benzamida

- 40 Ácido [4-[[[(2,4-difluorobenzoi)amino]metil]fenil]borónico

Siguiendo el procedimiento general A, el ácido 4-difluorobenzoico (254,2 mg, 1,61 mmol) y clorhidrato del ácido [4-(aminometil)fenil]borónico (331,5 mg, 1,77 mmol) dieron ácido [4-[[[(2,4-difluorobenzoi)amino]metil]fenil]borónico (287,0 mg, 0,64 mmol, 40 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino.
UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,30 min, m/z 291,8 [M+H]⁺

- 45 (3*R*)-3-[4-amino-3-[4-[[[(2,4-difluorobenzoi)amino]metil]fenil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

Siguiendo el procedimiento general D, el ácido [4-[[[(2,4-difluorobenzoi)amino]metil]fenil]borónico (262,0 mg, 0,54 mmol) y (3*R*)-3-(4-amino-3-yodo-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (150,0 mg, 0,34 mmol) dieron (3*R*)-3-[4-amino-3-[4-[[[(2,4-difluorobenzoi)amino]metil]fenil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (260,0 mg, 0,32 mmol, 96 % de rendimiento) en forma de una espuma de color pardo.

- 50 UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,66 min, m/z 564,4 [M+H]⁺

N-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2,4-difluoro-benzamida

Siguiendo el procedimiento general E, el (3*R*)-3-[4-amino-3-[4-[[[(2,4-difluorobenzoi)amino]metil]fenil]pirazolo[3,4-

d]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (260,0 mg, 0,37 mmol) proporcionó *N*-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2,4-difluoro-benzamida (123,3 mg, 0,25 mmol, 68 % de rendimiento) en forma de una espuma de color amarillo claro.

UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,08 min, *m/z* 464,2 [M+H]⁺

5 *N*-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2,4-difluoro-benzamida

Siguiendo el procedimiento general F, la *N*-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2,4-difluoro-benzamida (123,3 mg, 0,27 mmol) dio *N*-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2,4-difluoro-benzamida (33,0 mg, 0,06 mmol, 22 % de rendimiento) en forma de una espuma de color blanquecino. UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,35 min, *m/z* 518,3 [M+H]⁺

10 UPLC-EM (ES⁺, acidez de larga duración): 3,07 min, *m/z* 518,3 [M+H]⁺

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm, 1:1 mezcla de conformeros) 8,95 (t, *J* 6,0 Hz, 1H, NH), 8,28 (s, 1H, ArH), 7,81-7,73 (m, 1H, ArH), 7,66 (d, *J* 8,0 Hz, 2H, ArH), 7,51 (d, *J* 8,0 Hz, 2H, ArH), 7,43-7,36 (m, 1H, ArH), 7,24-7,18 (m, 1H, ArH), 6,87 (dd, ³*J*_{cis} 10,4, ³*J*_{trans} 16,4 Hz, 0,5H) 6,71 (dd, ³*J*_{cis} 10,4, ³*J*_{trans} 16,4 Hz, 0,5H), 6,15 (d, ³*J*_{trans} 16,4 Hz, 0,5H), 6,06 (d, ³*J*_{trans} 16,4 Hz, 0,5H), 5,72 (d, ³*J*_{cis} 10,4 Hz, 0,5H), 5,60 (d, ³*J*_{cis} 10,4 Hz, 0,5H), 4,79-4,65 (m, 1H), 4,56 (d, *J* 6,0 Hz, 2H), 4,56-4,49 (m, 0,5H), 4,25-4,16 (m, 1H), 4,13-4,04 (m, 0,5H), 3,77-3,66 (m, 0,5H), 3,28-3,15 (m, 1H), 3,08-2,97 (m, 0,5H), 2,32-2,21 (m, 1H), 2,18-2,09 (m, 1H), 1,99-1,89 (m, 1H), 1,67-1,52 (m, 1H).

15

Ejemplo 4: *N*-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-metoxibenzamida

Ácido [4-[[[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]borónico

20 Siguiendo el procedimiento general A, el ácido 2-metoxibenzoico (200 mg, 1,97 mmol) y clorhidrato del ácido [4-(aminometil)fenil]borónico (406,5 mg, 2,17 mmol) proporcionaron ácido [4-[[[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]borónico (361,0 mg, 0,94 mmol, 48 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro.

UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,29 min, *m/z* 285,9 [M+H]⁺

25 (3*R*)-3-[4-amino-3-[4-[[[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

Siguiendo el procedimiento general D, el ácido [4-[[[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]borónico (320,9 mg, 0,84 mmol) y (3*R*)-3-(4-amino-3-yodo-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (250 mg, 0,56 mmol) dieron (3*R*)-3-[4-amino-3-[4-[[[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (168,0 mg, 0,24 mmol, 43 % de rendimiento) en forma de una espuma de color pardo.

30 UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,64 min, *m/z* 558,5 [M+H]⁺

N-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-metoxi-benzamida

35 Siguiendo el procedimiento general E, el (3*R*)-3-[4-amino-3-[4-[[[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (430,0 mg, 0,77 mmol) proporcionó *N*-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-metoxi-benzamida (187,0 mg, 0,36 mmol, 48 % de rendimiento) en forma de una espuma de color pardo.

UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,08 min, *m/z* 458,3 [M+H]⁺

N-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-metoxi-benzamida

40 Siguiendo el procedimiento general F, la *N*-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-metoxi-benzamida (187,0 mg, 0,41 mmol) y ácido acrílico (0,03 ml, 0,41 mmol) dieron *N*-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-metoxi-benzamida (90,0 mg, 0,16 mmol, 39 % de rendimiento) en forma de una espuma de color blanquecino.

UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,34 min, *m/z* 512,4 [M+H]⁺

UPLC-EM (ES⁺, acidez de larga duración): 3,06 min, *m/z* 512,4 [M+H]⁺

45 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm, 1:1 mezcla de conformeros) 8,78 (t, *J* 6,0 Hz, 1H, NH), 8,28 (s, 1H, ArH), 7,78 (dd, *J* 7,6, 1,8 Hz, 1H, ArH), 7,65 (d, *J* 8,0 Hz, 2H, ArH), 7,52 (d, *J* 8,0 Hz, 2H, ArH), 7,49-7,51 (m, 1H, ArH), 7,19-7,15 (m, 1H, ArH), 7,08-7,03 (m, 1H, ArH), 6,87 (dd, ³*J*_{cis} 10,4, ³*J*_{trans} 16,4 Hz, 0,5H), 6,73 (dd, ³*J*_{cis} 10,4, ³*J*_{trans} 16,4 Hz, 0,5H), 6,14 (d, ³*J*_{trans} 16,4 Hz, 0,5H), 6,07 (d, ³*J*_{trans} 16,4 Hz, 0,5H), 5,72 (d, ³*J*_{cis} 10,4 Hz, 0,5H), 5,60 (d, ³*J*_{cis} 10,4 Hz, 0,5H), 4,78-4,66 (m, 1H), 4,60 (d, *J* 6,4 Hz, 2H), 4,58-4,51 (m, 0,5H), 4,26-4,16 (m, 1H), 4,12-4,05 (m, 0,5H), 3,92 (s, 3H, CH₃), 3,75-3,66 (m, 0,5H), 3,25-3,15 (m, 1H), 3,07-2,96 (m, 0,5H), 2,33-2,22 (m, 1H), 2,17-2,08 (m, 1H), 1,98-1,89 (m, 1H), 1,67-1,52 (m, 1H).

50

Ejemplo 5: *N*-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-fluoro-5-(trifluorometil)benzamida

Ácido [4-[[[2-fluoro-5-(trifluorometil)benzoil]amino]metil]fenil]borónico

Seguendo el procedimiento general A, el ácido 2-fluoro-5-(trifluorometil)benzoico (302,7 mg, 1,45 mmol) y clorhidrato del ácido [4-(aminometil)fenil]borónico (406,5 mg, 2,17 mmol) proporcionaron ácido [4-[[[2-fluoro-5-(trifluorometil)benzoil]amino]metil]fenil]borónico (427,0 mg, 1,06 mmol, 73 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo.

5 UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,48 min, m/z 341,8 [M+H]⁺

(3R)-3-[4-amino-3-[4-[[[2-fluoro-5-(trifluorometil)benzoil]amino]metil]fenil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

Seguendo el procedimiento general D, el ácido [4-[[[2-fluoro-5-(trifluorometil)benzoil]amino]metil]fenil]borónico (316,7 mg, 0,74 mmol) y (3R)-3-(4-amino-3-yodo-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (220,0 mg, 0,50 mmol) dieron (3R)-3-[4-amino-3-[4-[[[2-fluoro-5-(trifluorometil)benzoil]amino]metil]fenil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (304,1 mg, 0,42 mmol, 85 % de rendimiento) en forma de una espuma de color pardo/amarillo.

10 UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,78 min, m/z 614,4 [M+H]⁺

N-[[4-[4-amino-1-[(3R)-3-piperidil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-fluoro-5-(trifluorometil)benzamida

Seguendo el procedimiento general E, el (3R)-3-[4-amino-3-[4-[[[2-fluoro-5-(trifluorometil)benzoil]amino]metil]fenil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (304,1 mg, 0,50 mmol) proporcionó N-[[4-[4-amino-1-[(3R)-3-piperidil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-fluoro-5-(trifluorometil)benzamida (140,0 mg, 0,26 mmol, 52 % de rendimiento) en forma de una espuma de color blanquecino.

15 UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,20 min, m/z 514,3 [M+H]⁺

N-[[4-[4-amino-1-[(3R)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-fluoro-5-(trifluorometil)benzamida

Seguendo el procedimiento general F, la N-[[4-[4-amino-1-[(3R)-3-piperidil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-fluoro-5-(trifluorometil)benzamida (140 mg, 0,27 mmol) dio N-[[4-[4-amino-1-[(3R)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-fluoro-5-(trifluorometil)benzamida (50,0 mg, 0,08 mmol, 29 % de rendimiento) en forma de una espuma de color blanquecino.

25 UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,49 min, m/z 568,3 [M+H]⁺
UPLC-EM (ES⁺, acidez de larga duración): 3,42 min, m/z 568,3 [M+H]⁺

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm, 1:1 mezcla de confórmeros) 9,18 (t, *J* 6,2 Hz, 1H, NH), 8,27 (s, 1H, ArH), 8,04-8,00 (m, 1H, ArH), 8,00-7,94 (m, 1H, ArH), 7,67 (d, *J* 8,5 Hz, 2H, ArH), 7,63-7,56 (m, 1H, ArH), 7,53 (d, *J* 8,5 Hz, 2H, ArH), 6,87 (dd, ³*J*_{cis} 10,4, ³*J*_{trans} 16,4 Hz, 0,5H) 6,72 (dd, ³*J*_{cis} 10,4, ³*J*_{trans} 16,4 Hz, 0,5H), 6,13 (d, ³*J*_{trans} 16,4 Hz, 0,5H), 6,07 (d, ³*J*_{trans} 16,4 Hz, 0,5H), 5,71 (d, ³*J*_{cis} 10,4 Hz, 0,5H), 5,59 (d, ³*J*_{cis} 10,4 Hz, 0,5H), 4,77-4,65 (m, 1H), 4,59 (d, *J* 6,0 Hz, 2H), 4,57-4,51 (m, 0,5H), 4,26-4,16 (m, 1H), 4,12-4,04 (m, 0,5H), 3,76-3,67 (m, 0,5H), 3,27-3,18 (m, 1H), 3,08-2,97 (m, 0,5H), 2,33-2,22 (m, 1H), 2,17-2,08 (m, 1H), 1,98-1,89 (m, 1H), 1,67-1,53 (m, 1H).

30

Ejemplo 6: N-[[4-[4-amino-1-[(3R)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]fenil]metil]-4-fluoro-benzamida

35

Ácido [4-[[[4-fluorobenzoil]amino]metil]fenil]borónico

Seguendo el procedimiento general A, el ácido 4-fluorobenzoico (300,0 mg, 2,14 mmol) y clorhidrato del ácido [4-(aminometil)fenil]borónico (441,5 mg, 2,36 mmol) proporcionó ácido [4-[[[4-fluorobenzoil]amino]metil]fenil]borónico (437,0 mg, 1,36 mmol, 63 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo.

40 UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,27 min, m/z 273,8 [M+H]⁺

(3R)-3-[4-amino-3-[4-[[[4-fluorobenzoil]amino]metil]fenil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

Seguendo el procedimiento general D, el ácido [4-[[[4-fluorobenzoil]amino]metil]fenil]borónico (282,7 mg, 0,83 mmol) y (3R)-3-(4-amino-3-yodo-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (230,0 mg, 0,52 mmol) dieron (3R)-3-[4-amino-3-[4-[[[4-fluorobenzoil]amino]metil]fenil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (273,6 mg, 0,42 mmol, 82 % de rendimiento) en forma de una espuma de color pardo.

45 UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,62 min, m/z 546,4 [M+H]⁺

N-[[4-[4-amino-1-[(3R)-3-piperidil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]fenil]metil]-4-fluoro-benzamida

Seguendo el procedimiento general E, el (3R)-3-[4-amino-3-[4-[[[4-fluorobenzoil]amino]metil]fenil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (273,6 mg, 0,50 mmol) proporcionó N-[[4-[4-amino-1-[(3R)-3-piperidil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]fenil]metil]-4-fluoro-benzamida (98,0 mg, 0,21 mmol, 42 % de rendimiento) en forma de una espuma de color blanquecino.

50 UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,07 min, m/z 446,3 [M+H]⁺

N-[[4-[4-amino-1-[(3R)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]fenil]metil]-4-fluoro-benzamida

Siguiendo el procedimiento general F, la *N*-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-4-fluoro-benzamida (98,0 mg, 0,22 mmol) dio *N*-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-4-fluoro-benzamida (25,0 mg, 0,05 mmol, 22 % de rendimiento) en forma de una espuma de color blanquecino.

5 UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,33 min, m/z 500,4 [M+H]⁺

UPLC-EM (ES⁺, acidez de larga duración): 3,01 min, m/z 500,4 [M+H]⁺

10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm, 1:1 mezcla de conformeros): 9,14 (t, *J* 6,0 Hz, 1H, NH), 8,26 (s, 1H, ArH), 8,03-7,96 (m, 2H, ArH), 7,64 (d, *J* 8,0 Hz, 2H, ArH), 7,50 (d, *J* 8,0 Hz, 2H, ArH), 7,36-7,29 (m, 2H, ArH), 6,92-6,81 (dd, ³*J*_{cis} 10,4, ³*J*_{trans} 16,4 Hz, 0,5H), 6,77-6,66 (dd, ³*J*_{cis} 10,4, ³*J*_{trans} 16,4 Hz, 0,5H), 6,15-6,11 (d, ³*J*_{trans} 16,4 Hz, 0,5H), 6,09-6,04 (d, ³*J*_{trans} 16,4 Hz, 0,5H), 6,18-6,01 (d, ³*J*_{cis} 10,4 Hz, 0,5H), 5,75-5,67 (d, ³*J*_{cis} 10,4 Hz, 0,5H), 4,78-4,64 (m, 1H), 4,57 (d, *J* 6,0 Hz, 2H, CH₂), 4,57-4,50 (m, 0,5H), 4,24-4,14 (m, 1H), 4,12-4,03 (m, 0,5H), 3,75-3,65 (m, 0,5H), 3,26-3,14 (m, 1H), 3,07-2,96 (m, 0,5H), 2,32-2,20 (m, 1H), 2,16-2,10 (m, 1H), 1,97-1,89 (m, 1H), 1,66-1,51 (m, 1H).

Ejemplo 7: *N*-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2,5-difluoro-benzamida

15 Ácido [4-[(2,5-difluorobenzoil)aminometil]fenil]borónico

Siguiendo el procedimiento general B, una mezcla de cloruro de 2,5-difluorobenzoil (0,22 ml, 1,76 mmol) y clorhidrato del ácido [4-(aminometil)fenil]borónico (300,0 mg, 1,60 mmol) se calentó a reflujo a 70 °C durante una noche con agitación. Un tratamiento adicional proporcionó ácido [4-[(2,5-difluorobenzoil)amino]metil]fenil]borónico (343,6 mg, 0,82 mmol, 52 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro.

20 UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,30 min, m/z 291,8 [M+H]⁺

(3*R*)-3-[4-amino-3-[4-[(2,5-difluorobenzoil)amino]metil]fenil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

25 Siguiendo el procedimiento general D, el ácido [4-[(2,5-difluorobenzoil)amino]metil]fenil]borónico (350,0 mg, 0,84 mmol) y (3*R*)-3-(4-amino-3-yodo-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (210 mg, 0,47 mmol) dieron (3*R*)-3-[4-amino-3-[4-[(2,5-difluorobenzoil)amino]metil]fenil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (305,0 mg, 0,38 mmol, 80 % de rendimiento) en forma de una espuma de color pardo/amarillo. UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,66 min, m/z 564,4 [M+H]⁺

N-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2,5-difluoro benzamida

30 Siguiendo el procedimiento general E, el (3*R*)-3-[4-amino-3-[4-[(2,5-difluorobenzoil)amino]metil]fenil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (305,0 mg, 0,54 mmol) proporcionó *N*-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2,5-difluoro-benzamida (161,0 mg, 0,31 mmol, 58 % de rendimiento) en forma de una espuma de color blanquecino.

UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,08 min, m/z 464,3 [M+H]⁺

N-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2,5-difluoro-benzamida

35 Siguiendo el procedimiento general F, la *N*-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2,5-difluoro-benzamida (161,0 mg, 0,35 mmol) dio *N*-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2,5-difluoro-benzamida (75,0 mg, 0,13 mmol, 38 % de rendimiento) en forma de una espuma de color blanquecino.

UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,36 min, m/z 518,4 [M+H]⁺

40 UPLC-EM (ES⁺, acidez de larga duración): 3,07 min, m/z 518,3 [M+H]⁺

45 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm, 1:1 mezcla de conformeros): 9,05 (t, *J* 5,7 Hz, 1H, NH), 8,27 (s, 1H, ArH), 7,66 (d, *J* 7,9 Hz, 2H, ArH), 7,52 (d, *J* 7,9 Hz, 2H, ArH), 7,51-7,47 (m, 1H, ArH), 7,43-7,38 (m, 2H, ArH), 6,87 (dd, ³*J*_{cis} 10,4, ³*J*_{trans} 16,4 Hz, 0,5H), 6,72 (dd, ³*J*_{cis} 10,4, ³*J*_{trans} 16,4 Hz, 0,5H), 6,14 (d, ³*J*_{trans} 16,4 Hz, 0,5H), 6,07 (d, ³*J*_{trans} 16,4 Hz, 0,5H), 5,72 (d, ³*J*_{cis} 10,4 Hz, 0,5H), 5,59 (d, ³*J*_{cis} 10,4 Hz, 0,5H), 4,78-4,65 (m, 1H), 4,56 (d, *J* 5,7 Hz, 2H, CH₂), 4,55-4,52 (m, 0,5H), 4,25-4,16 (m, 1H), 4,12-4,04 (m, 0,5H), 3,76-3,66 (m, 0,5H), 3,27-3,15 (m, 1H), 3,08-2,96 (m, 0,5H), 2,33-2,21 (m, 1H), 2,18-2,09 (m, 1H), 1,98-1,89 (m, 1H), 1,68-1,52 (m, 1H).

Ejemplo 8: *N*-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-4-*tert*-butilbenzamida

Ácido [4-[(4-*tert*-butilbenzoil)amino]metil]fenil]borónico

50 Siguiendo el procedimiento general B, el cloruro de 4-*tert*-butilbenzoil (0,22 ml, 1,76 mmol) y clorhidrato del ácido [4-(aminometil)fenil]borónico (300 mg, 1,6 mmol) proporcionaron ácido [4-[(4-*tert*-butilbenzoil)amino]metil]fenil]borónico (352,2 mg, 0,79 mmol, 50 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo/blanco.

UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,59 min, m/z 311,9 [M+H]⁺

55 (3*R*)-3-[4-amino-3-[4-[(4-*tert*-butilbenzoil)amino]metil]fenil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

Siguiendo el procedimiento general D, el ácido [4-[[4-*terc*-butilbenzoil)amino]metil]fenil]borónico (367,3 mg, 0,83 mmol) y (3*R*)-3-[4-amino-3-yodo-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (210,0 mg, 0,47 mmol) dieron (3*R*)-3-[4-amino-3-[4-[[4-*terc*-butilbenzoil)amino]metil]fenil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (320,0 mg, 0,38 mmol, 81 % de rendimiento) en forma de una espuma de color pardo.

5 UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,87 min, m/z 584,5 [M+H]⁺

N-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-4-*terc*-butil-benzamida

Siguiendo el procedimiento general E, el (3*R*)-3-[4-amino-3-[4-[[4-*terc*-butilbenzoil)amino]metil]fenil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (320,0 mg, 0,55 mmol) proporcionó *N*-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-4-*terc*-butil-benzamida (195,0 mg, 0,38 mmol, 70 % de rendimiento) en forma de una espuma de color parduzco.

10 UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,29 min, m/z 484,5 [M+H]⁺

N-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-4-*terc*-butil-benzamida

Siguiendo el procedimiento general F, la *N*-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-4-*terc*-butil-benzamida (195,0 mg, 0,40 mmol) dio *N*-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-4-*terc*-butil-benzamida (49,0 mg, 0,08 mmol, 20 % de rendimiento) en forma de una espuma de color blanquecino.

15 UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,58 min, m/z 538,4 [M+H]⁺

UPLC-EM (ES⁺, acidez de larga duración): 3,66 min, m/z 538,5 [M+H]⁺

20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm, 1:1 mezcla de confórmeros) 9,04 (t, *J* 6,0 Hz, 1H, NH), 8,27 (s, 1H, ArH), 7,87 (d, *J* 7,8 Hz, 2H, ArH), 7,64 (d, *J* 7,8 Hz, 2H, ArH), 7,53-7,46 (m, 4H, ArH), 6,87 (dd, ³*J*_{cis} 10,4, ³*J*_{trans} 16,4 Hz, 0,5H), 6,72 (dd, ³*J*_{cis} 10,4, ³*J*_{trans} 16,4 Hz, 0,5H), 6,13 (d, ³*J*_{trans} 16,4 Hz, 0,5H), 6,07 (d, ³*J*_{trans} 16,4 Hz, 0,5H), 5,71 (d, ³*J*_{cis} 10,4 Hz, 0,5H), 5,59 (d, ³*J*_{cis} 10,4 Hz, 0,5H), 4,77-4,64 (m, 1H), 4,57 (d, *J* 6,0 Hz, 2H, CH₂), 4,56-4,51 (m, 0,5H), 4,26-4,16 (m, 1H), 4,12-4,03 (m, 0,5H), 3,75-3,66 (m, 0,5H), 3,27-3,14 (m, 1H), 3,06-2,96 (m, 0,5H), 2,33-2,20 (m, 1H), 2,17-2,08 (m, 1H), 1,98-1,88 (m, 1H), 1,66-1,51 (m, 1H), 1,31 (s, 9H).

25 **Ejemplo 9: *N*-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2,6-difluoro-benzamida**

Ácido [4-[[2,6-difluorobenzoil)amino]metil]fenil]borónico

Siguiendo el procedimiento general B, el cloruro de 2,6-difluorobenzoilo (0,22 ml, 1,76 mmol) y clorhidrato del ácido [4-(aminometil)fenil]borónico (300,0 mg, 1,60 mmol) proporcionaron ácido [4-[[2,6-difluorobenzoil)amino]metil]fenil]borónico (338,3 mg, 0,81 mmol, 51 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

30 UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,21 min, m/z 291,8 [M+H]⁺

(3*R*)-3-[4-amino-3-[4-[[2,6-difluorobenzoil)amino]metil]fenil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

35 Siguiendo el procedimiento general D, el ácido [4-[[2,6-difluorobenzoil)amino]metil]fenil]borónico (338,3 mg, 0,82 mmol) y (3*R*)-3-[4-amino-3-yodo-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (205,0 mg, 0,46 mmol) dieron (3*R*)-3-[4-amino-3-[4-[[2,6-difluorobenzoil)amino]metil]fenil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (300,0 mg, 0,43 mmol, 92 % de rendimiento) en forma de una espuma de color amarillo.

UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,60 min, m/z 564,4 [M+H]⁺

40 *N*-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2,6-difluoro-benzamida

Siguiendo el procedimiento general E, el (3*R*)-3-[4-amino-3-[4-[[2,6-difluorobenzoil)amino]metil]fenil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (300,0 mg, 0,53 mmol) proporcionó *N*-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2,6-difluoro-benzamida (145,0 mg, 0,28 mmol, 53 % de rendimiento) en forma de una espuma de color blanquecino.

45 UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,01 min, m/z 464,3 [M+H]⁺

N-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2,6-difluoro-benzamida

Siguiendo el procedimiento general F, la *N*-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2,6-difluoro-benzamida (145,0 mg, 0,31 mmol) dio *N*-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2,6-difluoro-benzamida (22,0 mg, 0,04 mmol, 12 % de rendimiento) en forma de una espuma de color blanquecino.

50 UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,29 min, m/z 518,3 [M+H]⁺

UPLC-EM (ES⁺, acidez de larga duración): 2,91 min, m/z 518,4 [M+H]⁺

55 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm, 1:1 mezcla de confórmeros) 9,34 (t, *J* 6,0 Hz, 1H, NH), 8,27 (s, 1H, ArH), 7,68 (d, *J* 8,0 Hz, 2H, ArH), 7,60-7,52 (m, 1H, ArH), 7,51 (d, *J* 8,0 Hz, 2H, ArH), 7,24-7,17 (m, 2H, ArH), 6,88 (dd, ³*J*_{cis} 10,4, ³*J*_{trans} 16,4 Hz, 0,5H), 6,73 (dd, ³*J*_{cis} 10,4, ³*J*_{trans} 16,4 Hz, 0,5H), 6,14 (d, ³*J*_{trans} 16,4 Hz, 0,5H), 6,07 (d, ³*J*_{trans} 16,4 Hz,

0,5H), 5,72 (d, $^3J_{cis}$ 10,4 Hz, 0,5H), 5,60 (d, $^3J_{cis}$ 10,4 Hz, 0,5H), 4,78-4,65 (m, 1H), 4,58 (d, J 6,0 Hz, 2H, CH₂), 4,56-4,51 (m, 0,5H), 4,26-4,17 (m, 1H), 4,12-4,04 (m, 0,5H), 3,77-3,68 (m, 0,5H), 3,28-3,16 (m, 1H), 3,08-2,97 (m, 0,5H), 2,32-2,22 (m, 1H), 2,18-2,09 (m, 1H), 1,98-1,89 (m, 1H), 1,68-1,52 (m, 1H).

5 **Ejemplo 10: *N*-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-4-fluoro-2-metoxi-benzamida**

Ácido [4-[[[(4-fluoro-2-metoxi-benzoil)amino]metil]fenil]borónico

10 Siguiendo el procedimiento general A, el clorhidrato del ácido [4-(aminometil)fenil]borónico (363,5 mg, 1,94 mmol) y ácido 4-fluoro-2-metoxibenzoico (300,0 mg, 1,76 mmol) dieron ácido [4-[[[(4-fluoro-2-metoxi-benzoil)amino]metil]fenil]borónico (361,0 mg, 0,89 mmol, 51 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo. UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,35 min, m/z 303,9 [M+H]⁺

(3*R*)-3-[4-amino-3-[4-[[[(4-fluoro-2-metoxi-benzoil)amino]metil]fenil]-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

15 Siguiendo el procedimiento general D, el ácido [4-[[[(4-fluoro-2-metoxi-benzoil)amino]metil]-fenil]borónico (223,8 mg, 0,74 mmol) y (3*R*)-3-(4-amino-3-yodo-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (205,0 mg, 0,46 mmol) dieron (3*R*)-3-[4-amino-3-[4-[[[(4-fluoro-2-metoxi-benzoil)amino]metil]fenil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (360,0 mg, 0,44 mmol, 95 % de rendimiento) en forma de una espuma de color pardo. UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,69 min, m/z 576,4 [M+H]⁺

N-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-4-fluoro-2-metoxi-benzamida

20 Siguiendo el procedimiento general E, el (3*R*)-3-[4-amino-3-[4-[[[(4-fluoro-2-metoxi-benzoil)amino]metil]fenil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (360,0 mg, 0,44 mmol) proporcionó *N*-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-4-fluoro-2-metoxi-benzamida (165,0 mg, 0,31 mmol, 71 % de rendimiento) en forma de una espuma de color blanquecino. UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,13 min, m/z 476,2 [M+H]⁺

25 *N*-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-4-fluoro-2-metoxi-benzamida

30 Siguiendo el procedimiento general F, la *N*-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-4-fluoro-2-metoxi-benzamida (165,0 mg, 0,35 mmol) dio *N*-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-4-fluoro-2-metoxi-benzamida (26,4 mg, 0,05 mmol, 14 % de rendimiento) en forma de una espuma de color blanquecino.

35 UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,39 min, m/z 530,4 [M+H]⁺
UPLC-EM (ES⁺, acidez de larga duración): 3,17 min, m/z 530,4 [M+H]⁺
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm, 1:1 mezcla de confómeros) 8,73 (t, J 6,0 Hz, 1H, NH), 8,27 (s, 1H, ArH), 7,87-7,81 (m, 1H, ArH), 7,65 (d, J 8,0 Hz, 2H, ArH), 7,50 (d, J 8,0 Hz, 2H, ArH), 7,11-7,06 (m, 1H, ArH), 6,91-6,86 (m, 1H, ArH), 6,88-6,82 (m, 0,5H), 6,72 (dd, $^3J_{cis}$ 10,4, $^3J_{trans}$ 16,4 Hz, 0,5H), 6,13 (d, $^3J_{trans}$ 16,4 Hz, 0,5H), 6,07 (d, $^3J_{trans}$ 16,4 Hz, 0,5H), 5,71 (d, $^3J_{cis}$ 10,4 Hz, 0,5H), 5,59 (d, $^3J_{cis}$ 10,4 Hz, 0,5H), 4,77-4,65 (m, 1H), 4,58 (d, J 6,0 Hz, 2H), 4,57-4,51 (m, 0,5H), 4,26-4,16 (m, 1H), 4,13-4,04 (m, 0,5H), 3,94 (s, 3H, CH₃), 3,76-3,66 (m, 0,5H), 3,26-3,15 (m, 1H), 3,06-2,97 (m, 0,5H), 2,32-2,21 (m, 1H), 2,16-2,09 (m, 1H), 1,95-1,92 (m, 1H), 1,62-1,56 (m, 1H).

Ejemplo 11: *N*-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-5-fluoro-2-metoxi-benzamida

40 Ácido [4-[[[(5-fluoro-2-metoxi-benzoil)amino]metil]fenil]borónico

45 Siguiendo el procedimiento general A, el clorhidrato del ácido 4-(aminometil)fenil]borónico (424,1 mg, 2,26 mmol) y ácido 5-fluoro-2-metoxibenzoico (350,0 mg, 2,06 mmol) dio ácido [4-[[[(5-fluoro-2-metoxi-benzoil)amino]metil]fenil]borónico (361,0 mg, 0,89 mmol, 43 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo. UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,35 min, [M+H]⁺ 303,8

(3*R*)-3-[4-amino-3-[4-[[[(5-fluoro-2-metoxi-benzoil)amino]metil]fenil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

50 Siguiendo el procedimiento general D-2, el ácido [4-[[[(5-fluoro-2-metoxi-benzoil)amino]metil]-fenil]borónico (350,9 mg, 0,81 mmol) y (3*R*)-3-(4-amino-3-yodo-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (225,0 mg, 0,51 mmol) dio (3*R*)-3-[4-amino-3-[4-[[[(5-fluoro-2-metoxi-benzoil)amino]metil]fenil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (360,0 mg, 0,44 mmol, 86 % de rendimiento) en forma de una espuma de color pardo. UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,70 min, m/z 576,5 [M+H]⁺

N-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-5-fluoro-2-metoxi-benzamida

5 Siguiendo el procedimiento general E, el (3*R*)-3-[4-amino-3-[4-[[5-fluoro-2-metoxibenzoil]amino]metil]fenil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (383,0 mg, 0,47 mmol) proporcionó *N*-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-5-fluoro-2-metoxi-benzamida (195,0 mg, 0,39 mmol, 84 % de rendimiento) en forma de una espuma de color pardo.

UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,12 min, m/z 476,3 [M+H]⁺

N-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-5-fluoro-2-metoxi-benzamida

10 Siguiendo el procedimiento general F, la *N*-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-5-fluoro-2-metoxi-benzamida (195,0 mg, 0,41 mmol) dio *N*-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-5-fluoro-2-metoxi-benzamida (89,0 mg, 0,16 mmol, 39 % de rendimiento) en forma de una espuma de color blanquecino.

UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,40 min, m/z 530,4 [M+H]⁺

UPLC-EM (ES⁺, acidez de larga duración): 3,17 min, m/z 530,4 [M+H]⁺

15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm, 1:1 mezcla de conformeros) 8,87 (t, *J* 6,0 Hz, 1H, NH), 8,27 (s, 1H, ArH), 7,65 (d, *J* 7,7 Hz, 2H, ArH), 7,56-7,48 (m, 3H, ArH), 7,38-7,31 (m, 1H, ArH), 7,23-7,17 (m, 1H, ArH), 6,87 (dd, ³*J*_{cis} 10,4, ³*J*_{trans} 16,4 Hz, 0,5H), 6,73 (dd, ³*J*_{cis} 10,4, ³*J*_{trans} 16,4 Hz, 0,5H), 6,14 (d, ³*J*_{trans} 16,4 Hz, 0,5H), 6,07 (d, ³*J*_{trans} 16,4 Hz, 0,5H), 5,71 (d, ³*J*_{cis} 10,4 Hz, 0,5H), 5,59 (d, ³*J*_{cis} 10,4 Hz, 0,5H), 4,77-4,65 (m, 1H), 4,59 (d, *J* 6,0 Hz, 2H, CH₂), 4,58-4,52 (m, 0,5H), 4,26-4,17 (m, 1H), 4,11-4,04 (m, 0,5H), 3,91 (s, 3H, CH₃), 3,75-3,67 (m, 0,5H), 3,26-3,15 (m, 1H), 3,07-2,97 (m, 0,5H), 2,34-2,21 (m, 1H), 2,17-2,08 (m, 1H), 1,98-1,88 (m, 1H), 1,66-1,52 (m, 1H).

20 **Ejemplo 12: *N*-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-3,5-dimetoxi-benzamida**

Ácido [4-[[3,5-dimetoxibenzoil]amino]metil]fenil]borónico

25 A una solución de ácido [4-(aminometil)fenil]borónico (200,0 mg, 1,32 mmol), ácido 3,5-dimetoxibenzoico (241,3 mg, 1,32 mmol) y hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfonio (644,5 mg, 1,46 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,35 ml, 1,99 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 72 h y después se extrajo en acetato de etilo (10 ml). La capa orgánica se lavó con agua dos veces y salmuera, se secó sobre un separador de fases y se concentró al vacío para proporcionar ácido [4-[[3,5-dimetoxibenzoil]amino]metil]fenil]borónico (410,0 mg, 0,65 mmol, 49 % de rendimiento) en forma de un sólido de color rosa claro.

UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,32 min, m/z 315,8 [M+H]⁺

30 (3*R*)-3-[4-amino-3-[4-[[3,5-dimetoxibenzoil]amino]metil]fenil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

35 Siguiendo el procedimiento general D, el ácido [4-[[3,5-dimetoxibenzoil]amino]metil]fenil]borónico (200,0 mg, 0,63 mmol) y (3*R*)-3-(4-amino-3-yodo-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (422,9 mg, 0,95 mmol) dieron (3*R*)-3-[4-amino-3-[4-[[3,5-dimetoxibenzoil]amino]metil]fenil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (200,0 mg, 0,34 mmol, 54 % de rendimiento) en forma de una espuma de color pardo.

UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,67 min, m/z 588,5 [M+H]⁺

N-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-3,5-dimetoxi-benzamida

40 Siguiendo el procedimiento general E, la *N*-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-1-(3,3-dimetilbutanoil)-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-3,5-dimetoxi-benzamida (200,0 mg, 0,34 mmol) dio *N*-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-3,5-dimetoxi-benzamida (120,0 mg, 0,25 mmol, 72 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,15 min, m/z 488,3 [M+H]⁺

N-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-3,5-dimetoxi-benzamida

45 Siguiendo el procedimiento general F, la *N*-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-3,5-dimetoxi-benzamida (100,0 mg, 0,21 mmol) dio *N*-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-3,5-dimetoxi-benzamida (5,0 mg, 0,01 mmol, 5 % de rendimiento)

UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,38 min, m/z 542,2 [M+H]⁺

UPLC-EM (ES⁺, acidez de larga duración): 3,10 min, m/z 542,4 [M+H]⁺

50 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm, 1:1 mezcla de conformeros) 9,09 (t, ³*J* 6,0 Hz, 1H, NH), 8,26 (s, 1H, ArH), 7,64 (d, ³*J* 8,0 Hz, 2H, ArH), 7,49 (d, ³*J* 8,0 Hz, 2H, ArH), 7,09 (d, ⁴*J* 2,3 Hz, 2H, ArH), 6,86 (dd, ³*J*_{trans} 16,1, ³*J*_{cis} 10,7 Hz, 0,5H), 6,71 (dd, ³*J*_{trans} 16,1, ³*J*_{cis} 10,7 Hz, 0,5H), 6,66 (t, *J* 2,3 Hz, 1H, ArH), 6,13 (d, ³*J*_{trans} 16,7 Hz, 0,5H), 6,06 (d, ³*J*_{trans} 16,7 Hz, 0,5H), 5,71 (d, ³*J*_{cis} 10,3 Hz, 0,5H), 5,58 (d, ³*J*_{cis} 10,3 Hz, 0,5H), 4,77-4,64 (m, 1H, CH), 4,55 (d, ³*J* 6,0 Hz, 2H, CH₂), 4,55-4,50 (m, 0,5H), 4,24-4,15 (m, 1H), 4,11-4,03 (m, 0,5H), 3,79 (s, 6H, CH₃), 3,74-3,65 (m, 0,5H), 3,25-3,14 (m, 1H), 3,06-2,95 (m, 0,5H), 2,31-2,20 (m, 1H), 2,16-2,07 (m, 1H), 1,98-1,88 (m, 1H), 1,65-1,52 (m, 1H).

55 **Ejemplo 13: *N*-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-1-ciano-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-metoxi-benzamida**

Siguiendo el procedimiento general G, la *N*-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-metoxi-benzamida (63,8 mg, 0,14 mmol) proporcionó, después de purificación adicional por cromatografía en columna ultrarrápida, *N*-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-1-ciano-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-metoxi-benzamida

5 UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,38 min, m/z 483,1 [M+H]⁺

UPLC-EM (ES⁺, acidez de larga duración): 3,10 min, m/z 483,3 [M+H]⁺

10 RMN ¹H: (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,79 (t, *J* 6,1 Hz, 1H, NH), 8,29 (s, 1H, ArH), 7,79 (dd, *J* 7,7, *J* 1,8 Hz, 1H, ArH), 7,67 (d, *J* 8,3 Hz, 2H, ArH), 7,53 (d, *J* 8,3 Hz, 2H, ArH), 7,54-7,48 (m, 1H, ArH), 7,18 (d, *J* 8,5 Hz, 1H, ArH), 7,07 (td, *J* 7,5, *J* 1,0 Hz, 1H, ArH), 4,93-4,84 (m, 1H), 4,61 (d, *J* 6,1 Hz, 2H, CH₂), 3,93 (s, 3H, OCH₃), 3,65 (dd, *J* 12,5, *J* 4,2 Hz, 1H), 3,53 (dd, *J* 12,5, *J* 10,4 Hz, 1H), 3,45-3,38 (m, 1H), 3,22-3,14 (m, 1H), 2,25-2,06 (m, 2H), 1,97-1,78 (m, 2H).

Ejemplo 14: *N*-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-3-cloro-2-metoxi-benzamida

Ácido [4-[[3-cloro-2-metoxi-benzoil]amino]metil]fenil]borónico

15 Siguiendo el procedimiento general A, el clorhidrato del ácido [4-(aminometil)fenil]borónico (386,7 mg, 2,06 mmol) y ácido 3-cloro-2-metoxi-benzoico (350,0 mg, 2,06 mmol) dieron ácido [4-[[3-cloro-2-metoxi-benzoil]amino]metil]fenil]borónico (467,0 mg, 0,95 mmol, 51 % de rendimiento) en forma de una espuma de color amarillo.

UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,42 min, m/z 319,8 [M+H]⁺

20 (3*R*)-3-[4-amino-3-[4-[[3-cloro-2-metoxi-benzoil]amino]metil]fenil]-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

25 Siguiendo el procedimiento general D, el ácido [4-[[3-cloro-2-metoxi-benzoil]amino]metil]fenil]borónico (442,9 mg, 0,90 mmol) y (3*R*)-3-(4-amino-3-yodo-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (230,0 mg, 0,52 mmol) dieron (3*R*)-3-[4-amino-3-[4-[[3-cloro-2-metoxi-benzoil]amino]metil]fenil]-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (327,2 mg, 0,41 mmol, 80 % de rendimiento) en forma de una espuma de color pardo.

UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,77 min, m/z 593,1 [M+H]⁺

N-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-3-cloro-2-metoxi-benzamida

30 Siguiendo el procedimiento general E, el (3*R*)-3-[4-amino-3-[4-[[3-cloro-2-metoxi-benzoil]amino]metil]fenil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (327,0 mg, 0,41 mmol) proporcionó *N*-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-3-cloro-2-metoxi-benzamida (173,4 mg, 0,33 mmol, 81 % de rendimiento) en forma de un sólido de color naranja.

UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,20 min, m/z 492,2 [M+H]⁺

N-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-3-cloro-2-metoxi-benzamida

35 Siguiendo el procedimiento general F, la *N*-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-3-cloro-2-metoxi-benzamida (173,4 mg, 0,35 mmol) dio *N*-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-3-cloro-2-metoxi-benzamida (20,4 mg, 0,04 mmol, 10 % de rendimiento) en forma de una espuma de color blanquecino.

UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,46 min, m/z 547,0 [M+H]⁺

UPLC-EM (ES⁺, acidez de larga duración): 3,35 min, m/z 547,0 [M+H]⁺

40 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm, 1:1 mezcla de confórmeros) 8,98 (t, ³*J* 6,0 Hz, 1H, NH), 8,27 (s, 1H, ArH), 7,67 (d, ³*J* 8,0 Hz, 2H, ArH), 7,63-7,59 (m, 1H, ArH), 7,57-7,52 (d, ³*J* 8,0 Hz, 2H, ArH), 7,54-7,50 (m, 1H, ArH), 7,24 (t, ³*J* 7,8 Hz, 1H, ArH), 6,88 (dd, ³*J*_{cis} 10,4, ³*J*_{trans} 16,4 Hz, 0,5H) 6,73 (dd, ³*J*_{cis} 10,4, ³*J*_{trans} 16,4 Hz, 0,5H), 6,14 (d, ³*J*_{trans} 16,4 Hz, 0,5H), 6,07 (d, ³*J*_{trans} 16,4 Hz, 0,5H), 5,72 (d, ³*J*_{cis} 10,4 Hz, 0,5H), 5,60 (d, ³*J*_{cis} 10,4 Hz, 0,5H), 4,78-4,66 (m, 1H, CH), 4,56 (d, ³*J* 6,0 Hz, 2H, CH₂), 4,57-4,50 (m, 0,5H), 4,26-4,17 (m, 1H), 4,12-4,04 (m, 0,5H), 3,82 (s, 3H, OCH₃), 3,76-3,67 (m, 0,5H), 3,27-3,16 (m, 1H), 3,07-2,97 (m, 0,5H), 2,33-2,22 (m, 1H), 2,17-2,09 (m, 1H), 1,98-1,90 (m, 1H), 1,67-1,52 (m, 1H).

Ejemplo 15: *N*-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-metoxi-4-metil-benzamida

Ácido [4-[[2-metoxi-4-metil-benzoil]amino]metil]fenil]borónico

50 Siguiendo el procedimiento general A, el clorhidrato del ácido [4-(aminometil)fenil]borónico (435,1 mg, 2,32 mmol) y ácido 4-metil-2-metoxi-benzoico (350,7 mg, 2,06 mmol) dieron ácido [4-[[2-metoxi-4-metil-benzoil]amino]metil]fenil]borónico (464,0 mg, 1,16 mmol, 55 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo.

UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,39 min, m/z 299,8 [M+H]⁺

55 (3*R*)-3-[4-amino-3-[4-[[2-metoxi-4-metil-benzoil]amino]metil]fenil]-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

Siguiendo el procedimiento general D, el ácido [4-[(2-metoxi-4-metil-benzoil)amino]metil]fenil]-borónico (404,0 mg, 0,95 mmol) y (3R)-3-(4-amino-3-yodo-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (240,0 mg, 0,54 mmol) dieron (3R)-3-[4-amino-3-[4-[(2-metoxi-4-metil-benzoil)amino]metil]fenil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (473,0 mg, 0,49 mmol, 92 % de rendimiento) en forma de una espuma de color pardo.

UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,73 min, m/z 572,5 [M+H]⁺

N-[4-[4-amino-1-[(3R)-3-piperidil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-metoxi-4-metil-benzamida

Siguiendo el procedimiento general E, el (3R)-3-[4-amino-3-[4-[(2-metoxi-4-metil-benzoil)amino]metil]fenil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (473,0 mg, 0,54 mmol) proporcionó N-[4-[4-amino-1-[(3R)-3-piperidil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-metoxi-4-metil-benzamida (223,5 mg, 0,45 mmol, 84 % de rendimiento) en forma de una espuma de color blanquecino.

UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,17 min, m/z 472,4 [M+H]⁺

N-[4-[4-amino-1-[(3R)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-metoxi-4-metilbenzamida

Siguiendo el procedimiento general F, la N-[4-[4-amino-1-[(3R)-3-piperidil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-metoxi-4-metil-benzamida (223,5 mg, 0,47 mmol) proporcionó el compuesto del título (19,7 mg, 0,04 mmol, 8 % de rendimiento) en forma de una espuma de color blanquecino.

UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,44 min, m/z 526,4 [M+H]⁺

UPLC-EM (ES⁺, acidez de larga duración): 3,28 min, m/z 526,4 [M+H]⁺

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm, 1:1 mezcla de confórmeros) 8,70 (t, *J* 6,0 Hz, 1H, NH), 8,27 (s, 1H, ArH), 7,73 (d, *J* 8,0 Hz, 1H, ArH), 7,64 (d, *J* 8,0 Hz, 2H, ArH), 7,50 (d, *J* 8,0 Hz, 2H, ArH), 7,00 (s, 1H, ArH), 6,91-6,84 (m, 0,5H), 6,89-6,86 (m, 1H, ArH), 6,73 (dd, ³*J*_{trans} 16,4, ³*J*_{cis} 10,4 Hz, 0,5H), 6,14 (d, ³*J*_{trans} 16,4 Hz, 0,5H), 6,07 (d, ³*J*_{trans} 16,4 Hz, 0,5H), 5,71 (d, ³*J*_{cis} 10,4 Hz, 0,5H), 5,60-5,57 (d, ³*J*_{cis} 10,4 Hz, 0,5H), 4,77-4,66 (m, 1H), 4,59 (d, *J* 6,0 Hz, 2H, CH₂), 4,58-4,51 (m, 0,5H), 4,27-4,16 (m, 1H), 4,13-4,04 (m, 0,5H), 3,92 (s, 3H, OCH₃), 3,75-3,66 (m, 0,5H), 3,27-3,15 (m, 1H), 3,06-2,96 (m, 0,5H), 2,36 (s, 3H, CH₃), 2,32-2,21 (m, 1H), 2,17-2,08 (m, 1H), 1,98-1,89 (m, 1H), 1,67-1,52 (m, 1H).

Ejemplo 16: N-[4-[4-amino-1-[(3R)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]fenil]metil]-3-fluoro-2-metoxi-benzamida

Ácido [4-[(3-fluoro-2-metoxi-benzoil)amino]metil]fenil]borónico

Siguiendo el procedimiento general A, el clorhidrato del ácido [4-(aminometil)fenil]borónico (424,1 mg, 2,26 mmol) y ácido 3-fluoro-2-metoxi-benzoico (350,0 mg, 2,06 mmol) dieron ácido [4-[(3-fluoro-2-metoxi-benzoil)amino]metil]fenil]borónico (554 mg, 1,10 mmol, 53 % de rendimiento) en forma de un aceite de color rojo oscuro.

UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,35 min, m/z 303,8 [M+H]⁺

(3R)-3-[4-amino-3-[4-[(3-fluoro-2-metoxi-benzoil)amino]metil]fenil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

Siguiendo el procedimiento general D, el ácido [4-[(3-fluoro-2-metoxi-benzoil)amino]metil]fenil]-borónico (554,0 mg, 1,83 mmol) y (3R)-3-(4-amino-3-yodo-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (240 mg, 0,54 mmol) dieron (3R)-3-[4-amino-3-[4-[(3-fluoro-2-metoxi-benzoil)amino]metil]fenil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (428,0 mg, 0,52 mmol, 96 % de rendimiento) en forma de una espuma de color pardo.

UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,71 min, m/z 576,4 [M+H]⁺

N-[4-[4-amino-1-[(3R)-3-piperidil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]fenil]metil]-3-fluoro-2-metoxi-benzamida

Siguiendo el procedimiento general E, el (3R)-3-[4-amino-3-[4-[(3-fluoro-2-metoxi-benzoil)amino]metil]fenil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (428,0 mg, 0,52 mmol) proporcionó N-[4-[4-amino-1-[(3R)-3-piperidil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]fenil]metil]-3-fluoro-2-metoxi-benzamida (194,7 mg, 0,39 mmol, 75 % de rendimiento) en forma de una espuma de color pardo.

UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,13 min, m/z 476,3 [M+H]⁺

N-[4-[4-amino-1-[(3R)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]fenil]metil]-3-fluoro-2-metoxibenzamida

Siguiendo el procedimiento general F, la N-[4-[4-amino-1-[(3R)-3-piperidil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]fenil]metil]-3-fluoro-2-metoxi-benzamida (194,7 mg, 0,41 mmol) proporcionó el compuesto del título (71,3 mg, 0,13 mmol, 31 % de rendimiento) en forma de una espuma de color blanquecino.

UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,41 min, m/z 530,4 [M+H]⁺

UPLC-EM (ES⁺, acidez de larga duración): 3,21 min, m/z 530,4 [M+H]⁺

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm, 1:1 mezcla de confórmeros) 8,89 (t, *J* 6,0 Hz, 1H, NH), 8,27 (s, 1H, ArH), 7,67 (d, *J* 8,0 Hz, 2H, ArH), 7,54 (d, *J* 8,0 Hz, 2H, ArH), 7,45-7,38 (m, 2H, ArH), 7,24-7,16 (m, 1H, ArH), 6,88 (dd, ³*J*_{trans}

16,4, $^3J_{cis}$ 10,4 Hz, 0,5H), 6,73 (dd, $^3J_{trans}$ 16,4, $^3J_{cis}$ 10,4 Hz, 0,5H), 6,14 (d, $^3J_{trans}$ 16,4 Hz, 0,5H), 6,07 (d, $^3J_{trans}$ 16,4 Hz, 0,5H), 5,72 (d, $^3J_{cis}$ 10,4 Hz, 0,5H), 5,60 (d, $^3J_{cis}$ 10,4 Hz, 0,5H), 4,77-4,67 (m, 1H), 4,57 (d, J 6,0 Hz, 2H, CH₂), 4,57-4,52 (m, 0,5H), 4,26-4,17 (m, 1H), 4,13-4,05 (m, 0,5H), 3,91 (s, 3H, OCH₃), 3,75-3,66 (m, 0,5H), 3,26-3,16 (m, 1H), 3,06-2,97 (m, 0,5H), 2,33-2,21 (m, 1H), 2,17-2,09 (m, 1H), 1,98-1,90 (m, 1H), 1,66-1,53 (m, 1H).

5 **Ejemplo 17: *N*-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-3-ciano-benzamida**

Ácido [4-[(3-cianobenzoil)amino]metil]fenil]borónico

A una solución de ácido 3-cianobenzoico (194,9 mg, 1,32 mmol), ácido [4-(aminometil)fenil]borónico (200,0 mg, 1,32 mmol) y hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfonio (644,5 mg, 1,46 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,4 ml, 1,99 mmol). Después, la mezcla de reacción se agitó en atmósfera de N₂ durante 24 horas, se extrajo en acetato de etilo (10 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (3 x 10 ml), se secó sobre un separador de fases y se concentró al vacío para proporcionar ácido [4-[(3-cianobenzoil)amino]metil]fenil]borónico (210,0 mg, 0,75 mmol, 56 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,21 min, m/z 280,8 [M+H]⁺

(3*R*)-3-[4-amino-3-[4-[(3-cianobenzoil)amino]metil]fenil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

20 Siguiendo el procedimiento general D, el ácido [4-[(3-cianobenzoil)amino]metil]fenil]borónico (208,0 mg, 0,74 mmol) y (3*R*)-3-(4-amino-3-yodo-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (220,0 mg, 0,5 mmol) dieron (3*R*)-3-[4-amino-3-[4-[(3-cianobenzoil)amino]metil]fenil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (200,0 mg, 0,36 mmol, 73 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo.

UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,61 min, m/z 553,4 [M+H]⁺

N-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-3-ciano-benzamida

25 Siguiendo el procedimiento general E, el (3*R*)-3-[4-amino-3-[4-[(3-cianobenzoil)amino]metil]fenil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (200,0 mg, 0,36 mmol) dio *N*-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-3-ciano-benzamida (80,0 mg, 0,17 mmol, 48 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,07 min, m/z 453,3 [M+H]⁺

N-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-3-ciano-benzamida

30 Siguiendo el procedimiento general F, la *N*-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-3-ciano-benzamida (80,0 mg, 0,18 mmol) proporcionó *N*-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-3-ciano-benzamida (21,0 mg, 0,04 mmol, 23 % de rendimiento) en forma de una goma incolora.

UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,32 min, m/z 507,3 [M+H]⁺

UPLC-EM (ES⁺, acidez de larga duración): 2,96 min, m/z 507,2 [M+H]⁺

35 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm, 1:1 mezcla de confómeros) 9,37 (t, 3J 6,6 Hz, 1H, NH), 8,37 (s, 1H, ArH), 8,29-8,22 (m, 2H, ArH), 8,06-8,01 (m, 1H, ArH), 7,73 (t, 3J 8,3 Hz, 1H, ArH), 7,65 (d, 3J 8,3 Hz, 2H, ArH), 7,53 (d, 3J 8,3 Hz, 2H, ArH), 7,29 (s a, 1H, NH₂), 6,87 (dd, $^3J_{trans}$ 16,6, $^3J_{cis}$ 10,8 Hz, 0,5H), 6,79-6,61 (m, 1,5H, NH₂ + 0,5H), 6,14 (d, $^3J_{trans}$ 16,6 Hz, 0,5H), 6,07 (d, $^3J_{trans}$ 16,6 Hz, 0,5H), 5,71 (d, $^3J_{cis}$ 10,8 Hz, 0,5H), 5,59 (d, $^3J_{cis}$ 10,8 Hz, 0,5H), 4,78-4,64 (m, 1H, CH), 4,59 (d, 3J 6,6 Hz, 2H, CH₂), 4,57-4,51 (m, 0,5H), 4,24-4,15 (m, 1H, CH), 4,12-4,03 (m, 0,5H), 3,76-3,65 (m, 0,5H), 3,27-3,14 (m, 1H, CH), 3,09-2,99 (m, 0,5H), 2,32-2,22 (m, 1H), 2,17-2,08 (m, 1H), 1,97-1,90 (m, 1H), 1,65-1,51 (m, 1H).

40 **Ejemplo 18: *N*-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-4-metoxi-benzamida**

Ácido [4-[(4-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]borónico

45 Siguiendo el procedimiento general A, el ácido [4-(aminometil)fenil]borónico (200,0 mg, 1,32 mmol) y cloruro de 4-metoxibenzoilo (226,0 mg, 1,32 mmol) proporcionaron ácido [4-[(4-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]borónico (420,0 mg, 0,88 mmol, 66 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,23 min, m/z 285,8 [M+H]⁺

(3*R*)-3-[4-amino-3-[4-[(4-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

50 Siguiendo el procedimiento general D, el ácido [4-[(4-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]borónico (211,7 mg, 0,74 mmol) y (3*R*)-3-(4-amino-3-yodo-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (220,0 mg, 0,50 mmol) dieron (3*R*)-3-[4-amino-3-[4-[(4-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (230,0 mg, 0,41 mmol, 83 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo.

UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,62 min, m/z 558,4 [M+H]⁺

N-[[4-[4-amino-1-[(3R)-3-piperidil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]fenil]metil]-4-metoxi-benzamida

5 Siguiendo el procedimiento general E, el (3R)-3-[4-amino-3-[4-[[4-(4-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (230,0 mg, 0,41 mmol) dio N-[[4-[4-amino-1-[(3R)-3-piperidil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]fenil]metil]-4-metoxi-benzamida (120,0 mg, 0,26 mmol, 63 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,07 min, m/z 458,3 [M+H]⁺

N-[[4-[4-amino-1-[(3R)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]fenil]metil]-4-metoxi-benzamida

10 Siguiendo el procedimiento general F, la N-[[4-[4-amino-1-[(3R)-3-piperidil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]fenil]metil]-4-metoxi-benzamida (120,0 mg, 0,26 mmol) proporcionó N-[[4-[4-amino-1-[(3R)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]fenil]metil]-4-metoxi-benzamida (42,0 mg, 0,08 mmol, 31 % de rendimiento) en forma de una goma de color amarillo claro.

UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,33 min, m/z 512,4 [M+H]⁺

15 UPLC-EM (ES⁺, acidez de larga duración): 2,99 min, m/z 512,4 [M+H]⁺ RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm, 1:1 mezcla de confórmeros) 8,98 (t, ³J 7,1 Hz, 1H, NH), 8,27 (s, 1H, ArH), 7,92 (d, ³J 8,5 Hz, 2H, ArH), 7,65 (d, ³J 8,5 Hz, 2H, ArH), 7,50 (d, ³J 8,5 Hz, 2H, ArH), 7,29 (s a, 1H, NH₂), 7,03 (d, ³J 8,5 Hz, 2H, ArH), 6,86 (dd, ³J_{trans} 16,5, ³J_{cis} 10,4 Hz, 0,5H), 6,77-6,64 (s a, 1H, NH₂), 6,72 (dd, ³J_{trans} 16,5, ³J_{cis} 10,4 Hz, 0,5H), 6,13 (d, ³J_{trans} 16,5 Hz, 0,5H), 6,07 (d, ³J_{trans} 16,5 Hz, 0,5H), 5,71 (d, ³J_{cis} 10,4 Hz, 0,5H), 5,59 (d, ³J_{cis} 10,4 Hz, 0,5H), 4,76-4,67 (m, 1H, CH), 4,60-4,55 (m, 2,5H, 0,5H & CH₂), 4,25-4,16 (m, 1H, CH), 4,11-4,03 (m, 0,5H), 3,82 (s, 3H, OCH₃), 3,74-3,67 (m, 0,5H), 3,25-3,16 (m, 1H, CH), 3,05-2,98 (m, 0,5H), 2,32-2,18 (m, 1H, CH), 2,16-2,10 (m, 1H, CH), 1,95-1,90 (m, 1H, CH), 1,64-1,55 (m, 1H, CH).

Ejemplo 19: N-[[4-[4-amino-1-[(3R)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]fenil]metil]-4-metil-benzamida

Ácido [4-[[4-(4-metilbenzoil)amino]metil]fenil]borónico

25 Procedimiento general A, el ácido [4-(aminometil)fenil]borónico (200,0 mg, 1,32 mmol) y cloruro de p-toluilo (0,18 ml, 1,32 mmol) dieron ácido [4-[[4-(4-metilbenzoil)amino]metil]fenil]borónico (430,0 mg, 0,96 mmol, 72 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,32 min, m/z 269,8 [M+H]⁺

30 (3R)-3-[4-amino-3-[4-[[4-(4-metilbenzoil)amino]metil]fenil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

35 Siguiendo el procedimiento general D, el ácido [4-[[4-(4-metilbenzoil)amino]metil]fenil]borónico (218,1 mg, 0,81 mmol) y (3R)-3-(4-amino-3-yodo-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (240,0 mg, 0,54 mmol) dieron (3R)-3-[4-amino-3-[4-[[4-(4-metilbenzoil)amino]metil]fenil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (260,0 mg, 0,48 mmol, 88 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo.

UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,68 min, m/z 542,4 [M+H]⁺

N-[[4-[4-amino-1-[(3R)-3-piperidil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]fenil]metil]-4-metil-benzamida

40 Siguiendo el procedimiento general E, el (3R)-3-[4-amino-3-[4-[[4-(4-metilbenzoil)amino]metil]fenil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo dio N-[[4-[4-amino-1-[(3R)-3-piperidil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]fenil]metil]-4-metil-benzamida (90,0 mg, 0,20 mmol, 42 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

N-[[4-[4-amino-1-[(3R)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]fenil]metil]-4-metil-benzamida

45 Siguiendo el procedimiento general F, la N-[[4-[4-amino-1-[(3R)-3-piperidil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]fenil]metil]-4-metil-benzamida (90,0 mg, 0,20 mmol) proporcionó N-[[4-[4-amino-1-[(3R)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]fenil]metil]-4-metil-benzamida (78,0 mg, 0,16 mmol, 77 % de rendimiento)

UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,39 min, m/z 496,3 [M+H]⁺

50 UPLC-EM (ES⁺, acidez de larga duración): 3,15 min, m/z 496,3 [M+H]⁺
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm, 1:1 mezcla de confórmeros) 9,04 (t, ³J 6,1 Hz, 1H, NH), 8,27 (s, 1H, ArH), 7,84 (d, ³J 7,9 Hz, 2H, ArH), 7,65 (d, ³J 7,9 Hz, 2H, ArH), 7,50 (d, ³J 7,9 Hz, 2H, ArH), 7,30 (d, ³J 7,9 Hz, 2H, ArH), 6,86 (dd, ³J_{trans} 16,6, ³J_{cis} 10,5 Hz, 0,5H), 6,72 (dd, ³J_{trans} 16,6, ³J_{cis} 10,5 Hz, 0,5H), 6,13 (d, ³J_{trans} 16,6 Hz, 0,5H), 6,07 (d, ³J_{trans} 16,6 Hz, 0,5H), 5,71 (d, ³J_{cis} 10,5 Hz, 0,5H), 5,59 (d, ³J_{cis} 10,5 Hz, 0,5H), 4,76-4,67 (m, 1H, CH), 4,56 (d, ³J 6,1 Hz, 2H, CH₂), 4,56-4,50 (m, 0,5H), 4,24-4,15 (m, 1H, CH), 4,11-4,03 (m, 0,5H), 3,73-3,65 (m, 0,5H), 3,26-3,16 (m, 1H, CH), 3,06-2,98 (m, 0,5H), 2,36 (s, 3H, CH₃), 2,31-2,21 (m, 1H, CH), 2,15-2,09 (m, 1H, CH), 1,96-1,90 (m, 1H, CH), 1,65-1,56 (m, 1H, CH).

Ejemplo 20: N-[[4-[4-amino-1-[(3R)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]fenil]metil]-3-(trifluorometil)benzamida

N-[[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]metil]-3-(trifluorometil)-benzamida

A una solución de 3-(trifluorometil)benzamida (330,0 mg, 1,74 mmol) y pinacol éster del ácido 4-bromometilfenilborónico (431,9 mg, 1,45 mmol), enfriada a 0 °C en atmósfera de nitrógeno, se le añadió hidruro sódico (87,2 mg, 2,18 mmol). La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 1 h, después se dejó volver a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. Después, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (20 ml) y se inactivó con una solución saturada acuosa de NH₄Cl (20 ml) y se separó. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron sucesivamente con agua (2 x 10 ml) y salmuera (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar *N*-[[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]metil]-3-(trifluorometil)benzamida en bruto (644,0 mg, 0,79 mmol, 55 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino.
UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,99 min, m/z 406,0 [M+H]⁺

(3*R*)-3-[4-amino-3-[4-[[[3-(trifluorometil)benzoil]amino]metil]fenil]-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

Seguendo el procedimiento general D, la *N*-[[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]metil]-3-(trifluorometil)benzamida (642,1 mg, 0,79 mmol) y (3*R*)-3-(4-amino-3-yodo-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (220,0 mg, 0,50 mmol) dieron (3*R*)-3-[4-amino-3-[4-[[[3-(trifluorometil)benzoil]amino]metil]fenil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (559,0 mg, 0,47 mmol, 95 % de rendimiento) en forma de un sólido de color pardo/amarillo.
UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,77 min, m/z 596,4 [M+H]⁺

N-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-3-(trifluorometil)benzamida

Seguendo el procedimiento general E, el (3*R*)-3-[4-amino-3-[4-[[[3-(trifluorometil)benzoil]amino]metil]fenil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (559,0 mg, 0,47 mmol) proporcionó *N*-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-3-(trifluorometil)benzamida (80,0 mg, 0,13 mmol, 28 % de rendimiento) en forma de una espuma de color pardo.
UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,23 min, m/z 496,3 [M+H]⁺

N-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-3-(trifluorometil)benzamida

Seguendo el procedimiento general F, la *N*-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-3-(trifluorometil)benzamida (80,0 mg, 0,16 mmol) dio *N*-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-3-(trifluorometil)benzamida (5,2 mg, 0,01 mmol, 6 % de rendimiento) en forma de un polvo blanquecino.
UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,50 min, m/z 550,4 [M+H]⁺
UPLC-EM (ES⁺, acidez de larga duración): 3,44 min, m/z 550,3 [M+H]⁺
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm, 1:1 mezcla de confómeros): 9,39 (t, ³*J* 5,4 Hz, 1H, NH), 8,29-8,22 (m, 3H, ArH), 7,97-7,92 (d, *J* 8,0 Hz, 1H, ArH), 7,79-7,73 (m, 1H, ArH), 7,68-7,62 (d, *J* 8,0 Hz, 2H, ArH), 7,55-7,49 (d, *J* 8,0 Hz, 2H, ArH), 6,87 (dd, ³*J*_{trans} 16,4, ³*J*_{cis} 10,4 Hz, 0,5H), 6,72 (dd, ³*J*_{trans} 16,4, ³*J*_{cis} 10,4 Hz, 0,5H), 6,13 (d, ³*J*_{trans} 16,4 Hz, 0,5H), 6,06 (d, ³*J*_{trans} 16,4 Hz, 0,5H), 5,71 (d, ³*J*_{cis} 10,4 Hz, 0,5H), 5,59 (d, ³*J*_{cis} 10,4 Hz, 0,5H), 4,77-4,64 (m, 1H), 4,60 (d, *J* 6,0 Hz, 2H, CH₂), 4,59-4,51 (m, 0,5H), 4,23-4,16 (m, 1H), 4,11-4,04 (m, 0,5H), 3,74-3,66 (m, 0,5H), 3,25-3,15 (m, 1H), 3,05-2,99 (m, 0,5H), 2,32-2,21 (m, 1H), 2,15-2,09 (m, 1H), 1,95-1,89 (m, 1H), 1,65-1,53 (m, 1H).

Ejemplo 21: *N*-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-4-ciano-benzamidaÁcido [4-[[[4-cianobenzoil]amino]metil]fenil]borónico

Seguendo el procedimiento general A, el ácido 4-aminometilfenilborónico (200,0 mg, 1,32 mmol) y cloruro de 4-cianobenzoilo (0,16 ml, 1,32 mmol) proporcionó ácido [4-[[[4-cianobenzoil]amino]metil]fenil]borónico (400,0 mg, 0,99 mmol, 75 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.
UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,21 min, m/z 280,8 [M+H]⁺

(3*R*)-3-[4-amino-3-[4-[[[4-cianobenzoil]amino]metil]fenil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

Seguendo el procedimiento general D, el ácido [4-[[[4-cianobenzoil]amino]metil]fenil]borónico (189,1 mg, 0,68 mmol) y (3*R*)-3-(4-amino-3-yodo-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (200,0 mg, 0,45 mmol) dieron (3*R*)-3-[4-amino-3-[4-[[[4-cianobenzoil]amino]metil]fenil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (90,0 mg, 0,16 mmol, 36 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo.
UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,62 min, m/z 553,4 [M+H]⁺

N-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-4-ciano-benzamida

Seguendo el procedimiento general E, el (3*R*)-3-[4-amino-3-[4-[[[4-cianobenzoil]amino]metil]fenil]pirazolo[3,4-

d]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (200,0 mg, 0,36 mmol) dio *N*-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-4-ciano-benzamida (43,0 mg, 0,10 mmol, 26 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino.

UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,07 min, m/z 453,3 [M+H]⁺

5 *N*-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-4-ciano-benzamida

Siguiendo el procedimiento general F, la *N*-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-4-ciano-benzamida (43,0 mg, 0,10 mmol) proporcionó *N*-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-4-ciano-benzamida (10,0 mg, 0,02 mmol, 20 % de rendimiento)

UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,31 min, m/z 507,2 [M+H]⁺

10 UPLC-EM (ES⁺, acidez de larga duración): 2,94 min, m/z 507,3 [M+H]⁺

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm, 1:1 mezcla de conformeros) 9,38 (t, ³*J* 5,9 Hz, 1H, NH), 8,27 (s, 1H, ArH), 8,08 (d, ³*J* 8,6 Hz, 2H, ArH), 8,00 (d, ³*J* 8,6 Hz, 2H, ArH), 7,65 (d, ³*J* 7,8 Hz, 2H, ArH), 7,51 (d, ³*J* 7,8 Hz, 2H, ArH), 6,87 (dd, ³*J*_{trans} 16,5, ³*J*_{cis} 10,6 Hz, 0,5H), 6,71 (dd, ³*J*_{trans} 16,5, ³*J*_{cis} 10,6 Hz, 0,5H), 6,13 (d, ³*J*_{trans} 16,5 Hz, 0,5H), 6,06 (d, ³*J*_{trans} 16,5 Hz, 0,5H), 5,71 (d, ³*J*_{cis} 10,6 Hz, 0,5H), 5,59 (d, ³*J*_{cis} 10,6 Hz, 0,5H), 4,76-4,65 (m, 1H), 4,59 (d, ³*J* 5,9 Hz, 2H), 4,56-4,51 (m, 0,5H), 4,24-4,15 (m, 1H), 4,11-4,05 (m, 0,5H), 3,74-3,66 (m, 0,5H), 3,25-3,16 (m, 1H), 3,06-2,97 (m, 0,5H), 2,32-2,22 (m, 1H), 2,16-2,08 (m, 1H), 1,97-1,89 (m, 1H), 1,65-1,56 (m, 1H).

15 4,56-4,51 (m, 0,5H), 4,24-4,15 (m, 1H), 4,11-4,05 (m, 0,5H), 3,74-3,66 (m, 0,5H), 3,25-3,16 (m, 1H), 3,06-2,97 (m, 0,5H), 2,32-2,22 (m, 1H), 2,16-2,08 (m, 1H), 1,97-1,89 (m, 1H), 1,65-1,56 (m, 1H).

Ejemplo 22: *N*-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-metoxi-5-metil-benzamida

Ácido [4-[[2-metoxi-5-metil-benzoil]amino]metil]fenil]borónico

20 Siguiendo el procedimiento general A, el clorhidrato del ácido [4-(aminometil)fenil]borónico (434,3 mg, 2,32 mmol) y ácido 5-fluoro-2-metoxi-benzoico (350,0 mg, 2,06 mmol) dieron ácido [4-[[2-metoxi-5-metil-benzoil]amino]metil]fenil]borónico (215,0 mg, 0,36 mmol, 17 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino.

UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,40 min, m/z 299,9 [M+H]⁺

25 (3*R*)-3-[4-amino-3-[4-[[2-metoxi-5-metil-benzoil]amino]metil]fenil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

30 Siguiendo el procedimiento general D, el ácido [4-[[2-metoxi-5-metil-benzoil]amino]metil]fenil]borónico (206,4 mg, 0,69 mmol) y (3*R*)-3-(4-amino-3-yodo-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (230,0 mg, 0,52 mmol) dieron (3*R*)-3-[4-amino-3-[4-[[2-metoxi-5-metil-benzoil]amino]metil]fenil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (323,0 mg, 0,42 mmol, 82 % de rendimiento) en forma de una espuma de color pardo.

UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,74 min, m/z 572,5 [M+H]⁺

N-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-metoxi-5-metil-benzamida

35 Siguiendo el procedimiento general E, el (3*R*)-3-[4-amino-3-[4-[[2-metoxi-5-metil-benzoil]amino]metil]fenil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (323,0 mg, 0,42 mmol) proporcionó *N*-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-metoxi-5-metil-benzamida (147,0 mg, 0,28 mmol, 66 % de rendimiento) en forma de una espuma de color blanquecino.

UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,20 min, m/z 472,3 [M+H]⁺

N-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-metoxi-5-metilbenzamida

40 Siguiendo el procedimiento general F, la *N*-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-metoxi-5-metil-benzamida (147,0 mg, 0,31 mmol) dio *N*-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-metoxi-5-metil-benzamida (22,2 mg, 0,04 mmol, 13 % de rendimiento) en forma de una espuma de color blanquecino.

UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,45 min, m/z 526,5 [M+H]⁺

45 UPLC-EM (ES⁺, acidez de larga duración): 3,29 min, m/z 526,5 [M+H]⁺

50 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm, 1:1 mezcla de conformeros): 8,75 (t, *J* 6,0 Hz, 1H, NH), 8,27 (s, 1H, ArH), 7,65 (d, *J* 8,0 Hz, 2H, ArH), 7,60 (d, *J* 2,0 Hz, 1H, ArH), 7,50 (d, *J* 8,0 Hz, 2H, ArH), 7,29 (ddd, *J* 8,4, *J* 2,4, *J* 0,6 Hz, 1H, ArH), 7,06 (d, *J* 8,4 Hz, 1H, ArH), 6,87 (dd, ³*J*_{trans} 16,4, ³*J*_{cis} 10,4 Hz, 0,5H), 6,73 (dd, ³*J*_{trans} 16,4, ³*J*_{cis} 10,4 Hz, 0,5H), 6,13 (d, ³*J*_{trans} 16,4 Hz, 0,5H), 6,07 (d, ³*J*_{trans} 16,4 Hz, 0,5H), 5,71 (d, ³*J*_{cis} 10,4 Hz, 0,5H), 5,59 (d, ³*J*_{cis} 10,4 Hz, 0,5H), 4,76-4,66 (m, 1H), 4,59 (d, *J* 6,0 Hz, 2H, CH₂), 4,59-4,52 (m, 0,5H), 4,25-4,17 (m, 1H), 4,10-4,06 (m, 0,5H), 3,88 (s, 3H, OCH₃), 3,74-3,68 (m, 0,5H), 3,25-3,17 (m, 1H), 3,04-2,98 (m, 0,5H), 2,27 (s, 3H, CH₃), 2,26-2,22 (m, 1H), 2,17-2,08 (m, 1H), 1,97-1,81 (m, 1H), 1,65-1,53 (m, 1H).

Ejemplo 23: *N*-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-4-cloro-benzamida

55 Ácido [4-[[4-clorobenzoil]amino]metil]fenil]borónico

Siguiendo el procedimiento general A, el ácido [4-(aminometil)fenil]borónico (200,0 mg, 1,32 mmol), cloruro de 4-clorobenzoilo (0,20 ml, 1,32 mmol) proporcionaron ácido [4-[(4-clorobenzoil)amino]metil]fenil]borónico (350,0 mg, 0,72 mmol, 54 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,39 min, m/z 290,5 [M+H]⁺

5 (3R)-3-[4-amino-3-[4-[(4-clorobenzoil)amino]metil]fenil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

Siguiendo el procedimiento general D, el ácido [4-[(4-clorobenzoil)amino]metil]fenil]borónico (195,5 mg, 0,68 mmol) y (3R)-3-(4-amino-3-yodo-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-(220,0 mg, 0,50 mmol) dieron (3R)-3-[4-amino-3-[4-[(4-clorobenzoil)amino]metil]fenil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (200,0 mg, 0,35 mmol, 79 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino.

UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,74 min, m/z 563,0 [M+H]⁺

N-[[4-[4-amino-1-[(3R)-3-piperidil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]fenil]metil]-4-cloro-benzamida

Siguiendo el procedimiento general E, el (3R)-3-[4-amino-3-[4-[(4-clorobenzoil)amino]metil]fenil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (253,0 mg, 0,45 mmol) proporcionó N-[[4-[4-amino-1-[(3R)-3-piperidil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]fenil]metil]-4-cloro-benzamida (130,0 mg, 0,28 mmol, 62 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,07 min, m/z 462,3 [M+H]⁺

N-[[4-[4-amino-1-[(3R)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]fenil]metil]-4-cloro-benzamida

Siguiendo el procedimiento general F, la N-[[4-[4-amino-1-[(3R)-3-piperidil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]fenil]metil]-4-cloro-benzamida (130,0 mg, 0,28 mmol) proporcionó N-[[4-[4-amino-1-[(3R)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]fenil]metil]-4-cloro-benzamida (12,0 mg, 0,02 mmol, 8 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,44 min, m/z 516,2 [M+H]⁺

UPLC-EM (ES⁺, acidez de larga duración): 3,27 min, m/z 516,1 [M+H]⁺

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm, 1:1 mezcla de conformeros) 9,21 (t, ³J 5,7 Hz, 1H, NH), 8,27 (s, 1H, ArH), 7,95 (d, ³J 8,6 Hz, 2H, ArH), 7,65 (d, ³J 7,9 Hz, 2H, ArH), 7,57 (d, ³J 8,6 Hz, 2H, ArH), 7,50 (d, ³J 7,9 Hz, 2H, ArH), 6,87 (dd, ³J_{trans} 16,7, ³J_{cis} 10,3 Hz, 0,5H), 6,72 (dd, ³J_{trans} 16,7, ³J_{cis} 10,3 Hz, 0,5H), 6,13 (d, ³J_{trans} 16,7 Hz, 0,5H), 6,07 (d, ³J_{trans} 16,7 Hz, 0,5H), 5,71 (d, ³J_{cis} 10,3 Hz, 0,5H), 5,59 (d, ³J_{cis} 10,3 Hz, 0,5H), 4,75-4,67 (m, 1H, CH), 4,57 (d, ³J 5,7 Hz, 2H, CH₂), 4,55-4,50 (m, 0,5H), 4,24-4,16 (m, 1H), 4,12-4,03 (m, 0,5H), 3,74-3,65 (m, 0,5H), 3,25-3,16 (m, 1H), 3,07-2,98 (m, 0,5H), 2,32-2,22 (m, 1H), 2,15-2,10 (m, 1H), 1,96-1,90 (m, 1H), 1,67-1,57 (m, 1H).

30 **Ejemplo 24: N-[[4-[4-amino-1-[(3R)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]fenil]metil]-4-cloro-2-metoxi-benzamida**

Ácido [4-[(4-cloro-2-metoxi-benzoil)aminometil]fenil]borónico

Siguiendo el procedimiento general A, el clorhidrato del ácido [4-(aminometil)fenil]borónico (386,7 mg, 2,06 mmol) y ácido 4-cloro-2-metoxi-benzoico (350,0 mg, 1,87 mmol) dieron ácido [4-[(4-cloro-2-metoxi-benzoil)amino]metil]fenil]borónico (520,0 mg, 1,06 mmol, 56 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo.

UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,45 min, m/z 319,8 [M+H]⁺

(3R)-3-[4-amino-3-[4-[(4-cloro-2-metoxi-benzoil)amino]metil]fenil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

Siguiendo el procedimiento general D, el ácido [4-[(4-cloro-2-metoxi-benzoil)amino]metil]fenil]borónico (458,1 mg, 0,93 mmol) y (3R)-3-(4-amino-3-yodo-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (230 mg, 0,52 mmol) dieron (3R)-3-[4-amino-3-[4-[(4-cloro-2-metoxi-benzoil)amino]metil]fenil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (452,0 mg, 0,50 mmol, 96 % de rendimiento) en forma de una espuma de color pardo.

UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,79 min, m/z 593,1 [M+H]⁺

45 N-[[4-[4-amino-1-[(3R)-3-piperidil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]fenil]metil]-4-cloro-2-metoxi-benzamida

Siguiendo el procedimiento general E, el (3R)-3-[4-amino-3-[4-[(4-cloro-2-metoxi-benzoil)amino]metil]fenil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (452,0 mg, 0,50 mmol) proporcionó N-[[4-[4-amino-1-[(3R)-3-piperidil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]fenil]metil]-4-cloro-2-metoxi-benzamida (199,8 mg, 0,39 mmol, 78 % de rendimiento) en forma de una espuma de color blanquecino/pardo.

UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,23 min, m/z 492,3 [M+H]⁺

N-[[4-[4-amino-1-[(3R)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]fenil]metil]-4-cloro-2-metoxibenzamida

Siguiendo el procedimiento general F, la N-[[4-[4-amino-1-[(3R)-3-piperidil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]fenil]metil]-4-cloro-2-metoxi-benzamida (199,8 mg, 0,41 mmol) dio N-[[4-[4-amino-1-[(3R)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]fenil]metil]-4-cloro-2-metoxi-benzamida (27,7 mg, 0,05 mmol, 12 % de rendimiento). UPLC-EM (ES⁺,

acidez de corta duración): 1,49 min, m/z 547,1 [M+H]⁺

UPLC-EM (ES⁺, acidez de larga duración): 3,39 min, m/z 547,0 [M+H]⁺

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm, 1:1 mezcla de confórmeros): 8,78 (t, *J* 6,0 Hz, 1H, NH), 8,27 (s, 1H, ArH), 7,77 (d, *J* 8,0 Hz, 1H, ArH), 7,65 (d, *J* 8,0 Hz, 2H, ArH), 7,51 (d, *J* 8,0 Hz, 2H, ArH), 7,26 (d, *J* 1,8 Hz, 1H, ArH), 7,12 (dd, *J* 8,2, *J* 1,8 Hz, 1H, ArH), 6,87 (dd, ³*J*_{trans} 16,4, ³*J*_{cis} 10,4 Hz, 0,5H), 6,72 (dd, ³*J*_{trans} 16,4, ³*J*_{cis} 10,4 Hz, 0,5H), 6,14 (d, ³*J*_{trans} 16,4 Hz, 0,5H), 6,07 (d, ³*J*_{trans} 16,4 Hz, 0,5H), 5,72 (d, ³*J*_{cis} 10,4 Hz, 0,5H), 5,59 (d, ³*J*_{cis} 10,4 Hz, 0,5H), 4,76-4,66 (m, 1H), 4,58 (d, *J* 6,0 Hz, 2H, CH₂), 4,55-4,50 (m, 0,5H), 4,25-4,17 (m, 1H), 4,12-4,05 (m, 0,5H), 3,95 (s, 3H, CH₃), 3,75-3,67 (m, 0,5H), 3,27-3,15 (m, 1H), 3,07-2,97 (m, 0,5H), 2,29-2,22 (m, 1H), 2,13-2,11 (m, 1H), 1,95-1,92 (m, 1H), 1,65-1,53 (m, 1H).

10 **Ejemplo 25:** *N*-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-(trifluorometoxi)benzamida

Ácido [4-[[[2-(trifluorometoxi)benzoil]amino]metil]fenil]borónico

15 Siguiendo el procedimiento general A, el clorhidrato del ácido [4-(aminometil)fenil]borónico (300,0 mg, 1,6 mmol) y cloruro de 2-(trifluorometoxi)benzoilo (395,4 mg, 1,76 mmol) dieron ácido [4-[[[2-(trifluorometoxi)benzoil]amino]metil]fenil]borónico (421,3 mg, 0,87 mmol, 54 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino.

UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,59 min, m/z 311,9 [M+Na]⁺

(3*R*)-3-[4-amino-3-[4-[[[2-(trifluorometoxi)benzoil]amino]metil]fenil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

20 Siguiendo el procedimiento general D, el ácido [4-[[[2-(trifluorometoxi)benzoil]amino]metil]fenil]borónico (427,4 mg, 1,26 mmol) y (3*R*)-3-(4-amino-3-yodo-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (200,0 mg, 0,45 mmol) dieron (3*R*)-3-[4-amino-3-[4-[[[2-(trifluorometoxi)benzoil]amino]metil]fenil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (350,0 mg, 0,40 mmol, 88 % de rendimiento) en forma de un sólido de color naranja.

25 UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,74 min, m/z 560,5 [M+H]⁺

N-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-(trifluorometoxi)benzamida

30 Siguiendo el procedimiento general E, el (3*R*)-3-[4-amino-3-[4-[[[2-(trifluorometoxi)benzoil]amino]metil]fenil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (380,0 mg, 0,62 mmol) dio *N*-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-fluoro-4-metil-benzamida (200,0 mg, 0,44 mmol, 83 % de rendimiento en forma de una espuma de color amarillo.

UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,17 min, m/z 512,3 [M+H]⁺

N-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-(trifluorometoxi)benzamida

35 Siguiendo el procedimiento general F, la *N*-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-(trifluorometoxi)benzamida (184,0 mg, 0,36 mmol) proporcionó *N*-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-(trifluorometoxi)benzamida (22,0 mg, 0,04 mmol, 10 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,44 min, m/z 566,3 [M+H]⁺

UPLC-EM (ES⁺, acidez de larga duración): 3,27 min, m/z 566,3 [M+H]⁺

40 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) 9,07 (t, *J* 6,0 Hz, 1H, NH), 8,28 (s, 1H, ArH), 7,68-7,63 (m, 3H, ArH), 7,63-7,59 (m, 1H, ArH), 7,55-7,44 (m, 4H, ArH), 6,87 (dd, ³*J*_{trans} 16,4, ³*J*_{cis} 10,4 Hz, 0,5H), 6,72 (dd, ³*J*_{trans} 16,4, ³*J*_{cis} 10,4 Hz, 0,5H), 6,14 (d, ³*J*_{trans} 16,4 Hz, 0,5H), 6,07 (d, ³*J*_{trans} 16,4 Hz, 0,5H), 5,71 (d, ³*J*_{cis} 10,4 Hz, 0,5H), 5,59 (d, ³*J*_{cis} 10,4 Hz, 0,5H), 4,76-4,66 (m, 1H), 4,55 (d, *J* 6,0 Hz, 2H, CH₂), 4,59-4,50 (m, 0,5H), 4,25-4,17 (m, 1H), 4,12-4,05 (m, 0,5H), 3,75-3,67 (m, 0,5H), 3,29-3,15 (m, 1H), 3,07-2,97 (m, 0,5H), 2,33-2,22 (m, 1H), 2,18-2,09 (m, 1H), 1,98-1,89 (m, 1H), 1,65-1,53 (m, 1H).

45 **Ejemplo 26:** *N*-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-fluoro-4-metil-benzamida

Ácido [4-[[[2-(2-fluoro-4-metil-benzoil)aminometil]fenil]borónico

50 Siguiendo el procedimiento general A, el clorhidrato del ácido [4-(aminometil)fenil]borónico (300,0 mg, 1,60 mmol) y cloruro de 2-fluoro-4-metilbenzoilo (303,8 mg, 1,76 mmol) proporcionaron ácido [4-[[[2-(2-fluoro-4-metil-benzoil)amino]metil]fenil]borónico en bruto (651,5 mg, 1,59 mmol, 99 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino.

UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,59 min, m/z 311,9 [M+H]⁺

(3*R*)-3-[4-amino-3-[4-[[[2-(2-fluoro-4-metil-benzoil)amino]metil]fenil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

Siguiendo el procedimiento general D, el ácido [4-[[[(3-fluorobenzoyl)amino]metil]fenil]borónico (368,8 mg, 1,35 mmol) y (3R)-3-(4-amino-3-yodo-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (200,0 mg, 0,45 mmol) dieron

5 (3R)-3-[4-amino-3-[4-[[[(2-fluoro-4-metilbenzoyl)amino]metil]fenil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (250,0 mg, 0,45 mmol, 99 % de rendimiento) en forma de un sólido de color pardo.
UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,74 min, m/z 560,5 [M+H]⁺

N-[[4-[4-amino-1-[(3R)-3-piperidil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-fluoro-4-metil-benzamida

10 Siguiendo el procedimiento general E, el (3R)-3-[4-amino-3-[4-[[[(2-fluoro-4-metil-benzoyl)amino]metil]fenil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (290,0 mg, 0,52 mmol) dio N-[[4-[4-amino-1-[(3R)-3-piperidil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-fluoro-4-metil-benzamida (200,0 mg, 0,44 mmol, 84 % de rendimiento) en forma de una espuma de color amarillo.

UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,16 min, m/z 460,3 [M+H]⁺

N-[[4-[4-amino-1-[(3R)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-fluoro-4-metil-benzamida

15 Siguiendo el procedimiento general F, la N-[[4-[4-amino-1-[(3R)-3-piperidil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-fluoro-4-metil-benzamida (200,0 mg, 0,44 mmol) proporcionó N-[[4-[4-amino-1-[(3R)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-fluoro-4-metil-benzamida (14,0 mg, 0,03 mmol, 6 % de rendimiento).
UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,42 min, m/z 514,4 [M+H]⁺

UPLC-EM (ES⁺, acidez de larga duración): 3,22 min, m/z 514,3 [M+H]⁺

20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): 8,85-8,79 (m, 1H, NH), 8,27 (s, 1H, ArH), 7,80 (t, *J* 7,8 Hz, 1H, ArH), 7,66 (d, *J* 8,0 Hz, 2H, ArH), 7,63-7,56 (m, 1H, ArH), 7,51 (d, *J* 8,0 Hz, 2H, ArH), 7,18-7,08 (m, 1H, ArH), 6,87 (dd, ³*J*_{trans} 16,4, ³*J*_{cis} 10,4 Hz, 0,5H), 6,72 (dd, ³*J*_{trans} 16,4, ³*J*_{cis} 10,4 Hz, 0,5H), 6,14 (d, ³*J*_{trans} 16,4 Hz, 0,5H), 6,07 (d, ³*J*_{cis} 16,4 Hz, 0,5H), 5,71 (d, ³*J*_{cis} 10,4 Hz, 0,5H), 5,59 (d, ³*J*_{cis} 10,4 Hz, 0,5H), 4,78-4,65 (m, 1H), 4,56 (d, *J* 6,0 Hz, 2H, CH₂), 4,55-4,50 (m, 0,5H), 4,26-4,17 (m, 1H), 4,11-4,04 (m, 0,5H), 3,75-3,67 (m, 0,5H), 3,29-3,15 (m, 1H), 3,07-2,97 (m, 0,5H), 2,36 (s, 3H), 2,33-2,22 (m, 1H), 2,18-2,09 (m, 1H), 1,98-1,89 (m, 1H), 1,67-1,53 (m, 1H).

25 **Ejemplo 27:** N-[[4-[4-amino-1-[(3R)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2,4,5-trifluoro-benzamida

Ácido 4-[[[(2,4,5-trifluorobenzoyl)amino]metil]fenil]borónico

30 Siguiendo el procedimiento general B, el cloruro de 2,4,5-trifluorobenzoylo (0,13 ml, 1,00 mmol) y cloruro del ácido [4-(aminometil)fenil]borónico (186,4 mg, 1,00 mmol) proporcionaron el producto en bruto ácido [4-[[[(2,4,5-trifluorobenzoyl)amino]metil]fenil]borónico (229,1 mg, 0,74 mmol, 74 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,37 min, m/z 309,8 [M+H]⁺

(3R)-3-[4-amino-3-[4-[[[(2,4,5-trifluorobenzoyl)amino]metil]fenil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

35 Siguiendo el procedimiento general D, el ácido [4-[[[(2,4,5-trifluorobenzoyl)amino]metil]fenil]borónico (156,5 mg, 0,51 mmol) y (3R)-3-(4-amino-3-yodo-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (150,0 mg, 0,34 mmol) dieron, después de purificación adicional mediante cromatografía en columna ultrarrápida (DCM/MeOH 95:5), (3R)-3-[4-amino-3-[4-[[[(2,4,5-trifluorobenzoyl)amino]metil]fenil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (153,8 mg, 0,26 mmol, 78 %).
UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,74 min, m/z 582,4 [M+H]⁺

40 N-[[4-[4-amino-1-[(3R)-3-piperidil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2,4,5-trifluoro-benzamida

45 Siguiendo el procedimiento general E, el (3R)-3-[4-amino-3-[4-[[[(2,4,5-trifluorobenzoyl)amino]metil]fenil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (153,8 mg, 0,26 mmol) dio, después de purificación por columna SCX eluyendo con NH₃/MeOH, N-[[4-[4-amino-1-[(3R)-3-piperidil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2,4,5-trifluoro-benzamida (106,0 mg, 0,22 mmol, 83 % de rendimiento).

UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,18 min, m/z 482,1 [M+H]⁺

N-[[4-[4-amino-1-[(3R)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2,4,5-trifluoro-benzamida

50 Siguiendo el procedimiento general F, la N-[[4-[4-amino-1-[(3R)-3-piperidil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2,4,5-trifluoro-benzamida (106 mg, 0,22 mmol) proporcionó N-[[4-[4-amino-1-[(3R)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2,4,5-trifluoro-benzamida (40 mg, 0,07 mmol, 34 % de rendimiento).

UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,42 min, m/z 536,3 [M+H]⁺

UPLC-EM (ES⁺, acidez de larga duración): 3,22 min, m/z 536,3 [M+H]⁺

55 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): 9,07-9,01 (m, 1H, NH), 8,27 (s, 1H, ArH), 7,83-7,68 (m, 2H, ArH), 7,66 (d, *J* 8,0 Hz, 2H, ArH), 7,51 (d, *J* 8,0 Hz, 2H, ArH), 6,87 (dd, ³*J*_{trans} 16,4, ³*J*_{cis} 10,4 Hz, 0,5H), 6,72 (dd, ³*J*_{trans} 16,4, ³*J*_{cis} 10,4 Hz, 0,5H), 6,14 (d, ³*J*_{trans} 16,4 Hz, 0,5H), 6,07 (d, ³*J*_{cis} 16,4 Hz, 0,5H), 5,71 (d, ³*J*_{cis} 10,4 Hz, 0,5H), 5,59 (d, ³*J*_{cis} 10,4 Hz, 0,5H), 4,78-4,65 (m, 1H), 4,56 (d, *J* 6,0 Hz, 2H, CH₂), 4,55-4,49 (m, 0,5H), 4,25-4,16 (m, 1H), 4,12-4,04 (m, 0,5H), 3,75-3,67

(m, 0,5H), 3,29-3,15 (m, 1H), 3,07-2,97 (m, 0,5H), 2,33-2,22 (m, 1H), 2,18-2,09 (m, 1H), 1,98-1,89 (m, 1H), 1,67-1,53 (m, 1H).

Ejemplo 28: N-[[4-[4-amino-1-[(3R)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]fenil]metil]-4-fluoro-2-(trifluorometil)benzamida

5 Ácido [4-[[[4-fluoro-2-(trifluorometil)benzoil]amino]metil]fenil]borónico

Siguiendo el procedimiento general B, el cloruro del ácido [4-(aminometil)fenil]borónico (186 mg, 1,00 mmol) y cloruro de 4-fluoro-2-(trifluorometil)benzoilo (0,15 ml, 1,00 mmol) dieron ácido [4-[[[4-fluoro-2-(trifluorometil)benzoil]amino]metil]fenil]borónico (304 mg, 0,89 mmol, 89 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

10 UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,38 min, m/z 341,8 [M+H]⁺

Siguiendo el procedimiento general D, el ácido [4-[[[4-fluoro-2-(trifluorometil)benzoil]amino]metil]fenil]borónico (173 mg, 0,51 mmol) y (3R)-3-(4-amino-3-yodo-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (150 mg, 0,34 mmol) proporcionó (3R)-3-[4-amino-3-[4-[[[4-fluoro-2-(trifluorometil)benzoil]amino]metil]fenil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo en bruto (284 mg, 0,46 mmol, supuesto cuantitativo) en forma de un producto en bruto.

15 UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,72 min, m/z 614,4 [M+H]⁺

N-[[4-[4-amino-1-[(3R)-3-piperidil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]fenil]metil]-4-fluoro-2-(trifluorometil)benzamida

Siguiendo el procedimiento general E, el (3R)-3-[4-amino-3-[4-[[[4-fluoro-2-(trifluorometil)benzoil]amino]metil]fenil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (141 mg, 0,23 mmol) proporcionó N-[[4-[4-amino-1-[(3R)-3-piperidil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]fenil]metil]-4-fluoro-2-(trifluorometil)benzamida (91 mg, 0,18 mmol, 78 % de rendimiento).

20 UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,20 min, m/z 514,1 [M+H]⁺

N-[[4-[4-amino-1-[(3R)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]fenil]metil]-4-fluoro-2-(trifluorometil)benzamida

Siguiendo el procedimiento general F, la N-[[4-[4-amino-1-[(3R)-3-piperidil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]fenil]metil]-4-fluoro-2-(trifluorometil)benzamida (91,0 mg, 0,18 mmol) proporcionó N-[[4-[4-amino-1-[(3R)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]fenil]metil]-4-fluoro-2-(trifluorometil)benzamida (27,0 mg, 0,05 mmol, 27 % de rendimiento).

UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,43 min, m/z 568,3 [M+H]⁺

30 UPLC-EM (ES⁺, acidez de larga duración): 3,24 min, m/z 568,2 [M+H]⁺

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): 9,15 (t, *J* 6,0 Hz, 1H, NH), 8,27 (s, 1H, ArH), 7,74 (dd, *J* 9,4, *J* 2,4 Hz, 1H, ArH), 7,68-7,61 (m, 2H, ArH), 7,54-7,46 (m, 3H, ArH), 7,44-7,37 (m, 1H, ArH), 6,87 (dd, ³*J*_{trans} 16,5, ³*J*_{cis} 10,4 Hz, 0,5H), 6,78-6,65 (m, 0,5H), 6,13 (d, ³*J*_{trans} 16,5 Hz, 0,5H), 6,06 (d, ³*J*_{cis} 16,5 Hz, 0,5H), 5,71 (d, ³*J*_{cis} 10,4 Hz, 0,5H), 5,59 (d, ³*J*_{cis} 10,4 Hz, 0,5H), 4,81-4,62 (m, 1H), 4,53 (d, *J* 6,0 Hz, 2H, CH₂), 4,59-4,49 (m, 0,5H), 4,25-4,15 (m, 1H), 4,13-4,03 (m, 0,5H), 3,76-3,67 (m, 0,5H), 3,28-3,14 (m, 1H), 3,07-2,97 (m, 0,5H), 2,31-2,19 (m, 1H), 2,18-2,07 (m, 1H), 2,01-1,88 (m, 1H), 1,68-1,51 (m, 1H).

35

Ejemplo 29: N-[[4-[4-amino-1-[(3R)-1-ciano-3-piperidil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2,5-difluoro-benzamida

Siguiendo el procedimiento general G, la N-[[4-[4-amino-1-[(3R)-3-piperidil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2,5-difluoro-benzamida (92,0 mg, 0,20 mmol) proporcionó N-[[4-[4-amino-1-[(3R)-1-ciano-3-piperidil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2,5-difluoro-benzamida (21,0 mg, 0,04 mmol, 21 % de rendimiento).

UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,40 min, m/z 489,3 [M+H]⁺

UPLC-EM (ES⁺, acidez de larga duración): 3,13 min, m/z 489,3 [M+H]⁺

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) 9,10-9,01 (m, 1H, NH), 8,28 (s, 1H, ArH), 7,66 (d, *J* 8,2 Hz, 2H, ArH), 7,52 (d, *J* 8,2 Hz, 2H, ArH), 7,56-7,35 (m, 3H), 4,92-4,82 (m, 1H), 4,56 (d, *J* 6,0 Hz, 2H, CH₂), 3,64 (dd, *J* 12,5, 4,3 Hz, 1H), 3,55 (dd, *J* 12,5, 10,4 Hz, 1H), 3,45-3,38 (m, 1H), 3,22-3,11 (m, 1H), 2,24-2,05 (m, 2H), 1,96-1,72 (m, 2H).

45

Ejemplo 30: N-[[4-[4-amino-1-[(3R)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-metoxi-3-(trifluorometil)benzamida

Ácido [4-[[[2-metoxi-3-(trifluorometil)benzoil]amino]metil]fenil]borónico

A una solución de cloruro de 2-metoxi-3-(trifluorometil)benzoilo (239,0 mg, 1,00 mmol) en THF (2 M) en atmósfera de nitrógeno a 0 °C se le añadió fosfato potásico (584,0 mg, 2,75 mmol), seguido de clorhidrato del ácido 4-aminometilfenilborónico (187,0 mg, 1,00 mmol). Se permitió que la reacción volviera a ta y se agitó durante una noche. Se añadió agua y la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3 x). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar ácido [4-[[[2-metoxi-3-(trifluorometil)benzoil]amino]metil]fenil]borónico (211,0 mg, 0,60 mmol, 60 % de rendimiento) en forma de un sólido de

55

color blanquecino.

UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,48 min, m/z 353,8 [M+H]⁺

(3R)-3-[4-amino-3-[4-[[[2-metoxi-3-(trifluorometil)benzoil]amino]metil]fenil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

- 5 Siguiendo el procedimiento general D, el ácido [4-[[[2-metoxi-3-(trifluorometil)benzoil]amino]metil]fenil]borónico (191,0 mg, 0,54 mmol) y (3R)-3-(4-amino-3-yodo-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (160,0 mg, 0,36 mmol) dieron (3R)-3-[4-amino-3-[4-[[[2-metoxi-3-(trifluorometil)benzoil]amino]metil]fenil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (157,0 mg, 0,25 mmol, 70 % de rendimiento).
UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,82 min, m/z 626,5 [M+H]⁺

10 N-[[4-[4-amino-1-[(3R)-3-piperidil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-metoxi-3-(trifluorometil)benzamida

Siguiendo el procedimiento general E, el (3R)-3-[4-amino-3-[4-[[[2-metoxi-3-(trifluorometil)benzoil]amino]metil]fenil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (157,0 mg, 0,25 mmol) proporcionó N-[[4-[4-amino-1-[(3R)-3-piperidil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-metoxi-3-(trifluorometil)benzamida (117,0 mg, 0,22 mmol, 89 % de rendimiento).

- 15 UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,29 min, m/z 526,2 [M+H]⁺

N-[[4-[4-amino-1-[(3R)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-metoxi-3-(trifluorometil)benzamida

- 20 Siguiendo el procedimiento general F, la N-[[4-[4-amino-1-[(3R)-3-piperidil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-metoxi-3-(trifluorometil)benzamida (84,0 mg, 0,16 mmol) proporcionó N-[[4-[4-amino-1-[(3R)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-metoxi-3-(trifluorometil)benzamida (44,0 mg, 0,04 mmol, 46 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,52 min, m/z 580,3 [M+H]⁺

UPLC-EM (ES⁺, acidez de larga duración): 3,47 min, m/z 580,3 [M+H]⁺

- 25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): 9,11 (t, *J* 6,0 Hz, 1H, NH), 8,27 (s, 1H, ArH), 7,82-7,76 (m, 2H, ArH), 7,71-7,64 (m, 2H, ArH), 7,59-7,51 (m, 2H, ArH), 7,41-7,34 (m, 1H, ArH), 6,88 (dd, ³*J*_{trans} 16,3, ³*J*_{cis} 10,4 Hz, 0,5H), 6,72 (dd, ³*J*_{trans} 16,3, ³*J*_{cis} 10,4 Hz, 0,5H), 6,14 (d, ³*J*_{trans} 16,3 Hz, 0,5H), 6,07 (d, ³*J*_{cis} 10,4 Hz, 0,5H), 5,72 (d, ³*J*_{cis} 10,4 Hz, 0,5H), 5,59 (d, ³*J*_{cis} 10,4 Hz, 0,5H), 4,82-4,63 (m, 1H), 4,57 (d, *J* 6,0 Hz, 2H, CH₂), 4,60-4,50 (m, 0,5H), 4,27-4,15 (m, 1H), 4,13-4,04 (m, 0,5H), 3,70 (s, 3H, CH₃), 3,76-3,65 (m, 0,5H), 3,28-3,14 (m, 1H), 3,09-2,96 (m, 0,5H), 2,34-2,20 (m, 1H), 2,18-2,07 (m, 1H), 1,99-1,87 (m, 1H), 1,70-1,49 (m, 1H).

30 **Ejemplo 31: N-[[4-[4-amino-1-[(3R)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-fluoro-6-metoxibenzamida**

Ácido [4-[[[2-fluoro-6-metoxibenzoil]amino]metil]fenil]borónico

- 35 A una solución de cloruro de 2-fluoro-6-metoxibenzoilo (189,0 mg, 1,00 mmol) en THF (2 M) en atmósfera de nitrógeno a 0 °C se le añadió fosfato potásico (584,0 mg, 2,75 mmol), seguido de clorhidrato del ácido 4-aminometilfenilborónico (187,0 mg, 1,00 mmol). Se permitió que la reacción volviera a *ta* y se agitó durante una noche. Se añadió agua y la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3 x). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar ácido [4-[[[2-fluoro-6-metoxibenzoil]amino]metil]fenil]borónico (245,0 mg, 0,81 mmol, 81 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino.

- 40 UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,20 min, m/z 303,8 [M+H]⁺

(3R)-3-[4-amino-3-[4-[[[2-fluoro-6-metoxibenzoil]amino]metil]fenil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

- 45 Siguiendo el procedimiento general D, el ácido [4-[[[2-fluoro-6-metoxibenzoil]amino]metil]fenil]borónico (136,0 mg, 0,45 mmol) y (3R)-3-(4-amino-3-yodo-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (133,0 mg, 0,30 mmol) dieron (3R)-3-[4-amino-3-[4-[[[2-fluoro-6-metoxibenzoil]amino]metil]fenil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (156,0 mg, 0,27 mmol, 90 % de rendimiento).

UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,60 min, m/z 576,4 [M+H]⁺

N-[[4-[4-amino-1-[(3R)-3-piperidil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-fluoro-6-metoxibenzamida

- 50 Siguiendo el procedimiento general E, el (3R)-3-[4-amino-3-[4-[[[2-fluoro-6-metoxibenzoil]amino]metil]fenil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (150,0 mg, 0,26 mmol) proporcionó N-[[4-[4-amino-1-[(3R)-3-piperidil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-fluoro-6-metoxibenzamida (108,0 mg, 0,23 mmol, 87 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,07 min, m/z 476,2 [M+H]⁺

N-[[4-[4-amino-1-[(3R)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-fluoro-6-metoxibenzamida

Siguiendo el procedimiento general F, la *N*-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-fluoro-6-metoxibenzamida (76,0 mg, 0,16 mmol) proporcionó *N*-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-fluoro-6-metoxibenzamida (24,0 mg, 0,04 mmol, 27 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

5 UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,31 min, m/z 530,3 [M+H]⁺

UPLC-EM (ES⁺, acidez de larga duración): 2,93 min, m/z 530,2 [M+H]⁺

10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): 9,00 (t, *J* 6,0 Hz, 1H, NH), 8,28 (s, 1H, ArH), 7,70-7,63 (m, 2H, ArH), 7,55-7,50 (m, 2H, ArH), 7,45-7,37 (m, 1H), 7,03-6,66 (m, 4H), 6,14 (d, ³*J*_{trans} 16,5 Hz, 0,5H), 6,07 (d, ³*J*_{trans} 16,5 Hz, 0,5H), 5,72 (d, ³*J*_{cis} 10,4 Hz, 0,5H), 5,60 (d, ³*J*_{cis} 10,4 Hz, 0,5H), 4,79-4,64 (m, 1H), 4,54 (d, *J* 6,0 Hz, 2H, CH₂), 4,60-4,48 (m, 0,5H), 4,27-4,16 (m, 1H), 4,14-4,04 (m, 0,5H), 3,85 (s, 3H, CH₃), 3,77-3,65 (m, 0,5H), 3,29-3,14 (m, 1H), 3,09-2,95 (m, 0,5H), 2,32-2,21 (m, 1H), 2,18-2,07 (m, 1H), 1,99-1,89 (m, 1H), 1,68-1,50 (m, 1H).

Ejemplo 32: *N*-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-3-fluoro-benzamida

Ácido [4-[[[3-fluorobenzoil]amino]metil]fenil]borónico

15 Siguiendo el procedimiento general A, el clorhidrato del ácido [4-(aminometil)fenil]borónico (300,0 mg, 1,6 mmol) y cloruro de 3-fluorobenzoilo (0,21 ml, 1,76 mmol) proporcionó ácido [4-[[[3-fluorobenzoil]amino]metil]fenil]borónico (438,8 mg, 1,12 mmol, 70 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino.

UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,59 min, m/z 311,9 [M+H]⁺

20 (3*R*)-3-[4-amino-3-[4-[[[3-fluorobenzoil]amino]metil]fenil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

Siguiendo el procedimiento general D, el ácido [4-[[[3-fluorobenzoil]amino]metil]fenil]borónico (368,8 mg, 1,35 mmol) y (3*R*)-3-(4-amino-3-yodo-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (200,0 mg, 0,45 mmol) dieron (3*R*)-3-[4-amino-3-[4-[[[3-fluorobenzoil]amino]metil]fenil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (200,0 mg, 0,37 mmol, 81 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo.

25 UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,66 min, m/z 546,4 [M+H]⁺

N-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-3-fluoro-benzamida

Siguiendo el procedimiento general E, el (3*R*)-3-[4-amino-3-[4-[[[3-fluorobenzoil]amino]metil]fenil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (200,0 mg, 0,37 mmol) proporcionó *N*-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-3-fluoro-benzamida (187,0 mg, 0,42 mmol, 114 % de rendimiento)

30 UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,09 min, m/z 446,4 [M+H]⁺

N-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-3-fluoro-benzamida

35 Siguiendo el procedimiento general F, la *N*-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-3-fluoro-benzamida (187,0 mg, 0,42 mmol) proporcionó *N*-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-3-fluoro-benzamida (18,0 mg, 0,04 mmol, 8 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,36 min, m/z 500,3 [M+H]⁺

UPLC-EM (ES⁺, acidez de larga duración): 3,05 min, m/z 500,3 [M+H]⁺

40 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): 9,22 (t, *J* 6,0 Hz, 1H, NH), 8,27 (s, 1H, ArH), 7,79 (dt, *J* 7,5, *J* 1,2 Hz, 1H, ArH), 7,75-7,70 (m, 1H, ArH), 7,65 (d, *J* 7,8 Hz, 2H, ArH), 7,59-7,48 (m, 3H, ArH), 7,44-7,38 (m, 1H, ArH), 6,91-6,82 (m, 0,5H), 6,76-6,66 (m, 0,5H), 6,13 (d, *J* 16,8 Hz, 0,5H), 6,08 (d, *J* 16,8 Hz, 0,5H), 5,71 (d, *J* 10,4 Hz, 0,5H), 5,58 (d, *J* 10,4 Hz, 0,5H), 4,77-4,64 (m, 1H), 4,58 (d, *J* 6,0 Hz, 2H, CH₂), 4,58-4,51 (m, 0,5H), 4,25-4,16 (m, 1H), 4,11-4,04 (m, 0,5H), 3,75-3,66 (m, 0,5H), 3,27-3,14 (m, 1H), 3,07-2,97 (m, 0,5H), 2,33-2,20 (m, 1H), 2,16-2,08 (m, 1H), 1,97-1,89 (m, 1H), 1,65-1,52 (m, 1H).

Ejemplo 33: *N*-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-metoxi-4-(trifluorometil)benzamida

Ácido [4-[[[2-metoxi-4-(trifluorometil)benzoil]amino]metil]fenil]borónico

50 Siguiendo el procedimiento general A, el ácido 2-metoxi-4-(trifluorometil)benzoico (300,0 mg, 1,36 mmol) y ácido [4-(aminometil)fenil]borónico (226,3 mg, 1,50 mmol) proporcionaron ácido [4-[[[2-metoxi-4-(trifluorometil)benzoil]amino]metil]fenil]borónico (360,0 mg, 0,71 mmol, 52 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo.

UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,46 min, m/z 353,8 [M+H]⁺

(3*R*)-3-[4-amino-3-[4-[[[2-metoxi-4-(trifluorometil)benzoil]amino]metil]fenil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

Siguiendo el procedimiento general D, el ácido [4-[[[2-metoxi-4-(trifluorometil)benzoil]amino]metil]fenil]borónico y (3*R*)-

3-(4-amino-3-yodo-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (200,0 mg, 0,45 mmol) dieron (3*R*)-3-[4-amino-3-[4-[[[2-metoxi-4-(trifluorometil)benzoil]amino]metil]fenil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (330,0 mg, 0,37 mmol, 54 % de rendimiento).
UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,85 min, m/z 626,4 [M+H]⁺

5 *N*-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-metoxi-4-(trifluorometil)benzamida

Seguendo el procedimiento general E, el (3*R*)-3-[4-amino-3-[4-[[[2-metoxi-4-(trifluorometil)benzoil]amino]metil]fenil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (330,0 mg, 0,53 mmol) dio *N*-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-metoxi-4-(trifluorometil)benzamida (240,0 mg, 0,46 mmol, 86 % de rendimiento) en forma de una espuma de color amarillo.
UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,34 min, m/z 526,2 [M+H]⁺

N-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-metoxi-4-(trifluorometil)benzamida

Seguendo el procedimiento general F, la *N*-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-metoxi-4-(trifluorometil)benzamida (240,0 mg, 0,46 mmol) proporcionó *N*-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-metoxi-4-(trifluorometil)benzamida (28,0 mg, 0,05 mmol, 11 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,55 min, m/z 580,3 [M+H]⁺

UPLC-EM (ES⁺, acidez de larga duración): 3,55 min, m/z 580,2 [M+H]⁺

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): 8,92 (t, *J* 6,0 Hz, 1H, NH), 8,27 (s, 1H, ArH), 7,86 (d, *J* 7,8 Hz, 1H, ArH), 7,80 (d, *J* 7,8 Hz, 2H, ArH), 7,53 (d, *J* 7,8 Hz, 2H, ArH), 7,44 (s, 1H, ArH), 7,40 (d, *J* 7,8 Hz, 1H, ArH), 6,87 (dd, ³*J*_{trans} 16,6, ³*J*_{cis} 10,4 Hz, 0,5H), 6,72 (dd, ³*J*_{trans} 16,6, ³*J*_{cis} 10,4 Hz, 0,5H), 6,14 (d, *J* 16,8 Hz, 0,5H), 6,07 (d, *J* 16,8 Hz, 0,5H), 5,71 (d, *J* 10,4 Hz, 0,5H), 5,58 (d, *J* 10,4 Hz, 0,5H), 4,77-4,66 (m, 1H), 4,60 (d, *J* 6,0 Hz, 2H, CH₂), 4,58-4,53 (m, 0,5H), 4,25-4,16 (m, 1H), 4,11-4,04 (m, 0,5H), 3,99 (s, 3H, OCH₃), 3,75-3,68 (m, 0,5H), 3,27-3,14 (m, 1H), 3,06-2,97 (m, 0,5H), 2,33-2,22 (m, 1H), 2,16-2,09 (m, 1H), 1,97-1,89 (m, 1H), 1,65-1,52 (m, 1H).

25 **Ejemplo 34:** *N*-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-cloro-5-(trifluorometil)benzamida

Ácido [4-[[[2-cloro-4-(trifluorometil)benzoil]amino]metil]fenil]borónico

A una solución en agitación de cloruro de 2-cloro-5-(trifluorometil)benzoílo (0,16 ml, 1,00 mmol) en DCM (5 ml) se le añadió trietilamina (0,56 ml, 4,00 mmol) y ácido [4-(aminometil)fenil]borónico (151,0 mg, 1,00 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche, se inactivó con agua y después se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se filtraron sobre un separador de fases y se concentraron al vacío para producir ácido [4-[[[2-cloro-4-(trifluorometil)benzoil]amino]metil]fenil]borónico (437,8 mg, 1,22 mmol, 122 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,52 min, m/z 357,9 [M+H]⁺

35 (3*R*)-3-[4-amino-3-[4-[[[2-cloro-5-(trifluorometil)benzoil]amino]metil]fenil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

Seguendo el procedimiento general D, el ácido [4-[[[2-cloro-5-(trifluorometil)benzoil]amino]metil]fenil]borónico (241,4 mg, 0,68 mmol) y (3*R*)-3-(4-amino-3-yodo-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (200,0 mg, 0,45 mmol) dieron (3*R*)-3-[4-amino-3-[4-[[[2-cloro-5-(trifluorometil)benzoil]amino]metil]fenil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (126,8 mg, 0,20 mmol, 45 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo.

UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,81 min, m/z 631,1 [M+H]⁺

N-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-cloro-5-(trifluorometil)benzamida

Seguendo el procedimiento general E, el (3*R*)-3-[4-amino-3-[4-[[[2-cloro-5-(trifluorometil)benzoil]amino]metil]fenil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (126,8 mg, 0,20 mmol) dio *N*-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-cloro-5-(trifluorometil)benzamida (66,4 mg, 0,13 mmol, 62 % de rendimiento) en forma de una película de color amarillo oscuro.
UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,25 min, m/z 531,0 [M+H]⁺

N-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-cloro-5-(trifluorometil)benzamida

Seguendo el procedimiento general F, la *N*-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-cloro-5-(trifluorometil)benzamida (66,4 mg, 0,13 mmol) proporcionó *N*-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-cloro-5-(trifluorometil)benzamida (21,0 mg, 0,04 mmol, 29 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,52 min, m/z 580,4 [M+H]⁺

UPLC-EM (ES⁺, acidez de larga duración): 3,45 min, m/z 580,4 [M+H]⁺

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm, 1:1 mezcla de confórmeros) 9,23 (t, ³J 6,0 Hz, 1H, NH), 8,27 (d, ³J 1,6 Hz, 1H, ArH), 7,90-7,83 (m, 2H, ArH), 7,79 (d, ³J 8,3 Hz, 1H, ArH), 7,67 (d, ³J 8,0 Hz, 2H, ArH), 7,56 (d, ³J 8,0 Hz, 2H, ArH), 6,87 (dd, ³J_{trans} 16,0, ³J_{cis} 10,6 Hz, 0,5H), 6,73 (dd, ³J_{trans} 16,0, ³J_{cis} 10,6 Hz, 0,5H), 6,14 (d, ³J_{trans} 16,0 Hz, 0,5H), 6,07 (d, ³J_{trans} 16,0 Hz, 0,5H), 5,72 (d, ³J_{cis} 10,6 Hz, 0,5H), 5,59 (d, ³J_{cis} 10,6 Hz, 0,5H), 4,78-4,66 (m, 1H), 4,58 (d, ³J 6,0 Hz, 2H, CH₂), 4,58-4,52 (m, 1H), 4,25-4,17 (m, 0,5H), 4,12-4,05 (m, 0,5H), 3,76-3,67 (m, 0,5H), 3,28-3,18 (m, 1H), 3,07-2,98 (m, 0,5H), 2,33-2,21 (m, 1H), 2,17-2,09 (m, 1H), 1,98-1,90 (m, 1H), 1,67-1,55 (m, 1H).

Ejemplo 35: *N*-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-3-cloro-benzamida

10 Ácido [4-[[[(3-clorobenzoil)amino]metil]fenil]borónico

Siguiendo el procedimiento general B, el clorhidrato del ácido [4-(aminometil)fenil]borónico (300,0 mg, 1,60 mmol) y cloruro de 3-clorobenzoilo (0,23 ml, 1,76 mmol) dieron ácido [4-[[[(3-clorobenzoil)amino]metil]fenil]borónico (519,9 mg, 1,17 mmol, 73 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro.

UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,38 min, m/z 289,9 [M+H]⁺

15 (3*R*)-3-[4-amino-3-[4-[[[(3-clorobenzoil)amino]metil]fenil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

Siguiendo el procedimiento general D, el ácido [4-[[[(3-clorobenzoil)amino]metil]fenil]borónico (146,6 mg, 0,51 mmol) y (3*R*)-3-(4-amino-3-yodo-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (150,0 mg, 0,36 mmol) dieron (3*R*)-3-[4-amino-3-[4-[[[(3-clorobenzoil)amino]metil]fenil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (153,0 mg, 0,27 mmol, 81 % de rendimiento) en forma de una espuma de color pardo.

CL-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,74 min, m/z 563,0 [M+H]⁺

N-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-3-cloro-benzamida

Siguiendo el procedimiento general E, el (3*R*)-3-[4-amino-3-[4-[[[(3-clorobenzoil)amino]metil]fenil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (153,0 mg, 0,27 mmol) proporcionó *N*-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-3-cloro-benzamida (74,0 mg, 0,16 mmol, 59 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo. CL-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,18 min, m/z 462,2 [M+H]⁺

N-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-3-cloro-benzamida

Siguiendo el procedimiento general F, la *N*-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-3-cloro-benzamida (74,0 mg, 0,16 mmol) dio *N*-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-3-cloro-benzamida (36,0 mg, 0,07 mmol, 43 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,45 min, m/z 517,0 [M+H]⁺

UPLC-EM (ES⁺, acidez de larga duración): 3,25 min, m/z 516,2 [M+H]⁺

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm, 1:1 mezcla de confórmeros) 9,24 (t, ³J 6,0 Hz, 1H, ArH), 8,27 (s, 1H, ArH), 7,97 (t, ³J 1,8 Hz, 1H, ArH), 7,91-7,88 (m, 1H, ArH), 7,66-7,62 (m, 3H, ArH), 7,57-7,49 (m, 3H, ArH), 6,87 (dd, ³J_{trans} 16,8, ³J_{cis} 10,5 Hz, 0,5H), 6,72 (dd, ³J_{trans} 16,8, ³J_{cis} 10,5 Hz, 0,5H), 6,13 (d, ³J_{trans} 16,8 Hz, 0,5H), 6,07 (d, ³J_{trans} 16,8 Hz, 0,5H), 5,71 (d, ³J_{cis} 10,5 Hz, 0,5H), 5,59 (d, ³J_{cis} 10,5 Hz, 0,5H), 4,78-4,66 (m, 1H, CH), 4,57 (d, ³J 6,0 Hz, 2H, CH₂), 4,58-4,51 (m, 0,5H), 4,25-4,16 (m, 1H, CH), 4,11-4,04 (m, 0,5H), 3,75-3,66 (m, 0,5H), 3,27-3,17 (m, 1H), 3,07-2,97 (m, 0,5H), 2,33-2,21 (m, 1H), 2,17-2,08 (m, 1H), 1,97-1,90 (m, 1H), 1,66-1,52 (m, 1H).

Ejemplo 36: *N*-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-fluoro-4-(trifluorometil)benzamida

Ácido [4-[[[2-fluoro-4-(trifluorometil)benzoil]amino]metil]fenil]borónico

A cloruro de 2-fluoro-4-(trifluorometil)benzoilo (226 mg, 1 mmol) en atmósfera de nitrógeno a 0 °C se le añadió fosfato potásico (584 mg; 2,75 mmol.), seguido de clorhidrato del ácido 4-aminometilfenilborónico (187 mg, 1,00 mmol). Se permitió que la reacción volviera a ta y se agitó durante una noche. Se añadió agua y la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3 veces). Los extractos combinados se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar ácido [4-[[[2-fluoro-4-(trifluorometil)benzoil]amino]metil]fenil]borónico (245 mg, 0,72 mmol, 72 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo, que se usó en bruto en la siguiente etapa.

UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,42 min, m/z 341,9 [M+H]⁺

(3*R*)-3-[4-amino-3-[4-[[[2-fluoro-4-(trifluorometil)benzoil]amino]metil]fenil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

Siguiendo el procedimiento general D, el ácido [4-[[[2-fluoro-4-(trifluorometil)benzoil]amino]metil]fenil]borónico (144 mg, 0,42 mmol) y (3*R*)-3-(4-amino-3-yodo-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (125 mg, 0,28 mmol) dieron (3*R*)-3-[4-amino-3-[4-[[[2-fluoro-4-(trifluorometil)benzoil]amino]metil]fenil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (111 mg, 0,18 mmol, 64 % de rendimiento).

UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,83 min, m/z 614,4 [M+H]⁺

N-[[4-[4-amino-1-[(3R)-3-piperidil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-fluoro-4-(trifluorometil)benzamida

5 Siguiendo el procedimiento general E, el (3R)-3-[4-amino-3-[4-[[2-fluoro-4-(trifluorometil)benzoil]amino]metil]fenil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (111 mg, 0,18 mmol) proporcionó N-[[4-[4-amino-1-[(3R)-3-piperidil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-fluoro-4-(trifluorometil)benzamida (76 mg, 0,15 mmol, 82 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino.
UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,30 min, m/z 514,2 [M+H]⁺

N-[[4-[4-amino-1-[(3R)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-fluoro-4-(trifluorometil)benzamida

10 Siguiendo el procedimiento general F, la N-[[4-[4-amino-1-[(3R)-3-piperidil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-fluoro-4-(trifluorometil)benzamida (73 mg, 0,14 mmol) proporcionó N-[[4-[4-amino-1-[(3R)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-fluoro-4-(trifluorometil)benzamida (64 mg, 0,11 mmol, 79 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco

UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,53 min, m/z 568,2 [M+H]⁺

15 UPLC-EM (ES⁺, acidez de larga duración): 3,47 min, m/z 568,3 [M+H]⁺

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm, 1:1 mezcla de confórmeros) 9,19 (t, ³J 6,0 Hz, 1H, NH), 8,27 (s, 1H, ArH), 7,91-7,82 (m, 2H, ArH), 7,73-7,63 (m, 3H, ArH), 7,53 (d, ³J 8,3 Hz, 2H, ArH), 6,88 (dd, ³J_{trans} 16,2, ³J_{cis} 10,5 Hz, 0,5H), 6,72 (dd, ³J_{trans} 16,2, ³J_{cis} 10,5 Hz, 0,5H), 6,14 (d, ³J_{trans} 16,2 Hz, 0,5H), 6,07 (d, ³J_{trans} 16,2 Hz, 0,5H), 5,72 (d, ³J_{cis} 10,5 Hz, 0,5H), 5,59 (d, ³J_{cis} 10,5 Hz, 0,5H), 4,78-4,65 (m, 1H), 4,59 (d, ³J 6,0 Hz, 2H, CH₂), 4,58-4,50 (m, 0,5H), 4,26-4,16 (m, 1H), 4,12-4,04 (m, 0,5H), 3,75-3,67 (m, 0,5H), 3,30-3,15 (m, 1H), 3,08-2,98 (m, 0,5H), 2,32-2,21 (m, 1H), 2,18-2,08 (m, 1H), 1,98-1,89 (m, 1H), 1,66-1,53 (m, 1H).

20

Ejemplo 37: N-[[4-[4-amino-1-[(3R)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]fenil]metil]-3-fluoro-piridin-4-carboxamida

Ácido [4-[[3-fluoropiridin-4-carbonil]amino]metil]fenil]borónico

25 Siguiendo el procedimiento general A, el ácido [4-(aminometil)fenil]borónico (294,2 mg, 1,95 mmol) y ácido 2-fluoronicotínico (250,0 mg, 1,77 mmol) proporcionaron ácido [4-[[3-fluoropiridin-4-carbonil]amino]metil]fenil]borónico (160,0 mg, 0,58 mmol, 33 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo.
UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,03 min, m/z 274,8 [M+H]⁺

30 (3R)-3-[4-amino-3-[4-[[3-fluoropiridin-4-carbonil]amino]metil]fenil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

Siguiendo el procedimiento general D, el ácido [4-[[3-fluoropiridin-4-carbonil]amino]metil]fenil]borónico (166,6 mg, 0,61 mmol), (3R)-3-(4-amino-3-yodo-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (200,0 mg, 0,45 mmol) dieron (3R)-3-[4-amino-3-[4-[[3-fluoropiridin-4-carbonil]amino]metil]fenil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (160,0 mg, 0,20 mmol, 51 % de rendimiento) en forma de una espuma de color pardo.

35 UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,50 min, m/z 547,4 [M+H]⁺

N-[[4-[4-amino-1-[(3R)-3-piperidil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]fenil]metil]-3-fluoro-piridin-4-carboxamida

40 Siguiendo el procedimiento general E, el (3R)-3-[4-amino-3-[4-[[3-fluoropiridin-4-carbonil]amino]metil]fenil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (160,0 mg, 0,29 mmol) proporcionó N-[[4-[4-amino-1-[(3R)-3-piperidil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]fenil]metil]-3-fluoro-piridin-4-carboxamida (100,0 mg, 0,22 mmol, 77 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo.
UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 0,97 min, m/z 447,2 [M+H]⁺

N-[[4-[4-amino-1-[(3R)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]fenil]metil]-3-fluoro-piridin-4-carboxamida

45 Siguiendo el procedimiento general F, la N-[[4-[4-amino-1-[(3R)-3-piperidil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]fenil]metil]-3-fluoro-piridin-4-carboxamida (100,0 mg, 0,22 mmol) proporcionó, después de la purificación mediante HPLC preparativa y la eliminación de la sal mediante un cartucho SCX, N-[[4-[4-amino-1-[(3R)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]fenil]metil]-3-fluoro-piridin-4-carboxamida (7,0 mg, 0,01 mmol, 5 % de rendimiento).

UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,19 min, m/z 501,4 [M+H]⁺

50 UPLC-EM (ES⁺, acidez de larga duración): 2,65 min, m/z 501,3 [M+H]⁺

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm, 1:1 mezcla de confórmeros): 9,26 (t, ³J 6,0 Hz, 1H, NH), 8,72 (d, ³J 1,6 Hz, 1H, ArH), 8,56 (dd, ³J 5,0, ⁴J 1,3 Hz, 1H, ArH), 8,27 (s, 1H, ArH), 7,67-7,63 (m, 3H, ArH), 7,52 (d, ³J 8,5 Hz, 2H, ArH), 6,87 (dd, ³J_{trans} 16,2, ³J_{cis} 10,5 Hz, 0,5H), 6,71 (dd, ³J_{trans} 16,2, ³J_{cis} 10,5 Hz, 0,5H), 6,13 (d, ³J_{trans} 16,2 Hz, 0,5H), 6,06 (d, ³J_{trans} 16,2 Hz, 0,5H), 5,71 (d, ³J_{cis} 10,5 Hz, 0,5H), 5,58 (d, ³J_{cis} 10,5 Hz, 0,5H), 4,77-4,64 (m, 1H), 4,58 (d, ³J 6,0 Hz, 2H, CH₂), 4,56-4,51 (m, 0,5H), 4,24-4,16 (m, 1H), 4,11-4,04 (m, 0,5H), 3,75-3,67 (m, 0,5H), 3,25-3,15 (m, 1H), 3,07-

55

2,98 (m, 0,5H), 2,32-2,21 (m, 1H), 2,16-2,09 (m, 1H), 1,98-1,89 (m, 1H), 1,66-1,53 (m, 1H).

Ejemplo 38: N-[[4-[4-amino-1-[(3R)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]fenil]metil]-3-fluoro-piridin-2-carboxamida

Ácido [4-[(3-fluoropiridin-2-carbonil)amino]metil]fenil]borónico

5 Siguiendo el procedimiento general A, el ácido [4-(aminometil)fenil]borónico (294,2 mg, 1,95 mmol) y ácido 3-fluoropiridin-2-carboxílico (250,0 mg, 1,77 mmol) proporcionó ácido [4-[(3-fluoropiridin-2-carbonil)amino]metil]fenil]borónico (190,0 mg, 0,69 mmol, 39 % de rendimiento) en forma de una espuma de color amarillo.

UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 0,94 min, m/z 274,7 [M+H]⁺

10 (3R)-3-[4-amino-3-[4-[(3-fluoropiridin-2-carbonil)amino]metil]fenil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

15 Siguiendo el procedimiento general D, el ácido [[4-[(3-fluoropiridin-2-carbonil)amino]metil]fenil]borónico (185,1 mg, 0,68 mmol), (3R)-3-(4-amino-3-yodo-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (200,0 mg, 0,45 mmol) dieron (3R)-3-[4-amino-3-[4-[(3-fluoropiridin-2-carbonil)amino]metil]fenil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (230,0 mg, 0,42 mmol, 93 % de rendimiento) en forma de una espuma de color amarillo.

UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,55 min, m/z 547,5 [M+H]⁺

N-[[4-[4-amino-1-[(3R)-3-piperidil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]fenil]metil]-3-fluoro-piridin-2-carboxamida

20 Siguiendo el procedimiento general E, el (3R)-3-[4-amino-3-[4-[(3-fluoropiridin-2-carbonil)amino]metil]fenil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (230,0 mg, 0,42 mmol) proporcionó N-[[4-[4-amino-1-[(3R)-3-piperidil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]fenil]metil]-3-fluoro-piridin-2-carboxamida (110,0 mg, 0,25 mmol, 59 % de rendimiento) en forma de una espuma de color amarillo.

UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 0,98 min, m/z 447,2 [M+H]⁺

N-[[4-[4-amino-1-[(3R)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]fenil]metil]-3-fluoro-piridin-2-carboxamida

25 Siguiendo el procedimiento general F, la N-[[4-[4-amino-1-[(3R)-3-piperidil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]fenil]metil]-3-fluoro-piridin-2-carboxamida (100,0 mg, 0,22 mmol) proporcionó, después de la purificación mediante HPLC preparativa y la eliminación de la sal mediante un cartucho SCX, N-[[4-[4-amino-1-[(3R)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]fenil]metil]-3-fluoro-piridin-2-carboxamida (13,0 mg, 0,03 mmol, 11 % de rendimiento) en forma de una película fina.

30 UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,24 min, m/z 501,3 [M+H]⁺

UPLC-EM (ES⁺, acidez de larga duración): 2,75 min, m/z 501,3 [M+H]⁺

35 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm, 1:1 mezcla de confórmers): 9,30 (t, ³J 6,4 Hz, 1H, NH), 8,51 (dt, J 4,6, J 1,5 Hz, 1H, ArH), 8,26 (s, 1H, ArH), 7,91-7,86 (m, 1H, ArH), 7,71-7,67 (m, 1H, ArH), 7,64 (d, ³J 8,0 Hz, 2H, ArH), 7,51 (d, ³J 8,3 Hz, 2H, ArH), 6,86 (dd, ³J_{trans} 16,2, ³J_{cis} 10,5 Hz, 0,5H), 6,71 (dd, ³J_{trans} 16,2, ³J_{cis} 10,5 Hz, 0,5H), 6,12 (d, ³J_{trans} 16,2 Hz, 0,5H), 6,06 (d, ³J_{trans} 16,2 Hz, 0,5H), 5,71 (d, ³J_{cis} 10,5 Hz, 0,5H), 5,58 (d, ³J_{cis} 10,5 Hz, 0,5H), 4,77-4,64 (m, 1H), 4,56 (d, ³J 6,0 Hz, 2H, CH₂), 4,55-4,51 (m, 0,5H), 4,25-4,16 (m, 1H), 4,11-4,03 (m, 0,5H), 3,74-3,65 (m, 0,5H), 3,26-3,15 (m, 1H), 3,04-2,96 (m, 0,5H), 2,31-2,22 (m, 1H), 2,16-2,07 (m, 1H), 1,97-1,89 (m, 1H), 1,66-1,52 (m, 1H).

Ejemplo 39: N-[[4-[4-amino-1-[(3R)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-fluoro-3-metoxi-benzamida

40 Ácido [4-[(2-fluoro-3-metoxi-benzoil)amino]metil]fenil]borónico

45 A una solución de cloruro de 2-fluoro-3-metoxi-benzoilo (0,29 ml, 1,66 mmol) en THF (2 M) en atmósfera de nitrógeno a 0 °C se le añadió fosfato potásico tribásico (878,8 mg, 4,14 mmol), seguido de ácido [4-(aminometil)fenil]borónico (250,0 mg, 1,66 mmol). Se permitió que la reacción volviera a ta y se agitó durante una noche. Se añadió agua y la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3 x). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar ácido [4-[(2-fluoro-3-metoxi-benzoil)amino]metil]fenil]borónico en bruto (200,0 mg, 0,67 mmol, 40 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,26 min, m/z 303,9 [M+H]⁺

50 (3R)-3-[4-amino-3-[4-[(2-fluoro-3-metoxi-benzoil)amino]metil]fenil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

Siguiendo el procedimiento general D, el ácido [4-[(2-fluoro-3-metoxi-benzoil)amino]metil]fenil]borónico (204,7 mg, 0,68 mmol) y (3R)-3-(4-amino-3-yodo-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (200,0 mg, 0,45 mmol) dieron (3R)-3-[4-amino-3-[4-[(2-fluoro-3-metoxi-benzoil)amino]metil]fenil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (200,0 mg, 0,35 mmol, 77 % de rendimiento) en forma de una espuma de color

amarillo.

UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,64 min, m/z 576,5 [M+H]⁺

N-[[4-[4-amino-1-[(3R)-3-piperidil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-fluoro-3-metoxi-benzamida

5 Siguiendo el procedimiento general E, el (3R)-3-[4-amino-3-[4-[[2-fluoro-3-metoxi-benzoil]amino]metil]fenil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (200,0 mg, 0,35 mmol) proporcionó N-[[4-[4-amino-1-[(3R)-3-piperidil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-fluoro-3-metoxi-benzamida (130,0 mg, 0,27 mmol, 78 % de rendimiento) en forma de una espuma clara.

UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,07 min, m/z 476,4 [M+H]⁺

N-[[4-[4-amino-1-[(3R)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-fluoro-3-metoxibenzamida

10 Siguiendo el procedimiento general F, la N-[[4-[4-amino-1-[(3R)-3-piperidil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-fluoro-3-metoxi-benzamida (130,0 mg, 0,27 mmol) proporcionó, después de la purificación mediante HPLC preparativa y la eliminación de la sal mediante un cartucho SCX, N-[[4-[4-amino-1-[(3R)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-fluoro-3-metoxi-benzamida (16,0 mg, 0,03 mmol, 11 % de rendimiento) en forma de una película fina.

15 UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,35 min, m/z 530,3 [M+H]⁺

UPLC-EM (ES⁺, acidez de larga duración): 3,03 min, m/z 530,2 [M+H]⁺

20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm, 1:1 mezcla de confórmers): 8,95 (t, ³J 6,1 Hz, 1H, NH), 8,26 (s, 1H, ArH), 7,65 (d, ³J 7,6 Hz, 2H, ArH), 7,50 (d, ³J 7,6 Hz, 2H, ArH), 7,32-7,26 (m, 1H, ArH), 7,23-7,18 (m, 1H, ArH), 7,17-7,13 (m, 1H, ArH), 6,86 (dd, ³J_{trans} 16,5, ³J_{cis} 10,5 Hz, 0,5H), 6,71 (dd, ³J_{trans} 16,5, ³J_{cis} 10,5 Hz, 0,5H), 6,13 (d, ³J_{trans} 16,5 Hz, 0,5H), 6,06 (d, ³J_{trans} 16,5 Hz, 0,5H), 5,70 (d, ³J_{cis} 10,5 Hz, 0,5H), 5,58 (d, ³J_{cis} 10,5 Hz, 0,5H), 4,76-4,64 (m, 1H), 4,55 (d, ³J 6,0 Hz, 2H, CH₂), 4,57-4,50 (m, 0,5H), 4,25-4,15 (m, 1H), 4,11-4,06 (m, 0,5H), 3,87 (s, 3H, OCH₃), 3,74-3,66 (m, 0,5H), 3,27-3,15 (m, 1H), 3,04-2,96 (m, 0,5H), 2,32-2,21 (m, 1H), 2,16-2,07 (m, 1H), 1,99-1,88 (m, 1H), 1,65-1,53 (m, 1H).

Ejemplo 40: N-[[4-[4-amino-1-[(3R)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-cloro-benzamida

25 Ácido [4-[[2-clorobenzoil]amino]metil]fenil]borónico

Siguiendo el procedimiento general B, el clorhidrato del ácido [4-(aminometil)fenil]borónico (300,0 mg, 1,6 mmol) y cloruro de 2-clorobenzoilo (308,1 mg, 1,76 mmol) dieron ácido [4-[[2-clorobenzoil]amino]metil]fenil]borónico (368,2 mg, 0,95 mmol, 60 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino.

UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,25 min, m/z 289,8 [M+H]⁺

30 (3R)-3-[4-amino-3-[4-[[2-clorobenzoil]amino]metil]fenil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

35 Siguiendo el procedimiento general D, el ácido [4-[[2-clorobenzoil]amino]metil]fenil]borónico (367,5 mg, 0,95 mmol) y (3R)-3-(4-amino-3-yodo-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (235 mg, 0,53 mmol) dieron (3R)-3-[4-amino-3-[4-[[2-clorobenzoil]amino]metil]fenil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (450 mg, 0,52 mmol, 98 % de rendimiento) en forma de una espuma de color pardo.

UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,65 min, m/z 563,1 [M+H]⁺

N-[[4-[4-amino-1-[(3R)-3-piperidil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-cloro-benzamida

40 Siguiendo el procedimiento general E, el (3R)-3-[4-amino-3-[4-[[2-clorobenzoil]amino]metil]fenil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (450,0 mg, 0,52 mmol) proporcionó N-[[4-[4-amino-1-[(3R)-3-piperidil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-cloro-benzamida (192 mg, 0,37 mmol, 72 % de rendimiento) en forma de una espuma de color blanquecino/pardo.

UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,07 min, m/z 462,2 [M+H]⁺

N-[[4-[4-amino-1-[(3R)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-cloro-benzamida

45 Siguiendo el procedimiento general F, la N-[[4-[4-amino-1-[(3R)-3-piperidil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-cloro-benzamida (192,0 mg, 0,42 mmol) dio N-[[4-[4-amino-1-[(3R)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-cloro-benzamida (22,4 mg, 0,04 mmol, 10 % de rendimiento) en forma de una espuma de color blanquecino.

UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,34 min, m/z 517,1 [M+H]⁺ (96 %)

UPLC-EM (ES⁺, acidez de larga duración): 2,99 min, m/z 517 [M+H]⁺ (97 %)

50 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm, 1:1 mezcla de confórmers) 9,06 (t, J 6,0 Hz, 1H, NH), 8,27 (s, 1H, ArH), 7,66 (d, J 8,0 Hz, 2H, ArH), 7,55 (d, J 8,0 Hz, 2H, ArH), 7,53-7,48 (m, 2H, ArH), 7,48-7,40 (m, 2H, ArH), 6,88 (dd, ³J_{trans} 16,4, ³J_{cis} 10,4 Hz, 0,5H), 6,73 (dd, ³J_{trans} 16,4, ³J_{cis} 10,4 Hz, 0,5H), 6,14 (d, ³J_{trans} 16,4 Hz, 0,5H), 6,07 (d, ³J_{trans} 16,4 Hz, 0,5H), 5,72 (d, ³J_{cis} 10,4 Hz, 0,5H), 5,59 (d, ³J_{cis} 10,4 Hz, 0,5H), 4,78-4,65 (m, 1H), 4,55 (d, J 6,0 Hz, 2H, CH₂), 4,57-4,50 (m, 0,5H), 4,27-4,17 (m, 1H), 4,13-4,04 (m, 0,5H), 3,76-3,67 (m, 0,5H), 3,27-3,15 (m, 1H), 3,07-2,97 (m, 0,5H), 2,31-2,22 (m, 1H), 2,18-2,09 (m, 1H), 1,98-1,90 (m, 1H), 1,67-1,52 (m, 1H).

55

Ejemplo 41: N-[[4-[4-amino-1-[(3R)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]fenil]metil]-3-metil-benzamidaÁcido [4-[[[(3-metilbenzoil)amino]metil]fenil]borónico

5 Siguiendo el procedimiento general B, el cloruro de 3-metilbenzoilo (0,2 ml, 1,76 mmol) y clorhidrato del ácido [4-(aminometil)fenil]borónico (300,0 mg, 1,60 mmol) proporcionaron ácido [4-[[[(3-metilbenzoil)amino]metil]fenil]borónico (393,8 mg, 0,97 mmol, 60 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino.
UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,33 min, m/z 269,8 [M] (66 %)

(3R)-3-[4-amino-3-[4-[[[(3-metilbenzoil)amino]metil]fenil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

10 Siguiendo el procedimiento general D-2, el ácido [4-[[[(3-metilbenzoil)amino]metil]fenil]borónico (181,7 mg, 0,68 mmol) y (3R)-3-(4-amino-3-yodo-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (200,0 mg, 0,45 mmol) dieron, después de purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (DCM/MeOH 100:0 a 90:10) para dar (3R)-3-[4-amino-3-[4-[[[(3-metilbenzoil)amino]metil]fenil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (161,0 mg, 0,24 mmol, 53 % de rendimiento) en forma de una goma de color pardo oscuro.
15 UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,70 min, m/z 542,5 [M+H]⁺ (82 %)

N-[[4-[4-amino-1-[(3R)-3-piperidil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]fenil]metil]-3-metil-benzamida

20 Siguiendo el procedimiento general E, el (3R)-3-[4-amino-3-[4-[[[(3-metilbenzoil)amino]metil]fenil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (161,0 mg, 0,30 mmol) dio, después de purificación adicional por cromatografía en columna ultrarrápida (DCM/NH₃ 7 N en MeOH 100:0 a 90:10), N-[[4-[4-amino-1-[(3R)-3-piperidil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]fenil]metil]-3-metil-benzamida (100,8 mg, 0,21 mmol, 69 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo.
UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,15 min, m/z 442,3 [M+H]⁺ (98 %)

N-[[4-[4-amino-1-[(3R)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]fenil]metil]-3-metil-benzamida

25 Siguiendo el procedimiento general F, la N-[[4-[4-amino-1-[(3R)-3-piperidil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]fenil]metil]-3-metil-benzamida (100,8 mg, 0,23 mmol) dio, purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (DCM/MeOH 100:0 a 90:10), N-[[4-[4-amino-1-[(3R)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]fenil]metil]-3-metil-benzamida (34,7 mg, 0,06 mmol, 28 % de rendimiento) en forma de un sólido de color crema.
UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,39 min, m/z 496,5 [M+H]⁺
UPLC-EM (ES⁺, acidez de larga duración): 3,14 min, m/z 496,4 [M+H]⁺
30 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm, 1:1 mezcla de confórmeros) 9,06 (t, *J* 6,0 Hz, 1H, NH), 8,27 (s, 1H, ArH), 7,77-7,74 (m, 1H, ArH), 7,73-7,70 (m, 1H, ArH), 7,67-7,62 (m, 2H, ArH), 7,52-7,48 (m, 2H, ArH), 7,40-7,35 (m, 2H, ArH), 6,87 (dd, ³*J*_{trans} 16,2, ³*J*_{cis} 10,4 Hz, 0,5H), 6,72 (dd, ³*J*_{trans} 16,2, ³*J*_{cis} 10,4 Hz, 0,5H), 6,13 (d, ³*J*_{trans} 16,2 Hz, 0,5H), 6,07 (d, ³*J*_{trans} 16,2 Hz, 0,5H), 5,71 (d, ³*J*_{cis} 10,4 Hz, 0,5H), 5,59 (d, ³*J*_{cis} 10,4 Hz, 0,5H), 4,78-4,65 (m, 1H), 4,56 (d, *J* 6,0 Hz, 2H, CH₂), 4,57-4,51 (m, 0,5H), 4,25-4,16 (m, 1H), 4,12-4,04 (m, 0,5H), 3,76-3,66 (m, 0,5H), 3,26-3,15 (m, 1H), 3,07-3,5 (m, 0,5H), 2,97 (m, 0,5H), 2,38 (s, 3H, CH₃), 2,31-2,21 (m, 1H), 2,17-2,09 (m, 1H), 1,98-1,89 (m, 1H), 1,67-1,52 (m, 1H).
35

Ejemplo 42: N-[[4-[4-amino-1-[(3R)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]fenil]metil]-4-(trifluorometoxi)benzamidaÁcido [4-[[[4-(trifluorometoxi)benzoil]amino]metil]fenil]borónico

40 Siguiendo el procedimiento general B, el cloruro de 4-(trifluorometoxi)benzoilo (0,3 ml, 1,76 mmol) y clorhidrato del ácido [4-(aminometil)fenil]borónico (300,0 mg, 1,60 mmol) dieron ácido [4-[[[4-(trifluorometoxi)benzoil]amino]metil]fenil]borónico (547,9 mg, 1,21 mmol, 76 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino.
UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,51 min, m/z 339,8 [M+H]⁺

(3R)-3-[4-amino-3-[4-[[[4-(trifluorometoxi)benzoil]amino]metil]fenil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

45 Siguiendo el procedimiento general D, el ácido [4-[[[4-(trifluorometoxi)benzoil]amino]metil]fenil]borónico (229,0 mg, 0,68 mmol) y (3R)-3-(4-amino-3-yodo-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (200,0 mg, 0,45 mmol) dieron, después de purificación adicional por cromatografía en columna ultrarrápida (DCM/MeOH 100:0 a 90:10), (3R)-3-[4-amino-3-[4-[[[4-(trifluorometoxi)benzoil]amino]metil]fenil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (161,0 mg, 0,21 mmol, 47 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo-pardo
50 UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,83 min, m/z 612,5 [M+H]⁺

N-[[4-[4-amino-1-[(3R)-3-piperidil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]fenil]metil]-4-(trifluorometoxi)benzamida

Siguiendo el procedimiento general E, el (3R)-3-[4-amino-3-[4-[[[4-(trifluorometoxi)benzoil]amino]metil]fenil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (133,4 mg,

0,22 mmol) dio, después de purificación adicional por cromatografía en columna ultrarrápida (DCM/NH₃ 7 N en MeOH 100:0 a 90:10), *N*-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-4-(trifluorometoxi)benzamida (76,0 mg, 0,13 mmol, 61 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo.
UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,31 min, m/z 512,3 [M+H]⁺

5 *N*-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-4-(trifluorometoxi)benzamida

Siguiendo el procedimiento general F, la *N*-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-4-(trifluorometoxi)benzamida (76,0 mg, 0,15 mmol) dio, purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (DCM/MeOH 100:0 a 90:10), *N*-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-4-(trifluorometoxi)benzamida (39,7 mg, 0,06 mmol, 43 % de rendimiento) en forma de un sólido de color pardo claro.

10 UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,53 min, m/z 566,4 [M+H]⁺

UPLC-EM (ES⁺, acidez de larga duración): 3,48 min, m/z 566,3 [M+H]⁺

15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm, 1:1 mezcla de confórmeros) 9,24 (t, *J* 6,0 Hz, 1H, NH), 8,27 (s, 1H, ArH), 8,07-8,03 (m, 2H, ArH), 7,68 (d, *J* 7,7 Hz, 2H, ArH), 7,53-7,48 (m, 4H, ArH), 6,87 (dd, ³*J*_{trans} 16,2, ³*J*_{cis} 10,4 Hz, 0,5H), 6,72 (dd, ³*J*_{trans} 16,2, ³*J*_{cis} 10,4 Hz, 0,5H), 6,13 (d, ³*J*_{trans} 16,2 Hz, 0,5H), 6,06 (d, ³*J*_{trans} 16,2 Hz, 0,5H), 5,71 (d, ³*J*_{cis} 10,4 Hz, 0,5H), 5,59 (d, ³*J*_{cis} 10,4 Hz, 0,5H), 4,78-4,65 (m, 1H), 4,58 (d, *J* 6,0 Hz, 2H, CH₂), 4,57-4,51 (m, 0,5H), 4,25-4,16 (m, 1H), 4,12-4,04 (m, 0,5H), 3,75-3,66 (m, 0,5H), 3,26-3,15 (m, 1H), 3,07-2,97 (m, 0,5H), 2,31-2,21 (m, 1H), 2,17-2,09 (m, 1H), 1,98-1,89 (m, 1H), 1,67-1,52 (m, 1H).

Ejemplo 43: *N*-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-metoxi-5-(trifluorometil)benzamida

20 Ácido [4-[[[2-metoxi-5-(trifluorometil)benzoil]amino]metil]fenil]borónico

Siguiendo el procedimiento general B, el clorhidrato del ácido [4-(aminometil)fenil]borónico (300,0 mg, 1,6 mmol) y cloruro de 2-metoxi-5-(trifluorometil)benzoilo (0,35 ml, 1,76 mmol) dieron ácido [4-[[[2-metoxi-5-(trifluorometil)benzoil]amino]metil]fenil]borónico en forma de un sólido de color amarillo claro.

UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,51 min, m/z 353,9 [M+H]⁺

25 (3*R*)-3-[4-amino-3-[4-[[[2-metoxi-5-(trifluorometil)benzoil]amino]metil]fenil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

30 Siguiendo el procedimiento general D, el ácido [4-[[[2-metoxi-5-(trifluorometil)benzoil]amino]metil]fenil]borónico (238,4 mg, 0,68 mmol) y (3*R*)-3-(4-amino-3-yodo-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (200,0 mg, 0,45 mmol) dieron (3*R*)-3-[4-amino-3-[4-[[[2-metoxi-5-(trifluorometil)benzoil]amino]metil]fenil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (354,8 mg, 0,57 mmol, 126 % de rendimiento) en forma de una espuma de color pardo. UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,82 min, m/z 626,5 [M+H]⁺

N-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-metoxi-5-(trifluorometil)benzamida

35 Siguiendo el procedimiento general E, el (3*R*)-3-[4-amino-3-[4-[[[2-metoxi-5-(trifluorometil)benzoil]amino]metil]fenil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (354,8 mg, 0,57 mmol) dio *N*-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-metoxi-5-(trifluorometil)benzamida (191,0 mg, 0,36 mmol, 64 % de rendimiento) en forma de una película de color amarillo claro. UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,31 min, m/z 526,3 [M+H]⁺

N-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-metoxi-5-(trifluorometil)benzamida

40 Siguiendo el procedimiento general F, la *N*-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-metoxi-5-(trifluorometil)benzamida (191,0 mg, 0,36 mmol) proporcionó *N*-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-metoxi-5-(trifluorometil)benzamida (88,4 mg, 0,15 mmol, 42 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino.

UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,54 min, m/z 580,4 [M+H]⁺

45 UPLC-EM (ES⁺, acidez de larga duración): 3,51 min, m/z 580,4 [M+H]⁺

50 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm, 1:1 mezcla de confórmeros) 8,92 (t, *J* 6,0 Hz, 1H, NH), 8,27 (s, 1H, ArH), 8,05 (d, *J* 2,2 Hz, 1H, ArH), 7,87 (dd, ³*J*_{trans} 16,2, ³*J*_{cis} 10,5 Hz, 1H, ArH), 7,66 (d, *J* 7,9 Hz, 2H, ArH), 7,52 (d, *J* 7,9 Hz, 2H, ArH), 7,38 (d, *J* 8,7 Hz, 1H, ArH), 6,87 (dd, ³*J*_{trans} 16,2, ³*J*_{cis} 10,5 Hz, 0,5H), 6,72 (dd, ³*J*_{trans} 16,2, ³*J*_{cis} 10,5 Hz, 0,5H), 6,14 (d, ³*J*_{trans} 16,2 Hz, 0,5H), 6,07 (d, ³*J*_{trans} 16,2 Hz, 0,5H), 5,71 (d, ³*J*_{cis} 10,5 Hz, 0,5H), 5,59 (d, ³*J*_{cis} 10,5 Hz, 0,5H), 4,78-4,65 (m, 1H), 4,58 (d, *J* 6,0 Hz, 2H, CH₂), 4,57-4,52 (m, 0,5H), 4,25-4,17 (m, 1H), 4,12-4,04 (m, 0,5H), 4,00 (s, 3H, OCH₃), 3,75-3,67 (m, 0,5H), 3,27-3,15 (m, 1H), 3,07-2,98 (m, 0,5H), 2,31-2,21 (m, 1H), 2,17-2,09 (m, 1H), 1,98-1,89 (m, 1H), 1,67-1,52 (m, 1H).

Ejemplo 44: *N*-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-fluoro-3-(trifluorometil)benzamida

55 Ácido [4-[[[2-fluoro-3-(trifluorometil)benzoil]amino]metil]fenil]borónico

Siguiendo el procedimiento general B, el clorhidrato del ácido [4-(aminometil)fenil]borónico (300 mg, 1,6 mmol) y cloruro de 2-fluoro-3-(trifluorometil)benzoilo (398,5 mg, 1,76 mmol) dieron ácido [4-[[[2-fluoro-3-(trifluorometil)benzoil]amino]metil]fenil]borónico (484,9 mg, 1,07 mmol, 67 % de rendimiento) en forma de una goma de color blanquecino.

5 UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,47 min, m/z 341,8 [M+H]⁺

(3R)-3-[4-amino-3-[4-[[[2-fluoro-3-(trifluorometil)benzoil]amino]metil]fenil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

10 Siguiendo el procedimiento general D, el ácido [4-[[[2-fluoro-3-(trifluorometil)benzoil]amino]metil]fenil]borónico (484 mg, 1,42 mmol) y (3R)-3-(4-amino-3-yodo-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (240 mg, 0,54 mmol) dieron (3R)-3-[4-amino-3-[4-[[[2-fluoro-3-(trifluorometil)benzoil]amino]metil]fenil]pirazolo-[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (501 mg, 0,53 mmol, 98 % de rendimiento) en forma de una espuma de color pardo.

UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,80 min, m/z 614,5 [M+H]⁺

N-[[4-[4-amino-1-[(3R)-3-piperidil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-fluoro-3-(trifluorometil)benzamida

15 Siguiendo el procedimiento general E, el (3R)-3-[4-amino-3-[4-[[[2-fluoro-3-(trifluorometil)benzoil]amino]metil]fenil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (501 mg, 0,53 mmol) proporcionó N-[[4-[4-amino-1-[(3R)-3-piperidil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-fluoro-3-(trifluorometil)benzamida (195,6 mg, 0,36 mmol, 68 % de rendimiento) en forma de una espuma de color blanquecino.

UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,24 min, m/z 514,3 [M+H]⁺

20 N-[[4-[4-amino-1-[(3R)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]fenil]-metil]-2-fluoro-3-(trifluorometil)benzamida

25 Siguiendo el procedimiento general F, la N-[[4-[4-amino-1-[(3R)-3-piperidil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-fluoro-3-(trifluorometil)benzamida (195,6 mg, 0,38 mmol) dio N-[[4-[4-amino-1-[(3R)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-fluoro-3-(trifluorometil)benzamida (44,2 mg, 0,07 mmol, 19 % de rendimiento) en forma de una espuma de color blanquecino.

UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,50 min, m/z 568,4 [M+H]⁺

UPLC-EM (ES⁺, acidez de larga duración): 3,40 min, m/z 568,4 [M+H]⁺

30 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm, 1:1 mezcla de confórmeros) 9,22 (t, J 6,0 Hz, 1H, NH), 8,27 (s, 1H, ArH), 8,00-7,90 (m, 2H, ArH), 7,67 (d, ³J 8,0 Hz, 2H, ArH), 7,57-7,49 (m, 3H, ArH), 6,87 (dd, ³J_{trans} 16,4, ³J_{cis} 10,4 Hz, 0,5H), 6,72 (dd, ³J_{trans} 16,4, ³J_{cis} 10,4 Hz, 0,5H), 6,14 (d, ³J_{trans} 16,4 Hz, 0,5H), 6,07 (d, ³J_{trans} 16,4 Hz, 0,5H), 5,71 (d, ³J_{cis} 10,4 Hz, 0,5H), 5,59 (d, ³J_{cis} 10,4 Hz, 0,5H), 4,78-4,66 (m, 1H), 4,58 (d, J 6,0 Hz, 2H, CH₂), 4,56-4,50 (m, 0,5H), 4,26-4,16 (m, 1H), 4,12-4,06 (m, 0,5H), 3,77-3,66 (m, 0,5H), 3,28-3,15 (m, 1H), 3,08-2,97 (m, 0,5H), 2,31-2,21 (m, 1H), 2,18-2,08 (m, 1H), 1,98-1,89 (m, 1H), 1,68-1,51 (m, 1H).

35 **Ejemplo 45: N-[[4-[4-amino-1-[(3R)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo-[3,4-d]pirimidin-3-il]fenil]metil]-5-cloro-2-metoxi-benzamida**

Ácido [4-[[5-cloro-2-metoxi-benzoil]amino]metil]fenil]borónico

Siguiendo el procedimiento general A, el clorhidrato del ácido [4-(aminometil)fenil]borónico (386,7 mg, 2,06 mmol) y ácido 5-cloro-2-metoxibenzoico (350,0 mg, 1,88 mmol) dieron ácido [4-[[[5-cloro-2-metoxi-benzoil]amino]metil]fenil]borónico (259,0 mg, 0,53 mmol, 28 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo.

40 UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,45 min, m/z 319,8 [M+H]⁺

(3R)-3-[4-amino-3-[4-[[[5-cloro-2-metoxi-benzoil]amino]metil]fenil]-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

45 Siguiendo el procedimiento general D, el ácido [4-[[[5-cloro-2-metoxi-benzoil]amino]metil]fenil]-borónico (458,1 mg, 0,93 mmol) y (3R)-3-(4-amino-3-yodo-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (230,0 mg, 0,52 mmol) dieron (3R)-3-[4-amino-3-[4-[[[5-cloro-2-metoxibenzoil]amino]metil]fenil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (452,0 mg, 0,50 mmol, 96 % de rendimiento) en forma de una espuma de color pardo.

UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,79 min, m/z 593,1 [M+H]⁺

N-[[4-[4-amino-1-[(3R)-3-piperidil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]fenil]metil]-5-cloro-2-metoxi-benzamida

50 Siguiendo el procedimiento general E, el (3R)-3-[4-amino-3-[4-[[[5-cloro-2-metoxi-benzoil]amino]metil]fenil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (452,0 mg, 0,50 mmol) proporcionó N-[[4-[4-amino-1-[(3R)-3-piperidil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]fenil]metil]-5-cloro-2-metoxi-benzamida (103,0 mg, 0,16 mmol, 32 % de rendimiento) en forma de una espuma de color pardo.

UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,23 min, m/z 492,2 [M+H]⁺

N-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-5-cloro-2-metoxibenzamida

5 Siguiendo el procedimiento general F, la *N*-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-5-cloro-2-metoxi-benzamida (103,0 mg, 0,21 mmol) dio *N*-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-5-cloro-2-metoxi-benzamida (15,0 mg, 0,03 mmol, 12 % de rendimiento) en forma de una espuma de color blanquecino.

UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,49 min, m/z 547,0 [M+H]⁺

UPLC-EM (ES⁺, acidez de larga duración): 3,37 min, m/z 547,0 [M+H]⁺

10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm, 1:1 mezcla de conformeros) 8,86 (t, *J* 6,0 Hz, 1H, NH), 8,27 (s, 1H, ArH), 7,71 (d, *J* 2,8 Hz, 1H, ArH), 7,65 (d, *J* 8,0 Hz, 2H, ArH), 7,56-7,48 (m, 3H, ArH), 7,21 (d, *J* 9,2 Hz 1H, ArH), 6,87 (dd, ³*J*_{trans} 16,4 ³*J*_{cis} 10,4 Hz, 0,5H), 6,72 (dd, ³*J*_{trans} 16,4, ³*J*_{cis} 10,4 Hz, 0,5H), 6,14 (d, ³*J*_{trans} 16,4 Hz, 0,5H), 6,07 (d, ³*J*_{trans} 16,4 Hz, 0,5H), 5,71 (d, ³*J*_{cis} 10,4 Hz, 0,5H), 5,59 (d, ³*J*_{cis} 10,4 Hz, 0,5H), 4,78-4,64 (m, 1H), 4,58 (d, *J* 6,0 Hz, 2H, CH₂), 4,56-4,51 (m, 0,5H), 4,26-4,16 (m, 1H), 4,12-4,04 (m, 0,5H), 3,92 (s, 3H, OCH₃), 3,76-3,66 (m, 0,5H), 3,27-3,14 (m, 1H), 3,06-2,97 (m, 0,5H), 2,31-2,21 (m, 1H), 2,18-2,09 (m, 1H), 1,98-1,88 (m, 1H), 1,68-1,51 (m, 1H).

Ejemplo 46: *N*-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-3-(trifluorometoxi)benzamidaÁcido [4-[[[3-(trifluorometoxi)benzoil]amino]metil]fenil]borónico

20 Siguiendo el procedimiento general B, el clorhidrato del ácido [4-(aminometil)fenil]borónico (300 mg, 1,60 mmol) y cloruro de 3-(trifluorometoxi)benzoilo (395,4 mg, 1,76 mmol) dio ácido [4-[[[3-(trifluorometoxi)benzoil]amino]metil]fenil]borónico (565,3 mg, 1,25 mmol, 78 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino.

UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,51 min, m/z 339,8 [M+H]⁺

(3*R*)-3-[4-amino-3-[4-[[[3-(trifluorometoxi)benzoil]amino]metil]fenil]-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

25 Siguiendo el procedimiento general D, el ácido [4-[[[3-(trifluorometoxi)benzoil]amino]metil]fenil]-borónico (448,9 mg, 0,99 mmol) y (3*R*)-3-(4-amino-3-yodo-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (245 mg, 0,55 mmol) dieron (3*R*)-3-[4-amino-3-[4-[[[3-(trifluorometoxi)benzoil]amino]metil]fenil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (452,0 mg, 0,48 mmol, 87 % de rendimiento) en forma de una espuma de color pardo.

CL-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 2,35 min, m/z 612,3 [M+H]⁺

N-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-3-(trifluorometoxi)benzamida

30 Siguiendo el procedimiento general E, el (3*R*)-3-[4-amino-3-[4-[[[3-(trifluorometoxi)benzoil]amino]metil]fenil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (580 mg, 0,62 mmol) proporcionó *N*-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-3-(trifluorometoxi)benzamida (192,0 mg, 0,36 mmol, 58 % de rendimiento) en forma de una espuma de color blanquecino/pardo.

35 CL-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,30 min, m/z 512,2 [M+H]⁺

N-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-3-(trifluorometoxi)benzamida

40 Siguiendo el procedimiento general F, la *N*-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-3-(trifluorometoxi)benzamida (173 mg, 0,34 mmol) y ácido acrílico (0,02 ml, 0,34 mmol) dieron *N*-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-3-(trifluorometoxi)benzamida (42,8 mg, 0,07 mmol, 21 % de rendimiento) en forma de una espuma de color blanquecino.

UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,54 min, m/z 566,3 [M+H]⁺

UPLC-EM (ES⁺, acidez de larga duración): 3,49 min, m/z 566,3 [M+H]⁺

45 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm, 1:1 mezcla de conformeros) 9,30 (t, *J* 6,0 Hz, 1H, NH), 8,27 (s, 1H, ArH), 7,98 (d, *J* 7,6 Hz, 1H, ArH), 7,90-7,86 (m, 1H, ArH), 7,70-7,62 (m, 3H, ArH), 7,58 (d, *J* 8,0 Hz, 1H, ArH), 7,51 (d, *J* 8,0 Hz, 2H, ArH), 6,87 (dd, ³*J*_{trans} 16,4, ³*J*_{cis} 10,4 Hz, 0,5H), 6,72 (dd, ³*J*_{trans} 16,4, ³*J*_{cis} 10,4 Hz, 0,5H), 6,13 (d, ³*J*_{trans} 16,4 Hz, 0,5H), 6,06 (d, ³*J*_{trans} 16,4 Hz, 0,5H), 5,71 (d, ³*J*_{cis} 10,4 Hz, 0,5H), 5,59 (d, ³*J*_{cis} 10,4 Hz, 0,5H), 4,78-4,64 (m, 1H), 4,59 (d, *J* 6,0 Hz, 2H, CH₂), 4,56-4,50 (m, 0,5H), 4,26-4,16 (m, 1H), 4,12-4,03 (m, 0,5H), 3,76-3,67 (m, 0,5H), 3,27-3,14 (m, 1H), 3,08-2,97 (m, 0,5H), 2,31-2,21 (m, 1H), 2,18-2,07 (m, 1H), 1,98-1,89 (m, 1H), 1,69-1,51 (m, 1H).

Ejemplo 47: *N*-[[3-[4-amino-1-[(3*R*)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-5-fluoro-2-metoxi-benzamidaÁcido [3-[[[5-fluoro-2-metoxi-benzoil]amino]metil]fenil]borónico

55 Siguiendo el procedimiento general A, el ácido 5-fluoro-2-metoxibenzoico (200,0 mg, 1,18 mmol) y ácido [3-(aminometil)fenil]borónico (195,2 mg, 1,29 mmol) proporcionaron ácido [3-[[[5-fluoro-2-metoxibenzoil]amino]metil]fenil]borónico (250,0 mg, 0,82 mmol, 70 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo.

UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,37 min, m/z 303,8 [M+H]⁺

(3R)-3-[4-amino-3-[3-[[5-fluoro-2-metoxi-benzoil]amino]metil]fenil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

5 Siguiendo el procedimiento general D, el ácido [3-[[5-fluoro-2-metoxi-benzoil]amino]metil]fenil]borónico (204,6 mg, 0,68 mmol) y (3R)-3-(4-amino-3-yodo-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (200,0 mg, 0,45 mmol) dieron (3R)-3-[4-amino-3-[3-[[5-fluoro-2-metoxi-benzoil]amino]metil]fenil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (250,0 mg, 0,43 mmol, 96 % de rendimiento) en forma de un sólido de color pardo.

UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,75 min, m/z 576,5 [M+H]⁺

10 N-[[3-[4-amino-1-[(3R)-3-piperidil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]fenil]metil]-5-fluoro-2-metoxi-benzamida

Siguiendo el procedimiento general E, el (3R)-3-[4-amino-3-[3-[[5-fluoro-2-metoxi-benzoil]amino]metil]fenil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (250,0 mg, 0,43 mmol) dio N-[[3-[4-amino-1-[(3R)-3-piperidil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]fenil]metil]-5-fluoro-2-metoxi-benzamida (90,0 mg, 0,18 mmol, 43 % de rendimiento) en forma de un sólido de color pardo.

15 UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,19 min, m/z 476,4 [M+H]⁺

N-[[3-[4-amino-1-[(3R)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]fenil]metil]-5-fluoro-2-metoxibenzamida

20 Siguiendo el procedimiento general F, la N-[[3-[4-amino-1-[(3R)-3-piperidil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]fenil]metil]-5-fluoro-2-metoxi-benzamida (90,0 mg, 0,19 mmol) proporcionó N-[[3-[4-amino-1-[(3R)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]fenil]metil]-5-fluoro-2-metoxi-benzamida (26,0 mg, 0,02 mmol, 26 % de rendimiento) en forma de una goma incolora.

UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,45 min, m/z 530,3 [M+H]⁺

UPLC-EM (ES⁺, acidez de larga duración): 3,23 min, m/z 530,4 [M+H]⁺

25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm, 1:1 mezcla de confómeros): 8,91 (t, ³J 7,6 Hz, 1H, NH), 8,27 (s, 1H, ArH), 7,66 (s a, 1H, ArH), 7,57-7,44 (m, 4H, ArH), 7,35-7,30 (m, 1H, ArH), 7,19-7,15 (m, 1H, ArH), 6,86 (dd, ³J_{trans} 16,2, ³J_{cis} 10,5 Hz, 0,5H), 6,73 (dd, ³J_{trans} 16,2, ³J_{cis} 10,5 Hz, 0,5H), 6,13 (d, ³J_{trans} 16,2 Hz, 0,5H), 6,07 (d, ³J_{trans} 16,2 Hz, 0,5H), 5,70 (d, ³J_{cis} 10,5 Hz, 0,5H), 5,59 (d, ³J_{cis} 10,5 Hz, 0,5H), 4,76-4,66 (m, 1H), 4,59 (d, ³J 6,0 Hz, 2H, CH₂), 4,58-4,51 (m, 0,5H), 4,29-4,17 (m, 1H), 4,12-4,04 (m, 0,5H), 3,87 (s, 3H, OCH₃), 3,72-3,64 (m, 0,5H), 3,25-3,15 (m, 1H), 3,02-2,92 (m, 0,5H), 2,32-2,22 (m, 1H), 2,16-2,08 (m, 1H), 1,96-1,88 (m, 1H), 1,65-1,51 (m, 1H).

30 **Ejemplo 48: N-[[3-[4-amino-1-[(3R)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]fenil]metil]-4-fluoro-2-metoxi-benzamida**

Ácido [3-[[4-fluoro-2-metoxi-benzoil]amino]metil]fenil]borónico

35 Siguiendo el procedimiento general A, el ácido 4-fluoro-2-metoxibenzoico (200,0 mg, 1,18 mmol) y ácido [3-(aminometil]fenil]borónico (195,2 mg, 1,29 mmol) dieron ácido [3-[[4-fluoro-2-metoxibenzoil]amino]metil]fenil]borónico (250,0 mg, 0,82 mmol, 70 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo.

UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,37 min, m/z 303,9 [M+H]⁺

(3R)-3-[4-amino-3-[3-[[4-fluoro-2-metoxi-benzoil]amino]metil]fenil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

40 Siguiendo el procedimiento general D, el ácido [3-[[4-fluoro-2-metoxi-benzoil]amino]metil]fenil]borónico (204,7 mg, 0,68 mmol) y (3R)-3-(4-amino-3-yodo-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (200,0 mg, 0,45 mmol) dieron (3R)-3-[4-amino-3-[3-[[4-fluoro-2-metoxi-benzoil]amino]metil]fenil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (204,0 mg, 0,35 mmol, 78 % de rendimiento).

UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,76 min, m/z 576,4 [M+H]⁺

N-[[3-[4-amino-1-[(3R)-3-piperidil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]fenil]metil]-4-fluoro-2-metoxi-benzamida

45 Siguiendo el procedimiento general E, el (3R)-3-[4-amino-3-[3-[[4-fluoro-2-metoxi-benzoil]amino]metil]fenil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (204,0 mg, 0,35 mmol) dio N-[[3-[4-amino-1-[(3R)-3-piperidil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]fenil]metil]-4-fluoro-2-metoxi-benzamida (150 mg, 0,32 mmol, 89 % de rendimiento) en forma de un sólido de color pardo.

UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,19 min, m/z 476,3 [M+H]⁺

N-[[3-[4-amino-1-[(3R)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]fenil]metil]-4-fluoro-2-metoxibenzamida

50 Siguiendo el procedimiento general F, la N-[[3-[4-amino-1-[(3R)-3-piperidil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]fenil]metil]-4-fluoro-2-metoxi-benzamida (150,0 mg, 0,32 mmol) proporcionó N-[[3-[4-amino-1-[(3R)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]fenil]metil]-4-fluoro-2-metoxi-benzamida (33,0 mg, 0,06 mmol, 20 % de rendimiento) en forma de una goma incolora.

UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,44 min, m/z 530,4 [M+H]⁺

UPLC-EM (ES⁺, acidez de larga duración): 3,23 min, m/z 530,3 [M+H]⁺

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm, 1:1 mezcla de confórmeros): 8,76 (t, ³J 6,0 Hz, 1H, NH), 8,26 (s, 1H, ArH), 7,83 (dd, J 8,6, J 7,2 Hz, 1H, ArH), 7,64 (s, 1H, ArH), 7,56-7,43 (m, 3H, ArH), 7,07-7,04 (m, 1H, ArH), 6,88-6,83 (m, 1H, ArH), 6,89-6,80 (m, 0,5H), 6,72 (dd, ³J_{trans} 16,2, ³J_{cis} 10,5 Hz, 0,5H), 6,13 (d, ³J_{trans} 16,2 Hz, 0,5H), 6,07 (d, ³J_{trans} 16,2 Hz, 0,5H), 5,70 (d, ³J_{cis} 10,5 Hz, 0,5H), 5,59 (d, ³J_{cis} 10,5 Hz, 0,5H), 4,76-4,66 (m, 1H), 4,58 (d, ³J 6,0 Hz, 2H, CH₂), 4,58-4,52 (m, 0,5H), 4,28-4,17 (m, 1H), 4,11-4,03 (m, 0,5H), 3,89 (s, 3H, OCH₃), 3,73-3,64 (m, 0,5H), 3,25-3,17 (m, 1H), 3,00-2,92 (m, 0,5H), 2,32-2,22 (m, 1H), 2,15-2,08 (m, 1H), 1,96-1,87 (m, 1H), 1,63-1,53 (m, 1H).

Ejemplo 49: *N*-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-3,5-bis(trifluorometil)benzamida

10 Ácido [4-[[[3,5-bis-trifluorometilbenzoil]amino]metil]fenil]borónico

A una solución de cloruro de 3,5-bis(trifluorometil)benzoilo (276 mg, 1,00 mmol) en THF (2 ml) en atmósfera de nitrógeno a 0 °C se le añadió fosfato potásico (584,0 mg, 2,75 mmol), seguido de clorhidrato del ácido 4-aminometilfenilborónico (187 mg, 1,00 mmol). Se permitió que la reacción volviera a ta y se agitó durante una noche. Se añadió agua y la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3 x). Los extractos combinados se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar ácido [4-[[[3,5-bis(trifluorometil)benzoil]amino]metil]fenil]borónico (378 mg, 0,97 mmol, 97 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino.

UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,68 min, m/z 392,0 [M+H]⁺

20 (3*R*)-3-[4-amino-3-[4-[[[3,5-bis(trifluorometil)benzoil]amino]metil]fenil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

Seguendo el procedimiento general D, (usando [1,1'-bis(di-*terc*-butilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) como catalizador), el ácido [4-[[[3,5-bis(trifluorometil)benzoil]amino]metil]fenil]borónico (234 mg, 0,6 mmol) y (3*R*)-3-(4-amino-3-yodo-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (177,7 mg, 0,40 mmol) dieron (3*R*)-3-[4-amino-3-[4-[[[3,5-bis(trifluorometil)benzoil]amino]metil]fenil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (125 mg, 0,19 mmol, 47 % de rendimiento).

UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,98 min, m/z 664,4 [M+H]⁺

N-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-3,5-bis(trifluorometil)benzamida

30 Siguiendo el procedimiento general E, el (3*R*)-3-[4-amino-3-[4-[[[3,5-bis(trifluorometil)benzoil]amino]metil]fenil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (176 mg, 0,27 mmol) proporcionó *N*-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-3,5-bis(trifluorometil)benzamida (151 mg, 0,27 mmol, 100 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,48 min, m/z 564,1 [M+H]⁺

N-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-3,5-bis(trifluorometil)benzamida

35 Siguiendo el procedimiento general F, la *N*-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-3,5-bis(trifluorometil)benzamida (151 mg, 0,27 mmol) proporcionó *N*-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-3,5-bis(trifluorometil)benzamida (11 mg, 0,02 mmol, 6 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,70 min, m/z 618,4 [M+H]⁺

40 UPLC-EM (ES⁺, acidez de larga duración): 3,92 min, m/z 618,3 [M+H]⁺

45 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm, 1:1 mezcla de confórmeros): 9,60 (t, ³J 6,0 Hz, 1H, NH), 8,59 (s, 2H, ArH), 8,36 (s, 1H, ArH), 8,27 (s, 1H, ArH), 7,66 (d, J 7,9 Hz, 2H, ArH), 7,54 (d, J 7,9 Hz, 2H, ArH), 6,87 (dd, ³J_{trans} 16,2, ³J_{cis} 10,5 Hz, 0,5H), 6,71 (dd, ³J_{trans} 16,2, ³J_{cis} 10,5 Hz, 0,5H), 6,13 (d, ³J_{trans} 16,2 Hz, 0,5H), 6,06 (d, ³J_{trans} 16,2 Hz, 0,5H), 5,71 (d, ³J_{cis} 10,5 Hz, 0,5H), 5,58 (d, ³J_{cis} 10,5 Hz, 0,5H), 4,76-4,66 (m, 1H), 4,63 (d, ³J 6,0 Hz, 2H, CH₂), 4,58-4,51 (m, 0,5H), 4,24-4,15 (m, 1H), 4,12-4,03 (m, 0,5H), 3,76-3,66 (m, 0,5H), 3,25-3,17 (m, 1H), 3,08-2,99 (m, 0,5H), 2,33-2,20 (m, 1H), 2,15-2,08 (m, 1H), 1,99-1,88 (m, 1H), 1,65-1,53 (m, 1H).

Ejemplo 50: *N*-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-metoxi-6-metilbenzamida

Ácido [4-[[[2-metoxi-6-metilbenzoil]amino]metil]fenil]borónico

50 El ácido 2-metoxi-6-metilbenzoico (166 mg, 1,00 mmol) se calentó a reflujo en cloruro de tionilo (1 ml) durante 3 h. La mezcla enfriada se concentró a presión reducida, y se eliminaron trazas de cloruro de tionilo mediante coevaporación (dos veces) con DCM a presión reducida. Al residuo en atmósfera de nitrógeno a 0 °C se le añadió fosfato potásico (584,0 mg; 2,75 mmol), seguido de clorhidrato del ácido 4-aminometilfenilborónico (187 mg, 1,00 mmol). Se permitió que la reacción volviera a ta y se agitó durante una noche. Se añadió agua y la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3 x). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar ácido [4-[[[2-metoxi-6-metilbenzoil]amino]metil]fenil]borónico (267 mg,

55

0,89 mmol, 89 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino.

UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,25 min, m/z 299,8 [M+H]⁺

(3R)-3-[4-amino-3-[4-[[[2-metoxi-6-metilbenzoil]amino]metil]fenil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

- 5 Siguiendo el procedimiento general D, el ácido [4-[[[2-metoxi-6-metilbenzoil]amino]metil]fenil]borónico (252 mg, 0,84 mmol) y (3R)-3-(4-amino-3-yodo-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (250 mg, 0,56 mmol) dieron (3R)-3-[4-amino-3-[4-[[[2-metoxi-6-metilbenzoil]amino]metil]fenil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (216 mg, 0,38 mmol, 67 % de rendimiento).
UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,66 min, m/z 572,5 [M+H]⁺

10 N-[[4-[4-amino-1-[(3R)-3-piperidil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-metoxi-6-metilbenzamida

Siguiendo el procedimiento general E, el (3R)-3-[4-amino-3-[4-[[[2-metoxi-6-metilbenzoil]amino]metil]fenil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (216 mg, 0,38 mmol) proporcionó N-[[4-[4-amino-1-[(3R)-3-piperidil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-metoxi-6-metilbenzamida (172 mg, 0,36 mmol, 96 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino.

- 15 UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 0,99 min, m/z 472,2 [M+H]⁺

N-[[4-[4-amino-1-[(3R)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-metoxi-6-metilbenzamida

Siguiendo el procedimiento general F (pero con dos adiciones más de los correactivos para asegurar conversión completa), la N-[[4-[4-amino-1-[(3R)-3-piperidil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-metoxi-6-metilbenzamida (151 mg, 0,27 mmol) proporcionó N-[[4-[4-amino-1-[(3R)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-metoxi-6-metilbenzamida (24 mg, 0,05 mmol, 22 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

- 20 UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,35 min, m/z 526,4 [M+H]⁺

UPLC-EM (ES⁺, acidez de larga duración): 3,05 min, m/z 526,4 [M+H]⁺

- 25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm, 1:1 mezcla de confómeros): 8,77 (t, ³J 6,0 Hz, 1H, NH), 8,27 (s, 1H, ArH), 7,66 (d, J 7,9 Hz, 2H, ArH), 7,55 (d, J 7,9 Hz, 2H, ArH), 7,25 (t, J 7,9 Hz, 1H, ArH), 6,93-6,80 (m, 2H, ArH), 6,90-6,79 (m, 0,5H), 6,74 (dd, ³J_{trans} 16,2, ³J_{cis} 10,5 Hz, 0,5H), 6,14 (d, ³J_{trans} 16,2 Hz, 0,5H), 6,08 (d, ³J_{trans} 16,2 Hz, 0,5H), 5,72 (d, ³J_{cis} 10,5 Hz, 0,5H), 5,60 (d, ³J_{cis} 10,5 Hz, 0,5H), 4,77-4,66 (m, 1H), 4,60-4,50 (m, 0,5H), 4,53 (d, ³J 6,0 Hz, 2H, CH₂), 4,27-4,15 (m, 1H), 4,13-4,04 (m, 0,5H), 3,79 (s, 3H, OCH₃), 3,76-3,68 (m, 0,5H), 3,29-3,17 (m, 1H), 3,08-2,97 (m, 0,5H), 2,34-2,22 (m, 1H), 2,21 (s, 3H, CH₃), 2,17-2,09 (m, 1H), 1,99-1,88 (m, 1H), 1,66-1,52 (m, 1H).

30 **Ejemplo 51: N-[[4-[4-amino-1-[(3R)-1-ciano-3-piperidil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]fenil]metil]-5-fluoro-2-metoxibenzamida**

Siguiendo el procedimiento general G, la N-[[4-[4-amino-1-[(3R)-3-piperidil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]fenil]metil]-5-fluoro-2-metoxibenzamida (59 mg, 0,12 mmol) proporcionó N-[[4-[4-amino-1-[(3R)-1-ciano-3-piperidil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]fenil]metil]-5-fluoro-2-metoxibenzamida (41 mg, 0,08 mmol, 66 %).

- 35 UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,44 min, m/z 501,3 [M+H]⁺

UPLC-EM (ES⁺, acidez de larga duración): 3,28 min, m/z 501,4 [M+H]⁺

- 40 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 8,87 (t, J 6,1 Hz, 1H, NH), 8,28 (s, 1H, ArH), 7,65 (d, J 8,2 Hz, 2H, ArH), 7,53 (dd, J 9,1, J 3,3 Hz, 1H, ArH), 7,51 (d, J 8,2 Hz, 2H, ArH), 7,38-7,32 (m, 1H, ArH), 7,20 (dd, J 9,1, J 4,3 Hz, 1H, ArH), 4,91-4,83 (m, 1H), 4,59 (d, J 6,1 Hz, 2H, CH₂), 3,91 (s, 3H, CH₃), 3,64 (dd, ²J 12,4, ³J 4,2 Hz, 1H), 3,53 (dd, ²J 12,4, ³J 10,3 Hz, 1H), 3,44-3,36 (m, 1H), 3,21-3,12 (m, 1H), 2,24-2,05 (m, 2H), 1,96-1,74 (m, 2H).

Ejemplo 52: N-[[4-[4-amino-1-[(3R)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]fenil]metil]-4-(trifluorometil)benzamida

Ácido [4-[[[4-(trifluorometil)benzoil]amino]metil]fenil]borónico

- 45 A una solución del ácido 4-(aminometil)fenil]borónico (250,0 mg, 1,66 mmol) en agua (2 ml) se le añadió hidróxido potásico acuoso al 50 % (1 ml), seguido de cloruro de 4-(trifluorometil)benzoilo (0,3 ml, 1,99 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h, se acidificó con HCl 1 M. El filtrado se lavó después con agua para proporcionar ácido [4-[[[4-(trifluorometil)benzoil]amino]metil]fenil]borónico (300,0 mg, 0,93 mmol, 56 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,47 min, m/z 323,8 [M+H]⁺

50 (3R)-3-[4-amino-3-[4-[[[4-(trifluorometil)benzoil]amino]metil]fenil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

Siguiendo el procedimiento general D, el ácido [4-[[[4-(trifluorometil)benzoil]amino]metil]fenil]borónico (305,4 mg, 0,95 mmol) y (3R)-3-(4-amino-3-yodo-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (280,0 mg, 0,63 mmol) dieron (3R)-3-[4-amino-3-[4-[[[4-(trifluorometil)benzoil]amino]metil]fenil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (200,0 mg, 0,34 mmol, 53 % de rendimiento) en forma de una espuma de color

- 55

pardo.

UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,77 min, m/z 596,5 [M+H]⁺

(3R)-3-[4-amino-3-[4-[[[4-(trifluorometil)benzoil]amino]metil]fenil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

5 Siguiendo el procedimiento general E, el (3R)-3-[4-amino-3-[4-[[[4-(trifluorometil)benzoil]amino]metil]fenil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (200,0 mg, 0,34 mmol) dio *N*-[[4-[4-amino-1-[(3R)-3-piperidil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]fenil]metil]-4-(trifluorometil)benzamida (140,0 mg, 0,28 mmol, 84 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino.

UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,23 min, m/z 496,3 [M+H]⁺

10 *N*-[[4-[4-amino-1-[(3R)-3-piperidil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]fenil]metil]-4-(trifluorometil)benzamida

Siguiendo el procedimiento general F, la *N*-[[4-[4-amino-1-[(3R)-3-piperidil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]fenil]metil]-4-(trifluorometil)benzamida (140,0 mg, 0,28 mmol) dio *N*-[[4-[4-amino-1-[(3R)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]fenil]metil]-4-(trifluorometil)benzamida (11,0 mg, 0,015 mmol, 5 % de rendimiento).

UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,49 min, m/z 550,3 [M+H]⁺

15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm, 1:1 mezcla de confórmeros): 9,36 (t, ³J 7,1 Hz, 1H, NH), 8,27 (s, 1H, ArH), 8,12 (d, ³J 8,9 Hz, 2H, ArH), 7,89 (d, ³J 8,9 Hz, 2H, ArH), 7,65 (d, ³J 8,9 Hz, 2H, ArH), 7,52 (d, ³J 8,9 Hz, 2H, ArH), 6,86 (dd, ³J_{trans} 16,0, ³J_{cis} 10,6 Hz, 0,5H), 6,72 (dd, ³J_{trans} 16,0, ³J_{cis} 10,6 Hz, 0,5H), 6,13 (d, ³J_{trans} 16,0 Hz, 0,5H), 6,06 (d, ³J_{trans} 16,0 Hz, 0,5H), 5,71 (d, ³J_{cis} 10,6 Hz, 0,5H), 5,58 (d, ³J_{cis} 10,6 Hz, 0,5H), 4,76-4,67 (m, 1H, CH), 4,60 (d, 2H, ³J 7,1 Hz, CH₂), 4,58-4,43 (m, 0,5H, 0,5 x CH), 4,23-4,18 (m, 1H), 4,10-4,06 (m, 0,5H), 3,74-3,68 (m, 0,5H), 3,25-3,16 (m, 1H), 3,06-2,99 (m, 0,5H), 2,31-2,22 (m, 1H), 2,16-2,10 (m, 1H), 1,96-1,91 (m, 1H), 1,66-1,55 (m, 1H).

20 **Ejemplo 53: *N*-[[4-[4-amino-1-[(3R)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2,3-difluoro-benzamida**

Ácido 4-[[[(2,3-difluorobenzoil)amino]metil]fenil]borónico

25 Siguiendo el procedimiento general B, el clorhidrato del ácido 4-(aminometil)fenil]borónico (300 mg, 1,60 mmol) y cloruro de 2,3-difluorobenzoilo (0,22 ml, 1,76 mmol) proporcionó el ácido 4-[[[(2,3-difluorobenzoil)amino]metil]fenil]borónico en bruto (445 mg, 0,99 mmol, 62 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino.

UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,29 min, m/z 292,1 [M+H]⁺

30 (3R)-3-[4-amino-3-[4-[[[(2,3-difluorobenzoil)amino]metil]fenil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

35 Siguiendo el procedimiento general D, el (3R)-3-(4-amino-3-yodo-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (200 mg, 0,45 mmol) y 2,3-difluoro-*N*-[[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]metil]benzamida (252 mg, 0,68 mmol) dieron (3R)-3-[4-amino-3-[4-[[[(2,3-difluorobenzoil)amino]metil]fenil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (230 mg, 0,41 mmol, 91 % de rendimiento) en forma de un sólido de color naranja. UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,68 min, m/z 564,4 [M+H]⁺

N-[[4-[4-amino-1-[(3R)-3-piperidil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2,3-difluoro-benzamida

40 Siguiendo el procedimiento general E, el (3R)-3-[4-amino-3-[4-[[[(2,3-difluorobenzoil)amino]metil]fenil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (230 mg, 0,41 mmol) dio el compuesto del título (160 mg, 0,35 mmol, 85 % de rendimiento) en forma de una espuma de color amarillo.

UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,11 min, m/z 464,2 [M+H]⁺

N-[[4-[4-amino-1-[(3R)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2,3-difluoro-benzamida

45 Siguiendo el procedimiento general F, la *N*-[[4-[4-amino-1-[(3R)-3-piperidil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2,3-difluoro-benzamida (160 mg, 0,35 mmol) y ácido acrílico (24 µl, 0,35 mmol) dieron *N*-[[4-[4-amino-1-[(3R)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2,3-difluoro-benzamida (50 mg, 0,09 mmol, 25 % de rendimiento) en forma de un polvo de color blanco.

UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,40 min, m/z 518,4 [M+H]⁺

UPLC-EM (ES⁺, acidez de larga duración): 3,13 min, m/z 518,3 [M+H]⁺

50 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm, 1:1 mezcla de confórmeros) 9,12 (t, J 6,0 Hz, 1H, NH), 8,32 (s, 1H, ArH), 7,69-7,63 (m, 2H, ArH), 7,63-7,54 (m, 1H), 7,52 (d, J 8,1 Hz, 2H, ArH), 7,49-7,43 (m, 1H, ArH), 7,35-7,27 (m, 1H, ArH), 6,93-6,63 (m, 1H), 6,19-6,01 (m, 1H), 5,75-5,53 (m, 1H), 4,82-4,65 (m, 1H), 4,57 (d, J 6,0 Hz, 2H), 4,61-4,50 (m, 1H), 4,25-4,14 (m, 1H), 4,12-4,02 (m, 0,5H), 3,78-3,64 (m, 0,5H), 3,29-3,14 (m, 1H), 3,09-2,97 (m, 0,5H), 2,29-2,20 (m, 1H), 2,18-2,07 (m, 1H), 1,99-1,88 (m, 1H), 1,69-1,50 (m, 1H).

Ejemplo 54: *N*-[[4-[4-amino-1-[(3R)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]fenil]metil]-3,5-difluoro-benzamida

Ácido 4-[[[(3,5-difluorobenzoyl)amino]metil]fenil]borónico

Seguendo el procedimiento general B, el clorhidrato del ácido 4-(aminometil)fenilborónico (187 mg, 1,00 mmol) y cloruro de 3,5-difluorobenzoylo (0,12 ml, 1,00 mmol) dieron ácido 4-[[[(3,5-difluorobenzoyl)amino]metil]fenil]borónico (171 mg, 0,59 mmol, 59 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

5 UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,36 min, m/z 293,2 [M+2]⁺

(3R)-3-[4-amino-3-[4-[[[(3,5-difluorobenzoyl)amino]metil]fenil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

Seguendo el procedimiento general D, el ácido 4-[[[(3,5-difluorobenzoyl)amino]metil]fenil]borónico (172 mg, 0,59 mmol) y (3R)-3-(4-amino-3-yodo-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (175 mg, 0,39 mmol) proporcionaron (3R)-3-[4-amino-3-[4-[[[(3,5-difluorobenzoyl)amino]metil]fenil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (190 mg, 0,34 mmol, 86 % de rendimiento) en forma de una espuma de color pardo.

10 UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,22 min, m/z 464,2 [M+H]⁺

N-[[4-[4-amino-1-[(3R)-3-piperidil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]fenil]metil]-3,5-difluoro-benzamida

Seguendo el procedimiento general E, el (3R)-3-[4-amino-3-[4-[[[(3,5-difluorobenzoyl)amino]metil]fenil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (190 mg, 0,34 mmol) dio N-[[4-[4-amino-1-[(3R)-3-piperidil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]fenil]metil]-3,5-difluoro-benzamida (132 mg, 0,29 mmol, 85 % de rendimiento) en forma de una espuma de color blanquecino.

15 UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,74 min, m/z 564,5 [M+H]⁺

N-[[4-[4-amino-1-[(3R)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]fenil]metil]-3,5-difluoro-benzamida

Seguendo el procedimiento general F, la N-[[4-[4-amino-1-[(3R)-3-piperidil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]fenil]metil]-3,5-difluoro-benzamida (83 mg, 0,18 mmol) dio N-[[4-[4-amino-1-[(3R)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]fenil]metil]-3,5-difluoro-benzamida (28 mg, 0,05 mmol, 30 % de rendimiento).

20 UPLC-EM (ES⁺, acidez de larga duración): 3,23 min, m/z 518,3 [M+H]⁺

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm, 1:1 mezcla de confórmeros) 9,28 (t, J 5,9 Hz, 1H, NH), 8,26 (s, 1H, ArH), 7,69-7,58 (m, 4H, ArH), 7,54-7,44 (m, 3H, ArH), 6,93-6,63 (m, 1H), 6,17-6,00 (m, 1H), 5,74-5,54 (m, 1H), 4,78-4,62 (m, 1H), 4,57 (d, J 5,9 Hz, 2H), 4,55-4,51 (m, 1H), 4,26-4,14 (m, 1H), 4,12-4,01 (m, 0,5H), 3,75-3,65 (m, 0,5H), 3,25-3,14 (m, 1H), 3,07-2,96 (m, 0,5H), 2,31-2,18 (m, 1H), 2,17-2,08 (m, 1H), 2,00-1,89 (m, 1H), 1,68-1,49 (m, 1H).

25

Ejemplo 55: N-[[4-[4-amino-1-[(3R)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-fluoro-5-metoxi-benzamida30 Ácido 4-[[[(2-fluoro-5-metoxi-benzoyl)amino]metil]fenil]borónico

Seguendo el procedimiento general A, el clorhidrato del ácido 4-aminometilfenilborónico (303 mg, 1,62 mmol) y ácido 2-fluoro-5-metoxibenzoico (250 mg, 1,47 mmol) dieron ácido 4-[[[(2-fluoro-5-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]borónico (334 mg, 1,10 mmol, 75 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro.

UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,31 min, m/z 303,9 [M+H]⁺

35 (3R)-3-[4-amino-3-[4-[[[(2-fluoro-5-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

Seguendo el procedimiento general D, el ácido 4-[[[(2-fluoro-5-metoxi-benzoyl)amino]metil]fenil]borónico (205 mg, 0,68 mmol) y (3R)-3-(4-amino-3-yodo-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (200 mg, 0,45 mmol) dieron (3R)-3-[4-amino-3-[4-[[[(2-fluoro-5-metoxi-benzoyl)amino]metil]fenil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (305 mg, 0,53 mmol, supuesto cuantitativo) en forma de una espuma de color amarillo.

40 UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,70 min, m/z 576,5 [M+H]⁺

N-[[4-[4-amino-1-[(3R)-3-piperidil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-fluoro-5-metoxi-benzamida

Seguendo el procedimiento general E, el (3R)-3-[4-amino-3-[4-[[[(2-fluoro-5-metoxi-benzoyl)amino]metil]fenil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (305 mg, 0,53 mmol) dio N-[[4-[4-amino-1-[(3R)-3-piperidil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-fluoro-5-metoxi-benzamida (230 mg, 0,48 mmol, 91 % de rendimiento) en forma de una espuma de color pardo claro.

45 UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,13 min, m/z 476,4 [M+H]⁺

N-[[4-[4-amino-1-[(3R)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-fluoro-5-metoxi-benzamida

Seguendo el procedimiento general F, la N-[[4-[4-amino-1-[(3R)-3-piperidil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-fluoro-5-metoxi-benzamida (230 mg, 0,48 mmol) proporcionó N-[[4-[4-amino-1-[(3R)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-fluoro-5-metoxi-benzamida (37 mg, 0,07 mmol, 15 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

50

UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,40 min, m/z 530,4 [M+H]⁺

UPLC-EM (ES⁺, acidez de larga duración): 3,14 min, m/z 530,4 [M+H]⁺

5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) 8 (ppm, 1:1 mezcla de confórmers) 8,95-8,88 (m, 1H, NH), 8,26 (s, 1H, ArH), 7,68-7,61 (m, 2H, ArH), 7,54-7,48 (m, 2H, ArH), 7,25 (dd, *J* 10,2, 8,9 Hz, 1H, ArH), 7,17 (dd, *J* 5,5, 3,2 Hz, 1H, ArH), 7,11-7,05 (m, 1H, ArH), 6,92-6,635 (m, 1H), 6,18-6,01 (m, 1H), 5,75-5,55 (m, 1H), 4,78-4,63 (m, 1H), 4,58-4,51 (m, 0,5H), 4,55 (d, *J* 5,9 Hz, 2H), 4,26-4,14 (m, 1H), 4,13-4,02 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,74-3,65 (m, 0,5H), 3,26-3,14 (m, 1H), 3,07-2,96 (m, 0,5H), 2,32-2,20 (m, 1H), 2,16-2,07 (m, 1H), 1,97-1,87 (m, 1H), 1,66-1,51 (m, 1H).

Ejemplo 56: *N*-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-fluoro-6-(trifluorometil)benzamida

10 Ácido [4-[[[2-fluoro-6-(trifluorometil)benzoil]amino]metil]fenil]borónico

Siguiendo el procedimiento general B, el cloruro de 2-fluoro-6-(trifluorometil)benzoilo (0,17 ml, 1,10 mmol) y clorhidrato del ácido 4-aminometilfenilborónico (207 mg, 1,10 mmol) proporcionó ácido [4-[[[2-fluoro-6-(trifluorometil)benzoil]amino]metil]fenil]borónico (467 mg, 1,10 mmol, supuesto cuantitativo) en forma de un sólido de color blanco.

15 UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,34 min, m/z 341,9 [M+H]⁺

(3*R*)-3-[4-amino-3-[4-[[[2-fluoro-6-(trifluorometil)benzoil]amino]metil]fenil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

20 Siguiendo el procedimiento general D, el ácido [4-[[[2-fluoro-6-(trifluorometil)benzoil]amino]metil]fenil]borónico (230 mg, 0,68 mmol) y (3*R*)-3-(4-amino-3-yodo-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (200 mg, 0,45 mmol) dieron (3*R*)-3-[4-amino-3-[4-[[[2-fluoro-6-(trifluorometil)benzoil]amino]metil]fenil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (251 mg, 0,41 mmol, 91 % de rendimiento) en forma de una película de color amarillo.

UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,71 min, m/z 614,5 [M+H]⁺

N-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-fluoro-6-(trifluorometil)benzamida

25 Siguiendo el procedimiento general E, el (3*R*)-3-[4-amino-3-[4-[[[2-fluoro-6-(trifluorometil)benzoil]amino]metil]fenil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (251 mg, 0,41 mmol) dio *N*-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-fluoro-6-(trifluorometil)benzamida en bruto (229 mg, 0,41 mmol, supuesto cuantitativo) en forma de una espuma de color amarillo.

30 UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,16 min, m/z 514,3 [M+H]⁺

N-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-fluoro-6-(trifluorometil)benzamida

35 Siguiendo el procedimiento general F, la *N*-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-fluoro-6-(trifluorometil)benzamida (229 mg, 0,41 mmol) proporcionó *N*-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-fluoro-6-(trifluorometil)benzamida (51 mg, 0,09 mmol, 20 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,42 min, m/z 568,3 [M+H]⁺

UPLC-EM (ES⁺, acidez de larga duración): 3,20 min, m/z 568,3 [M+H]⁺

40 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm, 1:1 mezcla de confórmers) 9,33 (t, *J* 6,0 Hz, 1H, NH), 8,27 (s, 1H, ArH), 7,75-7,62 (m, 5H, ArH), 7,54-7,48 (m, 2H, ArH), 6,93-6,66 (m, 1H), 6,18-6,01 (m, 1H), 5,75-5,55 (m, 1H), 4,79-4,64 (m, 1H), 4,57 (d, *J* 6,0 Hz, 2H), 4,56-4,50 (m, 0,5H), 4,26-4,16 (m, 1H), 4,12-4,03 (m, 0,5H), 3,77-3,66 (m, 0,5H), 3,28-3,15 (m, 1H), 3,08-2,95 (m, 0,5H), 2,31-2,21 (m, 1H), 2,18-2,06 (m, 1H), 1,98-1,88 (m, 1H), 1,67-1,51 (m, 1H).

Ejemplo 57: *N*-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamida

45 Ácido [4-[[[4-fluoro-3-(trifluorometil)benzoil]amino]metil]fenil]borónico

Siguiendo el procedimiento general B, el cloruro de 4-fluoro-3-(trifluorometil)benzoilo (227 mg, 1,00 mmol) y clorhidrato del ácido 4-aminometilfenilborónico (187 mg, 1,00 mmol) dieron ácido [4-[[[4-fluoro-3-(trifluorometil)benzoil]amino]metil]fenil]borónico (245 mg, 0,72 mmol, 72 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

50 UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,51 min, m/z 341,8 [M+H]⁺

(3*R*)-3-[4-amino-3-[4-[[[4-fluoro-3-(trifluorometil)benzoil]amino]metil]fenil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

Siguiendo el procedimiento general D, el ácido [4-[[[4-fluoro-3-(trifluorometil)benzoil]amino]metil]fenil]borónico (230 mg, 0,68 mmol) y (3*R*)-3-(4-amino-3-yodo-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

(200 mg, 0,45 mmol) dieron (3*R*)-3-[4-amino-3-[4-[[[4-fluoro-3-(trifluorometil)benzoil]amino]metil]fenil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (194 mg, 0,32 mmol, 70 % de rendimiento) en forma de una película de color pardo claro.

UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,84 min, m/z 614,5 [M+H]⁺

5 *N*-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamida

Siguiendo el procedimiento general E, el (3*R*)-3-[4-amino-3-[4-[[[4-fluoro-3-(trifluorometil)benzoil]amino]metil]fenil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (194 mg, 0,32 mmol) dio *N*-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamida (155 mg, 0,30 mmol, 95 % de rendimiento) en forma de una película de color amarillo claro.

10 UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,30 min, m/z 514,3 [M+H]⁺

N-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamida

Siguiendo el procedimiento general F, la *N*-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamida (155 mg, 0,30 mmol) proporcionó *N*-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamida (19 mg, 0,03 mmol, 11 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

15 UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,57 min, m/z 568,3 [M+H]⁺

UPLC-EM (ES⁺, acidez de larga duración): 3,54 min, m/z 568,3 [M+H]⁺

20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm, 1:1 mezcla de confórmers) 9,38 (*t*, *J* 6,0 Hz, 1H, NH), 8,36-8,28 (m, 2H, ArH), 8,26 (s, 1H, ArH), 7,71-7,61 (m, 3H, ArH), 7,54-7,48 (m, 2H, ArH), 6,92-6,63 (m, 1H), 6,17-6,00 (m, 1H), 5,74-5,54 (m, 1H), 4,79-4,63 (m, 1H), 4,59 (d, *J* 6,0 Hz, 2H), 4,58-4,50 (m, 1H), 4,25-4,14 (m, 1H), 4,12-4,02 (m, 0,5H), 3,75-3,65 (m, 0,5H), 3,25-3,15 (m, 1H), 3,07-2,97 (m, 0,5H), 2,30-2,19 (m, 1H), 2,16-2,06 (m, 1H), 1,99-1,87 (m, 1H), 1,68-1,51 (m, 1H).

25 **Ejemplo 58:** *N*-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-fluoro-4-metoxi-benzamida

Ácido [4-[[[2-fluoro-4-metoxi-benzoil]amino]metil]fenil]borónico

Siguiendo el procedimiento general B, el clorhidrato del ácido [4-(aminometil)fenil]borónico (300 mg, 1,60 mmol) y cloruro de 2-fluoro-4-metoxibenzoilo (332 mg, 1,76 mmol) dieron ácido [4-[[[2-fluoro-4-metoxibenzoil]amino]metil]fenil]borónico (253 mg, 0,67 mmol, 42 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino.

30 UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,31 min, m/z 303,9 [M+H]⁺

(3*R*)-3-[4-amino-3-[4-[[[2-fluoro-4-metoxi-benzoil]amino]metil]fenil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

Siguiendo el procedimiento general D, el ácido [4-[[[2-fluoro-4-metoxi-benzoil]amino]metil]fenil]borónico (205 mg, 0,68 mmol) y (3*R*)-3-(4-amino-3-yodo-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (200 mg, 0,45 mmol) dieron, después de purificación adicional por cromatografía en columna ultrarrápida (DCM/MeOH 100:0 a 90:10), (3*R*)-3-[4-amino-3-[4-[[[2-fluoro-4-metoxibenzoil]amino]metil]fenil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (235 mg, 0,33 mmol, 72 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro.

35 UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 2,14 min, m/z 576,3 [M+H]⁺

40 *N*-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-fluoro-4-metoxi-benzamida

Siguiendo el procedimiento general E, el (3*R*)-3-[4-amino-3-[4-[[[2-fluoro-4-metoxi-benzoil]amino]metil]fenil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (235 mg, 0,41 mmol) dio, después de purificación adicional por cromatografía en columna ultrarrápida (DCM/NH₃ 7 N en MeOH 100:0 a 90:10), *N*-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-fluoro-4-metoxi-benzamida (176 mg, 0,33 mmol, 82 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

45 UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,12 min, m/z 476,4 [M+H]⁺

N-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-fluoro-4-metoxibenzamida

Siguiendo el procedimiento general F, la *N*-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-fluoro-4-metoxi-benzamida (176 mg, 0,37 mmol) dio, purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (DCM/MeOH 100:0 a 90:10), *N*-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-fluoro-4-metoxi-benzamida (40 mg, 0,07 mmol, 18 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

50 UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,39 min, m/z 530,5 [M+H]⁺

UPLC-EM (ES⁺, acidez de larga duración): 3,14 min, m/z 530,4 [M+H]⁺

55 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm, 1:1 mezcla de confórmers) 8,73-8,66 (m, 1H, NH), 8,26 (s, 1H, ArH), 7,70 (d, *J* 8,7 Hz, 1H, ArH), 7,67-7,61 (m, 2H, ArH), 7,53-7,46 (m, 2H, ArH), 6,93 (dd, *J* 13,0, 2,4 Hz, 1H, ArH), 6,87 (dd, *J* 8,7,

2,4 Hz, 1H, ArH), 6,90-6,66 (m, 1H), 6,17-6,02 (m, 1H), 5,74-5,54 (m, 1H), 4,77-4,63 (m, 1H), 4,57 (d, J 5,9 Hz, 2H), 4,59-4,49 (m, 0,5H), 4,25-4,15 (m, 1H), 4,11-4,02 (m, 0,5H), 3,82 (s, 3H), 3,75-3,65 (m, 0,5H), 3,27-3,13 (m, 1H), 3,06-2,94 (m, 0,5H), 2,32-2,19 (m, 1H), 2,17-2,06 (m, 1H), 1,97-1,87 (m, 1H), 1,67-1,49 (m, 1H).

5 **Ejemplo 59:** *N*-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-metil-benzamida

Ácido [4-[(2-metilbenzoil)amino]metil]fenil]borónico

Siguiendo el procedimiento general B, el cloruro de *o*-toluóilo (247 mg, 1,60 mmol) y clorhidrato del ácido [4-(aminometil)fenil]borónico (300 mg, 1,60 mmol) proporcionaron el compuesto del título (290 mg, 1,08 mmol, 67 % de rendimiento).

10 UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,26 min, m/z 269,8 [M+H]⁺

(3*R*)-3-[4-amino-3-[4-[(2-metilbenzoil)amino]metil]fenil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

15 Siguiendo el procedimiento general D, el ácido [4-[(2-metilbenzoil)amino]metil]fenil]borónico (290 mg, 1,08 mmol) y (3*R*)-3-(4-amino-3-yodo-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (200 mg, 0,45 mmol) proporcionaron el compuesto del título (160 mg, 0,30 mmol, 66 % de rendimiento) en forma de un sólido de color naranja/rojo.

UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,66 min, m/z 542,5 [M+H]⁺

N-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-metil-benzamida

20 Siguiendo el procedimiento general E, el (3*R*)-3-[4-amino-3-[4-[(2-metilbenzoil)amino]metil]fenil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (160 mg, 0,30 mmol) proporcionó el compuesto del título (118 mg, 0,27 mmol, 58 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino.

UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,11 min, m/z 442,3 [M+H]⁺

N-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-metil-benzamida

25 Siguiendo el procedimiento general F, la *N*-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-metil-benzamida (118 mg, 0,27 mmol) proporcionó el compuesto del título (13 mg, 0,03 mmol, 9 % de rendimiento) en forma de un sólido incoloro.

UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,37 min, m/z 496,4 [M+H]⁺

UPLC-EM (ES⁺, acidez de larga duración): 3,04 min, m/z 496,5 [M+H]⁺

30 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm, 1:1 mezcla de confórmeros) 8,86 (t, J 6,0 Hz, 1H, NH), 8,27 (s, 1H, ArH), 7,69-7,62 (m, 2H, ArH), 7,54-7,49 (m, 2H, ArH), 7,43-7,38 (m, 1H, ArH), 7,37-7,31 (m, 1H, ArH), 7,28-7,22 (m, 2H, ArH), 6,92-6,66 (m, 1H), 6,18-6,01 (m, 1H), 5,75-5,55 (m, 1H), 4,79-4,64 (m, 1H), 4,60-4,49 (m, 0,5H), 4,53 (d, J 6,0 Hz, 2H), 4,27-4,14 (m, 1H), 4,12-4,03 (m, 0,5H), 3,76-3,65 (m, 0,5H), 3,26-3,14 (m, 1H), 3,06-2,95 (m, 0,5H), 2,36 (s, 3H), 2,30-2,19 (m, 1H), 2,18-2,06 (m, 1H), 2,00-1,87 (m, 1H), 1,68-1,49 (m, 1H).

35 **Ejemplo 60:** *N*-[[3-[4-amino-1-[(3*R*)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-metoxi-5-metil-benzamida

Ácido [3-[(2-metoxi-5-metil-benzoil)amino]metil]fenil]borónico

40 Siguiendo el procedimiento general A, el clorhidrato del ácido [3-(aminometil)fenil]borónico (248 mg, 1,32 mmol) y ácido 2-metoxi-5-metilbenzoico (200 mg, 1,20 mmol) dieron ácido [3-[(2-metoxi-5-metilbenzoil)amino]metil]fenil]borónico (284 mg, 0,95 mmol, 79 % de rendimiento) en forma de una espuma de color amarillo claro.

UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,42 min, m/z 299,9 [M+H]⁺

(3*R*)-3-[4-amino-3-[3-[(2-metoxi-5-metil-benzoil)amino]metil]fenil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

45 Siguiendo el procedimiento general D, el ácido [4-[[[4-fluoro-3-(trifluorometil)benzoil]amino]metil]fenil]borónico (230 mg, 0,68 mmol) y (3*R*)-3-(4-amino-3-yodo-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (200 mg, 0,45 mmol) dieron (3*R*)-3-[4-amino-3-[3-[(2-metoxi-5-metil-benzoil)amino]metil]fenil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (260 mg, 0,45 mmol, cuantitativo) en forma de una espuma de color amarillo claro.

UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,80 min, m/z 572,5 [M+H]⁺

50 *N*-[[3-[4-amino-1-[(3*R*)-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-metoxi-5-metil-benzamida

Siguiendo el procedimiento general E, el (3*R*)-3-[4-amino-3-[3-[(2-metoxi-5-metilbenzoil)amino]metil]fenil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (260 mg, 0,46 mmol) dio *N*-[[3-[4-amino-1-[(3*R*)-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-metoxi-5-metil-benzamida (202 mg, 0,43 mmol, 94 % de rendimiento)

en forma de una espuma de color amarillo.

UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,22 min, m/z 472,4 [M+H]⁺

N-[[3-[4-amino-1-[(3*R*)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-metoxi-5-metilbenzamida

5 Siguiendo el procedimiento general F, la *N*-[[3-[4-amino-1-[(3*R*)-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-metoxi-5-metil-benzamida (202 mg, 0,43 mmol) proporcionó *N*-[[3-[4-amino-1-[(3*R*)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-metoxi-5-metil-benzamida (52 mg, 0,10 mmol, 23 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,49 min, m/z 526,4 [M+H]⁺

UPLC-EM (ES⁺, acidez de larga duración): 3,35 min, m/z 526,4 [M+H]⁺

10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm, 1:1 mezcla de confórmers) 8,76 (*t*, *J* 6,0 Hz, 1H, NH), 8,26 (s, 1H, ArH), 7,70-7,42 (m, 5H, ArH), 7,29-7,23 (m, 1H, ArH), 7,03 (d, *J* 8,4 Hz, 1H, ArH), 6,91-6,66 (m, 1H), 6,17-6,01 (m, 1H), 5,74-5,54 (m, 1H), 4,78-4,63 (m, 1H), 4,57 (d, *J* 6,0 Hz, 2H), 4,58-4,49 (m, 0,5H), 4,31-4,15 (m, 1H), 4,14-4,03 (m, 0,5H), 3,84 (s, 3H), 3,73-3,62 (m, 0,5H), 3,25-3,10 (m, 1H), 3,01-2,90 (m, 0,5H), 2,30-2,19 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,17-2,07 (m, 1H), 1,96-1,87 (m, 1H), 1,67-1,50 (m, 1H).

15 **Ejemplo 61:** *N*-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-4-etoxi-3-(trifluorometil)benzamida

Ácido [4-[[[4-etoxi-3-(trifluorometil)benzoil]amino]metil]fenil]borónico

20 Siguiendo el procedimiento general B, el clorhidrato del ácido 4-aminometilfenilborónico (186 mg, 1,00 mmol) y cloruro de 4-etoxi-3-(trifluorometil)benzoilo (253 mg, 1,00 mmol) dieron ácido [4-[[[4-etoxi-3-(trifluorometil)benzoil]amino]metil]fenil]borónico (340 mg, 0,93 mmol, 93 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,57 min, m/z 367,9 [M+H]⁺

(3*R*)-3-[4-amino-3-[4-[[[4-etoxi-3-(trifluorometil)benzoil]amino]metil]fenil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

25 Siguiendo el procedimiento general D, el ácido [4-[[[4-etoxi-3-(trifluorometil)benzoil]amino]metil]fenil]borónico (248 mg, 0,68 mmol) y (3*R*)-3-(4-amino-3-yodo-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (200 mg, 0,45 mmol) dieron (3*R*)-3-[4-amino-3-[4-[[[4-etoxi-3-(trifluorometil)benzoil]amino]metil]fenil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (174 mg, 0,27 mmol, 60 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo.

30 UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,86 min, m/z 640,5 [M+H]⁺

N-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-4-etoxi-3-(trifluorometil)benzamida

35 Siguiendo el procedimiento general E, el (3*R*)-3-[4-amino-3-[4-[[[4-etoxi-3-(trifluorometil)benzoil]amino]metil]fenil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (174 mg, 0,27 mmol) dio *N*-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-4-etoxi-3-(trifluorometil)benzamida (118 mg, 0,22 mmol, 80 % de rendimiento) en forma de una película de color amarillo.

UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,36 min, m/z 540,3 [M+H]⁺

N-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-4-etoxi-3-(trifluorometil)benzamida

40 Siguiendo el procedimiento general F, la *N*-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-3-metil-bencenosulfonamida (126 mg, 0,26 mmol) proporcionó *N*-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-4-etoxi-3-(trifluorometil)benzamida (7 mg, 0,01 mmol, 5 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,61 min, m/z 594,5 [M+H]⁺

UPLC-EM (ES⁺, acidez de larga duración): 3,67 min, m/z 594,4 [M+H]⁺

45 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm, 1:1 mezcla de confórmers) 9,21 (*t*, *J* 5,9 Hz, 1H, NH), 8,26 (s, 1H, ArH), 8,22-8,17 (m, 2H, ArH), 7,67-7,60 (m, 2H, ArH), 7,52-7,47 (m, 2H, ArH), 7,39-7,34 (m, 1H, ArH), 6,88-6,63 (m, 1H), 6,17-6,00 (m, 1H), 5,75-5,53 (m, 1H), 4,77-4,63 (m, 1H), 4,57 (d, *J* 5,9 Hz, 2H), 4,55-4,48 (m, 0,5H), 4,29-4,14 (m, 1H), 4,25 (c, *J* 7,0 Hz, 2H), 4,12-4,02 (m, 0,5H), 3,76-3,63 (m, 0,5H), 3,26-3,14 (m, 1H), 3,07-2,94 (m, 0,5H), 2,30-2,18 (m, 1H), 2,17-2,05 (m, 1H), 1,99-1,88 (m, 1H), 1,67-1,47 (m, 1H), 1,36 (*t*, *J* 7,1 Hz, 3H).

50 **Ejemplo 62:** *N*-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]-2-fluoro-fenil]metil]-2,6-difluoro-benzamida

Ácido [4-[[[2,6-difluorobenzoil]amino]metil]-3-fluoro-fenil]borónico

Siguiendo el procedimiento general B, el cloruro de 2,6-difluorobenzoilo (0,18 ml, 1,41 mmol) y ácido [4-(aminometil)-3-fluoro-fenil]borónico (250 mg, 1,48 mmol) proporcionaron ácido [4-[[[2,6-difluorobenzoil]amino]metil]-3-fluoro-

fenil]borónico (351 mg, 1,14 mmol, 77 % de rendimiento) en forma de una película de color pardo.
UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,39 min, m/z 310,1 [M+H]⁺

(3R)-3-[4-amino-3-[4-[(2,6-difluorobenzoyl)amino]metil]-3-fluoro-fenil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

- 5 Siguiendo el procedimiento general C, el ácido 4-[(2,6-difluorobenzoyl)amino]metil]-3-fluoro-fenil]borónico (312 mg, 1,01 mmol) y (3R)-3-(4-amino-3-yodo-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (200 mg, 0,45 mmol) proporcionaron (3R)-3-[4-amino-3-[4-[(2,6-difluorobenzoyl)amino]metil]-3-fluoro-fenil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (166 mg, 0,29 mmol, 63 % de rendimiento) en forma de una película de color amarillo oscuro.
10 UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 2,14 min, m/z 582,3 [M+H]⁺

N-[[4-[4-amino-1-[(3R)-3-piperidil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-2-fluoro-fenil]metil]-2,6-difluoro-benzamida

- 15 Siguiendo el procedimiento general E, el (3R)-3-[4-amino-3-[4-[(2,6-difluorobenzoyl)amino]metil]-3-fluorofenil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (166 mg, 0,29 mmol) proporcionó N-[[4-[4-amino-1-[(3R)-3-piperidil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-2-fluoro-fenil]metil]-2,6-difluoro-benzamida (130 mg, 0,27 mmol, 95 % de rendimiento) en forma de una espuma de color pardo claro.
UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 0,98 min, m/z 482,2 [M+H]⁺

N-[[4-[4-amino-1-[(3R)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-2-fluoro-fenil]metil]-2,6-difluorobenzamida

- 20 Siguiendo el procedimiento general F, la N-[[4-[4-amino-1-[(3R)-3-piperidil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-2-fluoro-fenil]metil]-2,6-difluoro-benzamida (130 mg, 0,27 mmol) proporcionó N-[[4-[4-amino-1-[(3R)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-2-fluoro-fenil]metil]-2,6-difluoro-benzamida (22 mg, 0,04 mmol, 15 % de rendimiento) en forma de un polvo de color blanco.

UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,39 min, m/z 536,3 [M+H]⁺

UPLC-EM (ES⁺, acidez de larga duración): 3,10 min, m/z 536,4 [M+H]⁺

- 25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm, 1:1 mezcla de confórmeros) 9,34 (t, J 5,9 Hz, 1H, NH), 8,29 (s, 1H, ArH), 7,59-7,49 (m, 3H, ArH), 7,49-7,42 (m, 1H, ArH), 7,24-7,16 (m, 1H, ArH), 6,92-6,63 (m, 1H), 6,18-6,00 (m, 1H), 5,75-5,53 (m, 1H), 4,81-4,65 (m, 1H), 4,58 (d, J 5,9 Hz, 2H), 4,57-4,47 (m, 1H), 4,23-4,11 (m, 1H), 4,11-3,99 (m, 0,5H), 3,78-3,68 (m, 0,5H), 3,36-3,16 (m, 1H), 3,12-3,00 (m, 0,5H), 2,29-2,18 (m, 1H), 2,17-2,05 (m, 1H), 1,99-1,87 (m, 1H), 1,68-1,50 (m, 1H).

- 30 **Ejemplo 63: N-[[4-[4-amino-1-[(3R)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-2-fluoro-fenil]metil]-4-fluoro-2-metoxi-benzamida**

Ácido [3-fluoro-4-[(4-fluoro-2-metoxi-benzoyl)amino]metil]fenil]borónico

- 35 Siguiendo el procedimiento general A, el ácido 4-(aminometil)-3-fluoro-fenil]borónico (250 mg, 1,48 mmol) y ácido 4-fluoro-2-metoxibenzoico (239 mg, 1,41 mmol) proporcionaron ácido [3-fluoro-4-[(4-fluoro-2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]borónico (318 mg, 0,99 mmol, 67 % de rendimiento) en forma de una película de color amarillo oscuro.

UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,69 min, m/z 322,0 [M+H]⁺

(3R)-3-[4-amino-3-[3-fluoro-4-[(4-fluoro-2-metoxi-benzoyl)amino]metil]fenil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

- 40 Siguiendo el procedimiento general C, el ácido [3-fluoro-4-[(4-fluoro-2-metoxi-benzoyl)amino]metil]fenil]borónico (324 mg, 1,01 mmol) y (3R)-3-(4-amino-3-yodo-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (200 mg, 0,45 mmol) proporcionaron (3R)-3-[4-amino-3-[3-fluoro-4-[(4-fluoro-2-metoxi-benzoyl)amino]metil]fenil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (260 mg, 0,44 mmol, 97 % de rendimiento) en forma de una película de color pardo claro.

- 45 UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 2,34 min, m/z 594,3 [M+H]⁺

N-[[4-[4-amino-1-[(3R)-3-piperidil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-2-fluoro-fenil]metil]-4-fluoro-2-metoxi-benzamida

- 50 Siguiendo el procedimiento general E, el (3R)-3-[4-amino-3-[3-fluoro-4-[(4-fluoro-2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (261 mg, 0,44 mmol) proporcionó N-[[4-[4-amino-1-[(3R)-3-piperidil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-2-fluorofenil]metil]-4-fluoro-2-metoxi-benzamida (217 mg, 0,44 mmol, 100 % de rendimiento) en forma de una película de color pardo.

UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,16 min, m/z 494,2 [M+H]⁺

N-[[4-[4-amino-1-[(3R)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-y]-2-fluoro-fenil]metil]-4-fluoro-2-metoxi-benzamida

Siguiendo el procedimiento general F, la N-[[4-[4-amino-1-[(3R)-3-piperidil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-2-fluoro-

fenil]metil]-4-fluoro-2-metoxi-benzamida (217 mg, 0,44 mmol) proporcionó *N*-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]-2-fluoro-fenil]metil]-4-fluoro-2-metoxi-benzamida (63 mg, 0,12 mmol, 26 % de rendimiento) en forma de un polvo cristalino de color blanco.

UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,49 min, m/z 548,4 [M+H]⁺

5 UPLC-EM (ES⁺, acidez de larga duración): 3,37 min, m/z 548,4 [M+H]⁺

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm, 1:1 mezcla de conformeros) 8,71 (t, J 5,9 Hz, 1H, NH), 8,27 (s, 1H, ArH), 7,84 (dd, J 8,7, 7,2 Hz, 1H), 7,56-7,40 (m, 3H, ArH), 7,09 (dd, J 11,4, 2,4 Hz, 1H), 6,92-6,64 (m, 2H), 6,18-6,00 (m, 1H), 5,75-5,52 (m, 1H), 4,81-4,64 (m, 1H), 4,61 (d, J 5,9 Hz, 2H), 4,56-4,58 (m, 1H), 4,23-4,11 (m, 1H), 4,10-4,00 (m, 0,5H), 3,94 (s, 3H), 3,77-3,66 (m, 0,5H), 3,30-3,15 (m, 1H), 3,12-2,98 (m, 0,5H), 2,34-2,19 (m, 1H), 2,16-2,06 (m, 1H), 1,98-1,85 (m, 1H), 1,68-1,49 (m, 1H).

10

Ejemplo 64: *N*-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]-2-fluoro-fenil]metil]-3-ciano-benzamida

Ácido [4-[(3-cianobenzoil)amino]metil]-3-fluoro-fenil]borónico

Si siguiendo el procedimiento general A, el ácido 3-cianobenzoico (207 mg, 1,41 mmol) y ácido [4-(aminometil)-3-fluorofenil]borónico (250 mg, 1,48 mmol) proporcionaron ácido [4-[(3-cianobenzoil)amino]metil]-3-fluorofenil]borónico (307 mg, 1,03 mmol, 70 % de rendimiento) en forma de una película de color pardo.

15

UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,42 min, m/z 340,0 [M+MeCN+H]⁺

(3*R*)-3-[4-amino-3-[4-[(3-cianobenzoil)amino]metil]-3-fluoro-fenil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

Si siguiendo el procedimiento general C, el ácido [4-[(3-cianobenzoil)amino]metil]-3-fluoro-fenil]borónico (301 mg, 1,01 mmol) y (3*R*)-3-(4-amino-3-yodo-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (200 mg, 0,45 mmol) proporcionaron (3*R*)-3-[4-amino-3-[4-[(3-cianobenzoil)amino]metil]-3-fluoro-fenil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (171 mg, 0,30 mmol, 67 % de rendimiento) en forma de una película de color pardo claro.

20

UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 2,15 min, m/z 571,3 [M+H]⁺

25

N-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]-2-fluoro-fenil]metil]-3-ciano-benzamida

Si siguiendo el procedimiento general E, el (3*R*)-3-[4-amino-3-[4-[(3-cianobenzoil)amino]metil]-3-fluoro-fenil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (171 mg, 0,30 mmol) proporcionó *N*-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]-2-fluoro-fenil]metil]-3-ciano-benzamida (141 mg, 0,30 mmol, 100 % de rendimiento) en forma de una película de color pardo.

30

UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,04 min, m/z 471,2 [M+H]⁺

N-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]-2-fluoro-fenil]metil]-3-ciano-benzamida

Si siguiendo el procedimiento general F, la *N*-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]-2-fluoro-fenil]metil]-3-ciano-benzamida (141 mg, 0,30 mmol) proporcionó *N*-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]-2-fluoro-fenil]metil]-3-ciano-benzamida (23 mg, 0,04 mmol, 15 % de rendimiento) en forma de un polvo de color blanco. UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,39 min, m/z 525,4 [M+H]⁺

35

UPLC-EM (ES⁺, acidez de larga duración): 3,10 min, m/z 525,4 [M+H]⁺

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm, 1:1 mezcla de conformeros) 9,30 (t, J 5,9 Hz, 1H, NH), 8,36-8,33 (m, 1H), 8,26 (s, 1H, ArH), 8,24-8,19 (m, 1H, ArH), 8,06-8,01 (m, 1H, ArH), 7,75-7,70 (m, 1H, ArH), 7,60-7,54 (m, 1H, ArH), 7,51-7,40 (m, 2H, ArH), 6,93-6,62 (m, 1H), 6,19-5,99 (m, 1H), 5,75-5,52 (m, 1H), 4,81-4,65 (m, 1H), 4,61 (d, J 5,9 Hz, 2H), 4,56-4,47 (m, 1H), 4,22-4,10 (m, 1H), 4,10-4,00 (m, 0,5H), 3,77-3,65 (m, 0,5H), 3,33-3,14 (m, 1H), 3,11-3,01 (m, 0,5H), 2,30-2,18 (m, 1H), 2,17-2,07 (m, 1H), 1,98-1,87 (m, 1H), 1,66-1,49 (m, 1H).

40

Ejemplo 65: *N*-[[4-[4-amino-1-(1-prop-2-enoil-3-piperidil)pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]-2-fluoro-fenil]metil]-2-metoxi-benzamida

(1*E*)-4-bromo-2-fluoro-benzaldehído oxima

Si siguiendo el procedimiento general G, la 4-bromo-2-fluoro-benzaldehído oxima (1,00 g, 4,93 mmol) proporcionó (1*E*)-4-bromo-2-fluoro-benzaldehído oxima (1,02 g, 4,69 mmol, 95 % de rendimiento) en forma de un polvo cristalino de color blanco.

45

UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,59 min, m/z 219,8 [M+H]⁺

Ácido [3-fluoro-4-[(*E*)-hidroxiiminometil]fenil]borónico

Si siguiendo el procedimiento general I, la (1*E*)-4-bromo-2-fluoro-benzaldehído oxima (4,00 g, 18,4 mmol) proporcionó ácido [3-fluoro-4-[(*E*)-hidroxiiminometil]fenil]borónico (3,04 g, 16,6 mmol, 91 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

50

UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 0,87 min, m/z 182,0 [M-H]⁻

Ácido [4-(aminometil)-3-fluoro-fenil]borónico

Seguendo el procedimiento general J, el ácido [3-fluoro-4-[(E)-hidroxiiminometil]fenil]borónico (4,90 g, 26,8 mmol) proporcionó ácido [4-(aminometil)-3-fluoro-fenil]borónico (0,93 g, 5,52 mmol, 21 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino.

5 RMN ¹H (400 MHz, MeOD-d₄) 7,71-7,34 (m, 3H, ArH), 4,20 (s, 2H)

Ácido [3-fluoro-4-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]borónico

Seguendo el procedimiento general A, el ácido [4-(aminometil)-3-fluoro-fenil]borónico (250 mg, 1,48 mmol) y ácido 2-metoxibenzoico (214 mg, 1,41 mmol) proporcionaron ácido [3-fluoro-4-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]borónico (306 mg, 1,01 mmol, 68,3 % de rendimiento) en forma de una película de color pardo.

10 UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,56 min, m/z 304,1 [M+H]⁺

(3R)-3-[4-amino-3-[3-fluoro-4-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

Seguendo el procedimiento general C, el ácido [3-fluoro-4-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]borónico (306 mg, 1,01 mmol) y (3R)-3-(4-amino-3-yodo-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (200 mg, 0,45 mmol) proporcionaron (3R)-3-[4-amino-3-[3-fluoro-4-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (210 mg, 0,37 mmol, 81 % de rendimiento) en forma de una película de color pardo.

15 UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 2,26 min, m/z 576,3 [M+H]⁺

N-[4-[4-amino-1-[(3R)-3-piperidil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-2-fluoro-fenil]metil]-2-metoxi-benzamida

Seguendo el procedimiento general E, el (3R)-3-[4-amino-3-[3-fluoro-4-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (210 mg, 0,36 mmol) proporcionó N-[4-[4-amino-1-[(3R)-3-piperidil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-2-fluorofenil]metil]-2-metoxi-benzamida (159 mg, 0,33 mmol, 92 % de rendimiento) en forma de una espuma de color pardo.

20 UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,14 min, m/z 476,2 [M+H]⁺

N-[4-[4-amino-1-[(3R)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-2-fluoro-fenil]metil]-2-metoxibenzamida

Seguendo el procedimiento general F, la N-[4-[4-amino-1-(3-piperidil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-2-fluoro-fenil]metil]-2-metoxi-benzamida (159 mg, 0,33 mmol) proporcionó N-[4-[4-amino-1-[(3R)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-2-fluoro-fenil]metil]-2-metoxi-benzamida (24 mg, 0,05 mmol, 14 % de rendimiento) en forma de un polvo de color blanco.

30 UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,45 min, m/z 530,4 [M+H]⁺

UPLC-EM (ES⁺, acidez de larga duración): 3,28 min, m/z 530,4 [M+H]⁺

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm, 1:1 mezcla de confórmers) 8,76 (t, J 6,0 Hz, 1H, NH), 8,28 (s, 1H, ArH), 7,77 (dd, J 7,6, 1,7 Hz, 1H), 7,58-7,40 (m, 4H, ArH), 7,20-7,15 (m, 1H, ArH), 7,08-7,02 (m, 1H, ArH), 6,92-6,62 (m, 1H), 6,18-6,00 (m, 1H), 5,76-5,53 (m, 1H), 4,84-4,64 (m, 1H), 4,61 (d, J 6,0 Hz, 2H), 4,57-4,45 (m, 1H), 4,24-4,12 (m, 1H), 4,10-4,00 (m, 0,5H), 3,91 (s, 3H), 3,77-3,66 (m, 0,5H), 3,34-3,14 (m, 1H), 3,11-2,99 (m, 0,5H), 2,31-2,19 (m, 1H), 2,17-2,06 (m, 1H), 1,99-1,87 (m, 1H), 1,68-1,49 (m, 1H).

35

Ejemplo 66: N-[4-[4-amino-1-[(3R)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-fluoro-N-metil-benzamidaÁcido [4-[(2-fluorobenzoil)amino]metil]fenil]borónico

Seguendo el procedimiento general A, el clorhidrato del ácido [4-(aminometil)fenil]borónico (403 mg, 2,15 mmol) y ácido 2-fluorobenzoico (274 mg, 1,96 mmol) dieron ácido [4-[(2-fluorobenzoil)amino]metil]fenil]borónico (430 mg, 1,2 mmol, 60 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino.

40 UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,32 min, m/z 274,1 [M+H]⁺

Ácido 4-[(2-fluorobenzoil)-metil-amino]metil]fenil]borónico

A una solución del ácido [4-[(2-fluorobenzoil)amino]metil]fenil]borónico (430 mg, 1,57 mmol) en DMF (11 ml) se le añadió hidruro sódico (195 mg, 4,88 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 h en atmósfera de nitrógeno. Después de este tiempo, se añadió yodometano (0,3 ml, 4,88 mmol) y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con cloruro de amonio saturado (100 ml) antes de extraerse usando acetato de etilo (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron después con NaOH 0,1 M (100 ml), agua (100 ml) y salmuera (2 x 100 ml). Después se secó la solución de color amarillo/pardo sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para proporcionar ácido [4-[(2-fluorobenzoil)-metil-amino]metil]fenil]borónico (390 mg, 0,95 mmol, 60 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo que solidificó después de un periodo de reposo.

50 UPLC-EM: (ES⁺, acidez de corta duración): 1,44 min, 288,1 m/z [M+H]⁺

(3R)-3-[4-amino-3-[4-[(2-fluorobenzoil)-N-metilformamino]metil]fenil]-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-

carboxilato de *tert*-butilo

5 Siguiendo el procedimiento general D, el ácido [4-[[[(2-fluorobenzoyl)amino]metil]fenil]borónico (337 mg, 0,86 mmol) y (3*R*)-3-(4-amino-3-yodo-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (240 mg, 0,54 mmol) dieron (3*R*)-3-[4-amino-3-[4-[[[(2-fluorobenzoyl)-*N*-metilformamino]metil]fenil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il]-piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (299 mg, 0,51 mmol, 94 % de rendimiento) en forma de una espuma de color pardo oscuro. UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 2,16 min, m/z 560,3 [M+H]⁺

N-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-fluoro-*N*-metil-benzamida

10 Siguiendo el procedimiento general E, el (3*R*)-3-[4-amino-3-[4-[[[(2-fluorobenzoyl)-metil-amino]metil]fenil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (299 mg, 0,53 mmol) proporcionó *N*-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]-fenil]metil]-2-fluoro-*N*-metil-benzamida (215 mg, 0,44 mmol, 83 % de rendimiento) en forma de una espuma de color pardo. UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,11 min, m/z 460,4 [M+H]⁺

N-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]-fenil]metil]-2-fluoro-*N*-metil-benzamida

15 Siguiendo el procedimiento general F, la *N*-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-fluoro-*N*-metil-benzamida (215 mg, 0,47 mmol) dio *N*-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-fluoro-*N*-metil-benzamida (42 mg, 0,08 mmol, 17 % de rendimiento) en forma de una espuma de color blanquecino. UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,41 min, m/z 514,4 [M+H]⁺
UPLC-EM (ES⁺, acidez de larga duración): 3,17 min, m/z 514,5 [M+H]⁺
20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm, 1:1 mezcla de conformeros) 8,30-8,24 (m, 1H, ArH), 7,73-7,67 (m, 1H, ArH), 7,66-7,61 (m, 1H, ArH), 7,57-7,46 (m, 3H, ArH), 7,38-7,26 (m, 3H, ArH), 6,93-6,63 (m, 1H), 6,19-6,00 (m, 1H), 5,76-5,52 (m, 1H), 4,81 (s, 1,2H), 4,78-4,64 (m, 1H), 4,60-4,51 (m, 1H), 4,49 (s, 0,8H), 4,26-4,15 (m, 1H), 4,13-4,03 (m, 0,5H), 3,76-3,65 (m, 0,5H), 3,28-3,14 (m, 1H), 3,06-3,00 (m, 0,5H), 2,99 (s, 1,2H), 2,83 (s, 1,8H), 2,31-2,20 (m, 1H), 2,18-2,08 (m, 1H), 1,98-1,89 (m, 1H), 1,68-1,51 (m, 1H).

25 **Ejemplo 67:** *N*-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-3-metoxi-benzamida

Ácido [4-[[[(3-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]borónico

30 Siguiendo el procedimiento general B, el clorhidrato del ácido [4-(aminometil)fenil]borónico (300 mg, 1,60 mmol) y cloruro de 3-metoxibenzoílo (0,25 ml, 1,76 mmol) dieron ácido [4-[[[(3-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]borónico (435 mg, 1,07 mmol, 68 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,27 min, m/z 285,8 [M+H]⁺

(3*R*)-3-[4-amino-3-[4-[[[(3-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

35 Siguiendo el procedimiento general D, el ácido [4-[[[(3-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]borónico (144 mg, 0,51 mmol) y (3*R*)-3-(4-amino-3-yodo-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (150 mg, 0,36 mmol) dieron (3*R*)-3-[4-amino-3-[4-[[[(3-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (149 mg, 0,28 mmol, 79 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,64 min, m/z 558,5 [M+H]⁺

N-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-3-metoxi-benzamida

40 Siguiendo el procedimiento general E, el (3*R*)-3-[4-amino-3-[4-[[[(3-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (149 mg, 0,27 mmol) proporcionó *N*-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-3-metoxi-benzamida (69 mg, 0,16 mmol, 56 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo. UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,10 min, m/z 458,3 [M+H]⁺

N-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-3-metoxi-benzamida

45 Siguiendo el procedimiento general F, la *N*-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-3-metoxi-benzamida (69 mg, 0,15 mmol) dio *N*-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-3-metoxi-benzamida (10 mg, 0,02 mmol, 13 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,37 min, m/z 512,4 [M+H]⁺
UPLC-EM (ES⁺, acidez de larga duración): 3,05 min, m/z 512,4 [M+H]⁺
50 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm, 1:1 mezcla de conformeros) 9,10 (t, *J* 6,0 Hz, 1H, NH), 8,26 (s, 1H, ArH), 7,67-7,60 (m, 2H, ArH), 7,53-7,45 (m, 4H, ArH), 7,40 (dd, *J* 8,0, 7,8 Hz, 1H), 7,11 (ddd, *J* 8,0, 2,7, 1,0 Hz, 1H), 6,93-6,63 (m, 1H), 6,17-6,00 (m, 1H), 5,75-5,54 (m, 1H), 4,79-4,62 (m, 1H), 4,56 (d, *J* 6,0 Hz, 2H), 4,55-4,50 (m, 0,5H), 4,25-4,15 (m, 1H), 4,12-4,02 (m, 0,5H), 3,81 (s, 3H), 3,75-3,62 (m, 0,5H), 3,25-3,12 (m, 1H), 3,07-2,94 (m, 0,5H), 2,30-2,20 (m, 1H), 2,16-2,06 (m, 1H), 1,98-1,86 (m, 1H), 1,67-1,50 (m, 1H).

Ejemplo 68: *N*-[[3-[4-amino-1-[(3*R*)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2,6-

difluoro-benzamidaÁcido [3-[[[(2,6-difluorobenzoil)amino]metil]fenil]borónico

5 Siguiendo el procedimiento general B, el cloruro de 2,6-difluorobenzoil (0,14 ml, 1,13 mmol) y clorhidrato del ácido (3-(aminometil)fenil)borónico (212 mg, 1,13 mmol) proporcionaron ácido [3-[[[(2,6-difluorobenzoil)amino]metil]fenil]borónico (143 mg, 0,49 mmol, 43 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.
UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,24 min, m/z 291,8 [M+H]⁺

(3R)-3-[4-amino-3-[3-[[[(2,6-difluorobenzoil)amino]metil]fenil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

10 Siguiendo el procedimiento general D, el ácido [3-[[[(2,6-difluorobenzoil)amino]metil]fenil]borónico (147 mg, 0,51 mmol) y (3R)-3-(4-amino-3-yodo-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (150 mg, 0,34 mmol) dieron (3R)-3-[4-amino-3-[3-[[[(2,6-difluorobenzoil)amino]metil]fenil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (170 mg, 0,30 mmol, 89 % de rendimiento) en forma de una espuma de color blanquecino.
UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,64 min, m/z 564,5 [M+H]⁺

15 N-[[3-[4-amino-1-[(3R)-3-piperidil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2,6-difluoro-benzamida

Siguiendo el procedimiento general E, el (3R)-3-[4-amino-3-[3-[[[(2,6-difluorobenzoil)amino]metil]fenil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (170 mg, 0,30 mmol) dio N-[[3-[4-amino-1-[(3R)-3-piperidil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2,6-difluoro-benzamida (141 mg, 0,30 mmol, cuantitativo) en forma de una espuma de color amarillo oscuro.
20 UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,08 min, m/z 464,3 [M+H]⁺

N-[[3-[4-amino-1-[(3R)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2,6-difluoro-benzamida

Siguiendo el procedimiento general F, la N-[[3-[4-amino-1-[(3R)-3-piperidil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2,6-difluoro-benzamida (141 mg, 0,30 mmol) proporcionó N-[[3-[4-amino-1-[(3R)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2,6-difluoro-benzamida (47 mg, 0,09 mmol, 30 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,35 min, m/z 518,4 [M+H]⁺
25 UPLC-EM (ES⁺, acidez de larga duración): 2,98 min, m/z 518,4 [M+H]⁺
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm, 1:1 mezcla de conformeros) 9,32 (t, J 6,0 Hz, 1H, NH), 8,27 (s, 1H, ArH), 7,68-7,63 (m, 1H, ArH), 7,59-7,48 (m, 3H, ArH), 7,47-7,42 (m, 1H, ArH), 7,21-7,13 (m, 2H, ArH), 6,93-6,66 (m, 1H), 6,20-6,01 (m, 1H), 5,76-5,55 (m, 1H), 4,81-4,64 (m, 1H), 4,62-4,47 (m, 2,5H), 4,31-4,18 (m, 1H), 4,13-4,05 (m, 0,5H), 3,74-3,65 (m, 0,5H), 3,25-3,13 (m, 1H), 3,03-2,88 (m, 0,5H), 2,35-2,20 (m, 1H), 2,18-2,06 (m, 1H), 1,98-1,88 (m, 1H), 1,69-1,51 (m, 1H).
30

Ejemplo 69: N-[[4-[4-amino-1-[(3R)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-(trifluorometil)benzamidaÁcido [4-[[[2-(trifluorometil)benzoi]amino]metil]fenil]borónico

35 Siguiendo el procedimiento general B, el clorhidrato del ácido [4-(aminometil)fenil]borónico (300 mg, 1,6 mmol) y cloruro de 2-(trifluorometil)benzoi (0,26 ml, 1,76 mmol) proporcionaron el compuesto del título (348 mg, 1,08 mmol, 67 % de rendimiento).
UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,32 min, m/z 324,0 [M+H]⁺

40 (3R)-3-[4-amino-3-[4-[[[2-(trifluorometil)benzoi]amino]metil]fenil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

Siguiendo el procedimiento general D, el ácido [4-[[[2-(trifluorometil)benzoi]amino]metil]fenil]borónico (348 mg, 1,08 mmol) proporcionó el compuesto del título (310 mg, 0,52 mmol, 92 % de rendimiento) en forma de un sólido de color naranja.
UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 2,17 min, m/z 596,3 [M+H]⁺

45 N-[[4-[4-amino-1-[(3R)-3-piperidil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-(trifluorometil)benzamida

Siguiendo el procedimiento general E, el (3R)-3-[4-amino-3-[4-[[[2-(trifluorometil)benzoi]amino]metil]fenil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (310 mg, 0,52 mmol) proporcionó el compuesto del título (210 mg, 0,42 mmol, 81 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino.
UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,11 min, m/z 496,3 [M+H]⁺

50 N-[[4-[4-amino-1-[(3R)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-(trifluorometil)benzamida

Siguiendo el procedimiento general F, la N-[[4-[4-amino-1-[(3R)-3-piperidil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-(trifluorometil)benzamida (210 mg, 0,42 mmol) proporcionó el compuesto del título (54 mg, 0,10 mmol, 23 % de

rendimiento) en forma de un polvo de color blanco.

UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,41 min, m/z 550,4 [M+H]⁺

UPLC-EM (ES⁺, acidez de larga duración): 3,14 min, m/z 550,4 [M+H]⁺

5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm, 1:1 mezcla de confórmeros) 9,11 (t, J 5,9 Hz, 1H, NH), 8,27 (s, 1H, ArH), 7,83-7,78 (m, 1H, ArH), 7,78-7,72 (m, 1H, ArH), 7,70-7,58 (m, 4H, ArH), 7,55-7,48 (m, 2H, ArH), 6,92-6,65 (m, 1H), 6,18-6,00 (m, 1H), 5,73-5,53 (m, 1H), 4,79-4,62 (m, 1H), 4,61-4,47 (m, 2,5H), 4,28-4,15 (m, 1H), 4,12-4,01 (m, 0,5H), 3,78-3,64 (m, 0,5H), 3,28-3,12 (m, 1H), 3,07-2,95 (m, 0,5H), 2,36-2,19 (m, 1H), 2,19-2,06 (m, 1H), 1,98-1,86 (m, 1H), 1,67-1,50 (m, 1H).

10 **Ejemplo 70: *N*-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-metoxi-*N*-metil-benzamida**

Ácido [4-[[2-metoxibenzoil]amino]metil]fenil]borónico

Siguiendo el procedimiento general A, el ácido 2-metoxibenzoico (0,25 ml, 1,76 mmol) y clorhidrato del ácido [4-(aminometil)fenil]borónico (300 mg, 1,60 mmol) proporcionaron el compuesto del título (370 mg, 1,3 mmol, 81 %).

UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,31 min, m/z 285,9 [M+H]⁺

15 Ácido [4-[[2-metoxibenzoil)-metil-amino]metil]fenil]borónico

A una solución del ácido [4-[[2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]borónico (370 mg, 1,3 mmol) en DMF (15 ml) se le añadió hidruro sódico (160 mg, 4,00 mmol). La solución se agitó a 0 °C durante 1 h en atmósfera de nitrógeno. Después se añadió yodometano (0,3 ml, 4,00 mmol) y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con cloruro de amonio saturado (100 ml) antes de extraerse con EtOAc (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron después con NaOH 0,1 M (100 ml), agua (100 ml) y salmuera (100 ml). Después la solución de color amarillo claro se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío hasta el compuesto del título (167 mg, 0,60 mmol, 43 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro.

UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,45 min, 300,1 m/z [M+H]⁺

25 (3*R*)-3-[4-amino-3-[4-[[2-metoxibenzoil)-metil-amino]metil]fenil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

Siguiendo el procedimiento general D, el ácido [4-[[2-metoxibenzoil)-metil-amino]metil]fenil]borónico (167 mg, 0,56 mmol) proporcionó el compuesto del título (79 mg, 0,14 mmol, 31 % de rendimiento) en forma de un sólido de color naranja.

UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 2,14 min, m/z 572,3 [M+H]⁺

30 *N*-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-metoxi-*N*-metil-benzamida

Siguiendo el procedimiento general E, el (3*R*)-3-[4-amino-3-[4-[[2-metoxibenzoil)-metil-amino]metil]fenil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (79,0 mg, 0,14 mmol) proporcionó el compuesto del título (60 mg, 0,13 mmol, 92 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino.

UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,16 min, m/z 472,3 [M+H]⁺

35 *N*-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]metil]-2-metoxi-*N*-metil-benzamida

Siguiendo el procedimiento general F, la *N*-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-metoxi-*N*-metil-benzamida (60 mg, 0,13 mmol) proporcionó el compuesto del título (2 mg, 0,01 mmol, 3 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,41 min, m/z 526,4 [M+H]⁺

40 UPLC-EM (ES⁺, acidez de larga duración): 3,16 min, m/z 526,5 [M+H]⁺

45 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm, mezcla de confórmeros) 8,30-8,25 (m, 1H, ArH), 7,73-7,67 (m, 1H, ArH), 7,66-7,59 (m, 1H, ArH), 7,55-7,49 (m, 1H, ArH), 7,46-7,36 (m, 1H, ArH), 7,35-7,30 (m, 1H, ArH), 7,30-7,24 (m, 1H, ArH), 7,15-6,96 (m, 2H, ArH), 6,92-6,66 (m, 1H), 6,20-6,00 (m, 1H), 5,74-5,54 (m, 1H), 4,99-4,87 (m, 0,5H), 4,79-4,49 (m, 2,5H), 4,57 (d, J 5,9 Hz, 2H), 4,39 (s, 0,8H), 4,27-4,13 (m, 1H), 4,13-4,01 (m, 0,5H), 3,86 (s, 2H), 3,81 (s, 1H), 3,75-3,66 (m, 0,5H), 3,25-3,14 (m, 1H), 3,07-2,96 (m, 0,5H), 2,93 (s, 1,2H), 2,73 (s, 2H), 2,31-2,19 (m, 1H), 2,18-2,07 (m, 1H), 1,99-1,88 (m, 1H), 1,67-1,51 (m, 1H).

Ejemplo 71: *N*-[[3-[4-amino-1-[(3*R*)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-metoxi-benzamida

Ácido [3-[[2-metoxibenzoil]amino]metil]fenil]borónico

50 Siguiendo el procedimiento general A, el clorhidrato del ácido [3-(aminometil)fenil]borónico (271 mg, 1,45 mmol) y ácido 2-metoxibenzoico (200 mg, 1,31 mmol) dieron ácido [3-[[2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]borónico (286 mg, 1,00 mmol, 76 % de rendimiento) en forma de una espuma de color amarillo claro.

UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,32 min, m/z 285,8 [M+H]⁺

(3R)-3-[4-amino-3-[3-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

- 5 Siguiendo el procedimiento general D, el ácido [4-[[[4-fluoro-3-(trifluorometil)benzoil]amino]metil]fenil]borónico (230 mg, 0,68 mmol) y (3R)-3-(4-amino-3-yodo-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (200 mg, 0,45 mmol), dieron (3R)-3-[4-amino-3-[3-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (236 mg, 0,42 mmol, 94 % de rendimiento) en forma de una película de color amarillo.
UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,70 min, m/z 558,5 [M+H]⁺

N-[[3-[4-amino-1-[(3R)-3-piperidil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-metoxibenzamida

- 10 Siguiendo el procedimiento general E, el (3R)-3-[4-amino-3-[3-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (236 mg, 0,42 mmol) dio N-[[3-[4-amino-1-[(3R)-3-piperidil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-metoxi-benzamida en bruto (196 mg, 0,42 mmol, cuantitativo) en forma de una espuma de color amarillo claro.
UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,16 min, m/z 458,3 [M+H]⁺

15 N-[[3-[4-amino-1-[(3R)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-metoxi-benzamida

- Siguiendo el procedimiento general F, la N-[[3-[4-amino-1-[(3R)-3-piperidil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-metoxi-benzamida (196 mg, 0,43 mmol) proporcionó N-[[3-[4-amino-1-[(3R)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-metoxi-benzamida (112 mg, 0,22 mmol, 51 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,41 min, m/z 512,4 [M+H]⁺
20 UPLC-EM (ES⁺, acidez de larga duración): 3,14 min, m/z 512,4 [M+H]⁺
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm, 1:1 mezcla de confórmeros) 8,79 (t, *J* 6,0 Hz, 1H, NH), 8,27 (s, 1H, ArH), 7,76 (dd, *J* 7,7, 1,8 Hz, 1H, ArH), 7,67-7,62 (m, 1H, ArH), 7,57-7,43 (m, 4H, ArH), 7,17-7,12 (m, 1H, ArH), 7,02 (dt, *J* 7,5, 1,0 Hz, 1H, ArH), 6,91-6,67 (m, 1H), 6,17-6,01 (m, 1H), 5,74-5,55 (m, 1H), 4,78-4,64 (m, 1H), 4,58 (d, *J* 6,0 Hz, 2H), 4,55-4,51 (m, 0,5H), 4,30-4,16 (m, 1H), 4,13-4,03 (m, 0,5H), 3,87 (s, 3H), 3,72-3,62 (m, 0,5H), 3,25-3,10 (m, 1H), 3,03-2,91 (m, 0,5H), 2,31-2,19 (m, 1H), 2,17-2,07 (m, 1H), 1,98-1,87 (m, 1H), 1,68-1,50 (m, 1H).
25

Ejemplo 72: N-[[3-[4-amino-1-[(3R)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]fenil]metil]-3-ciano-benzamidaÁcido [3-[(3-cianobenzoil)amino]metil]fenil]borónico

- 30 Siguiendo el procedimiento general A, el ácido 3-cianobenzoico (200 mg, 1,36 mmol) y clorhidrato del ácido [3-(aminometil]fenil]borónico (280 mg, 1,50 mmol) dio ácido [3-[(3-cianobenzoil)amino]metil]fenil]borónico en bruto (461 mg, 1,65 mmol, supuesto cuantitativo) en forma de una espuma de color amarillo pálido.
UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,25 min, m/z 280,9 [M+H]⁺

(3R)-3-[4-amino-3-[3-[(3-cianobenzoil)amino]metil]fenil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

- 35 Siguiendo el procedimiento general D, el ácido [3-[(3-cianobenzoil)amino]metil]fenil]borónico (236 mg, 0,84 mmol) y (3R)-3-(4-amino-3-yodo-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (250 mg, 0,56 mmol) dieron (3R)-3-[4-amino-3-[3-[(3-cianobenzoil)amino]metil]fenil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (255 mg, 0,46 mmol, 82 % de rendimiento) en forma de una espuma de color amarillo
UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,64 min, m/z 553,5 [M+H]⁺

40 N-[[3-[4-amino-1-[(3R)-3-piperidil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]fenil]metil]-3-ciano-benzamida

- Siguiendo el procedimiento general E, el (3R)-3-[4-amino-3-[3-[(3-cianobenzoil)amino]metil]fenil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (255 mg, 0,46 mmol) dio N-[[3-[4-amino-1-[(3R)-3-piperidil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]fenil]metil]-3-ciano-benzamida (197 mg, 0,44 mmol, 94 % de rendimiento) en forma de una película de color amarillo.
45 UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,07 min, m/z 453,4 [M+H]⁺

N-[[3-[4-amino-1-[(3R)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]fenil]metil]-3-ciano-benzamida

- Siguiendo el procedimiento general F, la N-[[3-[4-amino-1-[(3R)-3-piperidil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]fenil]metil]-3-ciano-benzamida (197 mg, 0,44 mmol) proporcionó N-[[3-[4-amino-1-[(3R)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]fenil]metil]-3-ciano-benzamida (51,2 mg, 0,10 mmol, 23 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.
50 UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,36 min, m/z 507,5 [M+H]⁺
UPLC-EM (ES⁺, acidez de larga duración): 3,00 min, m/z 507,4 [M+H]⁺
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm, 1:1 mezcla de confórmeros) 9,33 (t, *J* 5,6 Hz, 1H, NH), 8,34-8,32 (m, 1H), 8,26 (s, 1H, ArH), 8,23-8,19 (m, 1H, ArH), 8,04-8,00 (m, 1H, ArH), 7,74-7,68 (m, 1H, ArH), 7,66-7,61 (m, 1H, ArH), 7,59-

7,43 (m, 3H, ArH), 6,91-6,64 (m, 1H), 6,17-5,99 (m, 1H), 5,74-5,52 (m, 1H), 4,79-4,62 (m, 1H), 4,61-4,47 (m, 2,5H), 4,27-4,14 (m, 1H), 4,12-4,02 (m, 0,5H), 3,73-3,62 (m, 0,5H), 3,25-3,11 (m, 1H), 3,05-2,93 (m, 0,5H), 2,30-2,19 (m, 1H), 2,16-2,06 (m, 1H), 1,98-1,87 (m, 1H), 1,67-1,51 (m, 1H).

5 **Ejemplo 73: *N*-[[3-[4-amino-1-[(3*R*)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2,5-difluoro-benzamida**

Ácido [3-[[2,5-difluorobenzoil]amino]metil]fenil]borónico

10 Siguiendo el procedimiento general B, el clorhidrato del ácido (3-(aminometil)fenil)borónico (318 mg, 1,70 mmol) y cloruro de 2,5-difluorobenzoil (0,21 ml, 1,70 mmol) proporcionaron ácido [3-[[2,5-difluorobenzoil]amino]metil]fenil]borónico (112 mg, 0,39 mmol, 23 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,33 min, m/z 291,8 [M+H]⁺

(3*R*)-3-[4-amino-3-[3-[[2,5-difluorobenzoil]amino]metil]fenil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

15 Siguiendo el procedimiento general D, el (3*R*)-3-(4-amino-3-yodo-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (170 mg, 0,38 mmol) y ácido [3-[[2,5-difluorobenzoil]amino]metil]fenil]borónico (167 mg, 0,57 mmol) proporcionaron (3*R*)-3-[4-amino-3-[3-[[2,5-difluorobenzoil]amino]metil]fenil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (135 mg, 0,24 mmol, 63 % de rendimiento) en forma de una película de color amarillo.

UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,72 min, m/z 564,5 [M+H]⁺

N-[[3-[4-amino-1-[(3*R*)-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2,5-difluoro benzamida

20 Siguiendo el procedimiento general E, el (3*R*)-3-[4-amino-3-[3-[[2,5-difluorobenzoil]amino]metil]fenil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (135 mg, 0,24 mmol) dio *N*-[[3-[4-amino-1-[(3*R*)-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2,5-difluoro-benzamida (98 mg, 0,21 mmol, 89 % de rendimiento) en forma de una película de color amarillo.

UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,14 min, m/z 464,3 [M+H]⁺

25 *N*-[[3-[4-amino-1-[(3*R*)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2,5-difluoro-benzamida

30 Siguiendo el procedimiento general F, la *N*-[[3-[4-amino-1-[(3*R*)-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2,5-difluoro-benzamida (98 mg, 0,21 mmol) proporcionó *N*-[[3-[4-amino-1-[(3*R*)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2,5-difluoro-benzamida (29 mg, 0,06 mmol, 26 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,42 min, m/z 518,3 [M+H]⁺

UPLC-EM (ES⁺, acidez de larga duración): 3,15 min, m/z 518,3 [M+H]⁺

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm, 1:1 mezcla de conforméros) 9,07-8,99 (m, 1H, NH), 8,27 (s, 1H, ArH), 7,67-7,60 (m, 1H, ArH), 7,59-7,31 (m, 6H, ArH), 6,92-6,67 (m, 1H), 6,17-6,02 (m, 1H), 5,75-5,55 (m, 1H), 4,78-4,64 (m, 1H), 4,59-4,50 (m, 2,5H), 4,30-4,16 (m, 1H), 4,13-4,03 (m, 0,5H), 3,75-3,63 (m, 0,5H), 3,25-3,10 (m, 1H), 3,03-2,91 (m, 0,5H), 2,31-2,19 (m, 1H), 2,17-2,07 (m, 1H), 1,98-1,87 (m, 1H), 1,67-1,49 (m, 1H).

35 **Ejemplo 74: *N*-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-1-[(2*R*)-oxiran-2-il]metil]-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-metoxi-benzamida**

40 A una solución de *N*-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-metoxibenzamida (110 mg, 0,24 mmol) en DMF (1 ml) se le añadió sucesivamente *N,N*-diisopropiletilamina (0,05 ml, 0,26 mmol) y nosilato de (S)-glicidilo (69 mg, 0,26 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 días, se inactivó con una solución acuosa de bicarbonato sódico (20 ml) y después se extrajo (x 3) con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. La purificación adicional por cromatografía en columna ultrarrápida (NH₃ 1 N al 1-10 % en MeOH/EtOAc) dio *N*-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-1-[(2*R*)-oxiran-2-il]metil]-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-metoxi-benzamida (15 mg, 0,03 mmol, 12 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino.

45 UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,23 min, m/z 514,2 [M+H]⁺

UPLC-EM (ES⁺, acidez de larga duración): 2,55 min, m/z 514,3 [M+H]⁺

50 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm, 1:1 mezcla de conforméros) 8,77 (t, *J* 6,1 Hz, 1H, NH), 8,25 (s, 1H, ArH), 7,77 (dd, *J* 7,6, 1,7 Hz, 1H, ArH), 7,66-7,60 (m, 2H, ArH), 7,54-7,45 (m, 3H, ArH), 7,18-7,13 (m, 1H, ArH), 7,04 (dt, *J* 7,6, 1,0 Hz, 1H, ArH), 4,93-4,72 (m, 1H), 4,58 (d, *J* 6,1 Hz, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,21-2,68 (m, 5H), 2,46-1,91 (m, 6H), 1,89-1,77 (m, 1H), 1,76-1,59 (m, 1H).

Ejemplo 75: *N*-[[3-[4-amino-1-[(3*R*)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-3-(trifluorometil)benzamida

N-[[3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]metil]-3-(trifluorometil)benzamida

En atmósfera de N₂, una solución agitada de hidruro sódico (60 % dispersa en aceite mineral) (54 mg, 1,35 mmol) en

THF (6 ml) se enfrió a 0° C usando un baño de hielo antes de añadir 3-(trifluorometil)benzamida (153 mg, 0,81 mmol). La solución resultante se agitó a esta temperatura durante 1 h 30 min antes de añadir 2-[3-(bromometil)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (200 mg, 0,67 mmol) y la solución se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La solución se diluyó con EtOAc (20 ml) y se inactivó con una solución saturada de cloruro de amonio (20 ml) antes de separarse. La capa acuosa se lavó con EtOAc (3 x 10 ml) antes de lavar los extractos orgánicos combinados con agua (30 ml) y salmuera (30 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a sequedad al vacío para proporcionar *N*-[[3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]metil]-3-(trifluorometil)benzamida en bruto (400 mg, 0,56 mmol, 84 % de rendimiento) en forma de un aceite transparente que cristalizó después de un periodo de reposo.

UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,99 min, m/z 406 [M+H]⁺

(3*R*)-3-[4-amino-3-[3-[[3-(trifluorometil)benzoil]amino]metil]fenil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

Seguendo el procedimiento general D, la *N*-[[3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]metil]-3-(trifluorometil)benzamida (274 mg, 0,68 mmol) y (3*R*)-3-(4-amino-3-yodo-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (200 mg, 0,45 mmol) dio (3*R*)-3-[4-amino-3-[3-[[3-(trifluorometil)benzoil]amino]metil]fenil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (129 mg, 0,22 mmol, 48 % de rendimiento) en forma de una espuma de color amarillo oscuro.

UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,84 min, m/z 596,5 [M+H]⁺

N-[[3-[4-amino-1-[(3*R*)-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-3-(trifluorometil)benzamida

Seguendo el procedimiento general E, el (3*R*)-3-[4-amino-3-[3-[[3-(trifluorometil)benzoil]amino]metil]fenil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (129 mg, 0,22 mmol) dio *N*-[[3-[4-amino-1-[(3*R*)-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-3-(trifluorometil)benzamida (99 mg, 0,20 mmol, 92 % de rendimiento) en forma de una película de color amarillo.

UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,30 min, m/z 496,4 [M+H]⁺

N-[[3-[4-amino-1-[(3*R*)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-3-(trifluorometil)benzamida

Seguendo el procedimiento general F, *N*-[[3-[4-amino-1-[(3*R*)-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-3-(trifluorometil)benzamida (99 mg, 0,20 mmol) proporcionó *N*-[[3-[4-amino-1-[(3*R*)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-3-(trifluorometil)benzamida (39 mg, 0,07 mmol, 36 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,54 min, m/z 550,4 [M+H]⁺

UPLC-EM (ES⁺, acidez de larga duración): 3,47 min, m/z 550,4 [M+H]⁺

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm, 1:1 mezcla de confórmers) 9,37 (t, *J* 5,4 Hz, 1H, NH), 8,31-8,17 (m, 3H, ArH), 7,95-7,90 (m, 1H, ArH), 7,78-7,68 (m, 1H, ArH), 7,67-7,62 (m, 1H, ArH), 7,59-7,43 (m, 3H, ArH), 6,92-6,64 (m, 1H), 6,17-6,01 (m, 1H), 5,74-5,54 (m, 1H), 4,80-4,63 (m, 1H), 4,61-4,49 (m, 2,5H), 4,29-4,15 (m, 1H), 4,12-4,01 (m, 0,5H), 3,72-3,61 (m, 0,5H), 3,25-3,11 (m, 1H), 3,05-2,91 (m, 0,5H), 2,32-2,19 (m, 1H), 2,17-2,06 (m, 1H), 1,97-1,87 (m, 1H), 1,67-1,49 (m, 1H).

Ejemplo 76: *N*-[[5-[4-amino-1-[(3*R*)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]-2-fluoro-fenil]metil]-2,5-difluoro-benzamida

Ácido [3-[[2,5-difluorobenzoil]amino]metil]-4-fluoro-fenil]borónico

Seguendo el procedimiento general A, el ácido [3-(aminometil)-4-fluoro-fenil]borónico (200 mg, 1,18 mmol) y cloruro de 2,5-difluorobenzoilo (0,14 ml, 1,12 mmol) proporcionaron ácido [3-[[2,5-difluorobenzoil]amino]metil]-4-fluoro-fenil]borónico (341 mg, 1,10 mmol, 93 % de rendimiento) en forma de una película de color amarillo claro.

UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,63 min, m/z 310,1 [M+H]⁺

(3*R*)-3-[4-amino-3-[3-[[2,5-difluorobenzoil]aminol]metil]-4-fluorofenil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

Seguendo el procedimiento general D, el (3*R*)-3-(4-amino-3-yodo-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (200 mg, 0,45 mmol) y ácido [3-[[2,5-difluorobenzoil]amino]metil]-4-fluorofenil]borónico (209 mg, 0,68 mmol) proporcionaron (3*R*)-3-[4-amino-3-[3-[[2,5-difluorobenzoil]amino]metil]-4-fluoro-fenil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (252 mg, 0,43 mmol, 96 % de rendimiento) en forma de una película de color pardo claro.

UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 2,25 min, m/z 582,3 [M+H]⁺

N-[[5-[4-amino-1-[(3*R*)-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]-2-fluoro-fenil]metil]-2,5-difluoro-benzamida

Seguendo el procedimiento general E, el (3*R*)-3-[4-amino-3-[3-[[2,5-difluorobenzoil]amino]metil]-4-fluorofenil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (255 mg, 0,44 mmol) dio *N*-[[5-[4-amino-1-[(3*R*)-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]-2-fluoro-fenil]metil]-2,5-difluoro-benzamida (48 mg, 0,10 mmol, 23 % de

rendimiento) en forma de una espuma de color pardo claro.
UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,27 min, m/z 482,2 [M+H]⁺

N-[[5-[4-amino-1-[(3*R*)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]-2-fluorofenil]metil]-2,5-difluorobenzamida

5 Siguiendo el procedimiento general F, la *N*-[[5-[4-amino-1-[(3*R*)-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]-2-fluorofenil]metil]-2,5-difluoro-benzamida (155 mg, 0,32 mmol) proporcionó *N*-[[5-[4-amino-1-[(3*R*)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]-2-fluoro-fenil]metil]-2,5-difluoro-benzamida (59 mg, 0,11 mmol, 34 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,46 min, m/z 536,4 [M+H]⁺

UPLC-EM (ES⁺, acidez de larga duración): 3,27 min, m/z 536,3 [M+H]⁺

10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm, 1:1 mezcla de confórmers) 9,05-8,99 (m, 1H, NH), 8,25 (s, 1H, ArH), 7,74-7,67 (m, 1H, ArH), 7,64-7,55 (m, 1H, ArH), 7,49-7,42 (m, 1H, ArH), 7,42-7,32 (m, 3H, ArH), 6,91-6,63 (m, 1H), 6,17-6,01 (m, 1H), 5,74-5,54 (m, 1H), 4,77-4,63 (m, 1H), 4,61-4,49 (m, 2,5H), 4,30-4,14 (m, 1H), 4,12-4,04 (m, 0,5H), 3,72-3,61 (m, 0,5H), 3,25-3,10 (m, 1H), 3,04-2,90 (m, 0,5H), 2,30-2,18 (m, 1H), 2,16-2,06 (m, 1H), 1,97-1,85 (m, 1H), 1,68-1,50 (m, 1H).

15 **Ejemplo 77: *N*-[[5-[4-amino-1-[(3*R*)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]-2-fluoro-fenil]metil]-2-metoxi-benzamida**

Ácido [4-fluoro-3-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]borónico

20 Siguiendo el procedimiento general A, el ácido [3-(aminometil)-4-fluoro-fenil]borónico (200 mg, 1,18 mmol) y ácido 2-metoxibenzoico (0,12 ml, 1,12 mmol) proporcionaron ácido [4-fluoro-3-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]borónico (269 mg, 0,18 mmol, 15 % de rendimiento) en forma de una película incolora.

UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,60 min, m/z 304,0 [M+H]⁺

(3*R*)-3-[4-amino-3-[4-fluoro-3-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

25 Siguiendo el procedimiento general D, el (3*R*)-3-(4-amino-3-yodo-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (200 mg, 0,45 mmol) y ácido [3-[[[(2,5-difluorobenzoil)amino]metil]-4-fluorofenil]borónico (209 mg, 0,68 mmol) proporcionaron (3*R*)-3-[4-amino-3-[4-fluoro-3-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (69 mg, 0,12 mmol, 27 % de rendimiento) en forma de una película de color pardo claro.

UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 2,24 min, m/z 576,3 [M+H]⁺

30 *N*-[[5-[4-amino-1-[(3*R*)-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]-2-fluoro-fenil]metil]-2-metoxi-benzamida

35 Siguiendo el procedimiento general E, el (3*R*)-3-[4-amino-3-[4-fluoro-3-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (69 mg, 0,12 mmol) proporcionó *N*-[[5-[4-amino-1-[(3*R*)-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]-2-fluorofenil]metil]-2-metoxi-benzamida (48 mg, 0,10 mmol, 84 % de rendimiento) en forma de una espuma de color pardo claro.

UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,18 min, m/z 476,2 [M+H]⁺

N-[[5-[4-amino-1-[(3*R*)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]-2-fluorofenil]metil]-2-metoxibenzamida

40 Siguiendo el procedimiento general F, la *N*-[[5-[4-amino-1-[(3*R*)-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]-2-fluorofenil]metil]-3-metoxi-benzamida (48 mg, 0,10 mmol) proporcionó *N*-[[5-[4-amino-1-[(3*R*)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]-2-fluoro-fenil]metil]-2-metoxi-benzamida (20 mg, 0,04 mmol, 36 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,45 min, m/z 530,4 [M+H]⁺

UPLC-EM (ES⁺, acidez de larga duración): 3,27 min, m/z 530,4 [M+H]⁺

45 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm, 1:1 mezcla de confórmers) 8,77 (t, *J* 5,9 Hz, 1H, NH), 8,24 (s, 1H, ArH), 7,74 (dd, *J* 7,7, 1,8 Hz, 1H, ArH), 7,71-7,65 (m, 1H, ArH), 7,60-7,54 (m, 1H, ArH), 7,50-7,43 (m, 1H, ArH), 7,40-7,33 (m, 1H, ArH), 7,16-7,11 (m, 1H, ArH), 7,05-6,99 (m, 1H, ArH), 6,90-6,65 (m, 1H), 6,16-6,00 (m, 1H), 5,74-5,53 (m, 1H), 4,75-4,46 (m, 4H), 4,30-4,14 (m, 1H), 4,12-4,01 (m, 0,5H), 3,84 (s, 3H), 3,70-3,59 (m, 0,5H), 3,23-3,09 (m, 1H), 2,99-2,86 (m, 0,5H), 2,30-2,17 (m, 1H), 2,15-2,05 (m, 1H), 1,96-1,84 (m, 1H), 1,68-1,48 (m, 1H).

Ejemplo 78: *N*-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-fluoro-3-metil-benzamida

50 Ácido [4-[[[(2-fluoro-3-metil-benzoil)amino]metil]fenil]borónico

Siguiendo el procedimiento general A, el clorhidrato del ácido [4-(aminometil)fenil]borónico (107 mg, 0,57 mmol) y ácido 2-fluoro-3-metilbenzoico (0,08 ml, 0,52 mmol) dieron el compuesto del título (67 mg, 0,23 mmol, 45 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo.

UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,35 min, m/z 287,8 [M+H]⁺

(3R)-3-[4-amino-3-[4-[(2-fluoro-3-metil benzoil)amino]metil]fenil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

5 Siguiendo el procedimiento general D, el (3R)-3-(4-amino-3-yodo-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (200 mg, 0,45 mmol) y 2-fluoro-3-metil-*N*-[[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]metil]benzamida (249 mg, 0,68 mmol) dieron el compuesto del título (243 mg, 0,43 mmol, 96 % de rendimiento) en forma de una espuma de color amarillo claro.
UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,73 min, m/z 560,4 [M+H]⁺

N-[[4-[4-amino-1-[(3R)-3-piperidil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-fluoro-3-metil-benzamida

10 Siguiendo el procedimiento general E, el (3R)-3-[4-amino-3-[4-[(2-fluoro-3-metilbenzoil)amino]metil]fenil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (243 mg, 0,43 mmol) dio el compuesto del título (177 mg, 0,39 mmol, 89 % de rendimiento) en forma de una espuma de color amarillo.
UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,17 min, m/z 460,3 [M+H]⁺

N-[[4-[4-amino-1-[(3R)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-fluoro-3-metil-benzamida

15 Siguiendo el procedimiento general F, la *N*-[[4-[4-amino-1-[(3R)-3-piperidil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-fluoro-3-metil-benzamida (177 mg, 0,39 mmol) y ácido acrílico (26 µl, 0,39 mmol) dieron el compuesto del título (5 mg, 0,09 mmol, 2 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.
UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,44 min, m/z 514,3 [M+H]⁺
UPLC-EM (ES⁺, acidez de larga duración): 3,23 min, m/z 514,4 [M+H]⁺
20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm, 1:1 mezcla de conformémeros) 8,96-8,88 (m, 1H, NH), 8,27 (s, 1H, ArH), 7,69-7,58 (m, 2H, ArH), 7,54-7,38 (m, 4H, ArH), 7,23-7,13 (m, 1H, ArH), 6,90-6,63 (m, 1H), 6,16-6,01 (m, 1H), 5,75-5,54 (m, 1H), 4,78-4,63 (m, 1H), 4,60-4,48 (m, 2,5H), 4,26-4,13 (m, 1H), 4,12-4,01 (m, 0,5H), 3,76-3,63 (m, 0,5H), 3,28-3,14 (m, 1H), 3,07-2,96 (m, 0,5H), 2,31-2,20 (m, 1H), 2,16-2,07 (m, 1H), 2,00-1,86 (m, 1H), 1,67-1,45 (m, 1H).

Ejemplo 79: *N*-[[4-[4-amino-1-[(3R)-1-propanoil-3-piperidil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-metoxi-benzamida*N*-[[4-[4-amino-1-[(3R)-1-propanoil-3-piperidil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-metoxi-benzamida

25 Siguiendo el procedimiento general F, la *N*-[[4-[4-amino-1-[(3R)-3-piperidil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-metoxi-benzamida (150 mg, 0,33 mmol) y ácido propiónico (0,02 ml, 0,33 mmol) dieron, después de purificación adicional por cromatografía en columna ultrarrápida (DCM/MeOH 100:0 a 90:10), *N*-[[4-[4-amino-1-[(3R)-1-propanoil-3-piperidil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-metoxi-benzamida (80 mg, 0,14 mmol, 43 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,42 min, m/z 514,4 [M+H]⁺
30 UPLC-EM (ES⁺, acidez de larga duración): 3,18 min, m/z 514,4 [M+H]⁺
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm, 1:1 mezcla de conformémeros) 8,77 (t, *J* 6,1 Hz, 1H, NH), 8,26 (d, *J* 9,9 Hz, 1H, ArH), 7,77 (dd, *J* 7,6, 1,8 Hz, 1H, ArH), 7,67-7,60 (m, 2H, ArH), 7,54-7,45 (m, 3H, ArH), 7,18-7,14 (m, 1H, ArH), 7,05 (td, *J* 7,6, 1,0 Hz, 1H, ArH), 4,79-4,68 (m, 0,5H), 4,67-4,46 (m, 4H), 4,27-4,18 (m, 0,5H), 4,05-3,98 (m, 0,5H), 3,94-3,81 (m, 4,5H), 3,61-3,51 (m, 0,5H), 3,14-3,05 (m, 1H), 2,88-2,79 (m, 0,5H), 2,43-2,17 (m, 4H), 2,16-2,05 (m, 1H), 1,94-1,82 (m, 1H), 1,69-1,43 (m, 1H), 1,06-0,90 (m, 3H).

Ejemplo 80: *N*-[[4-[4-amino-1-[(3R)-1-(2-cianoacetil)-3-piperidil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-metoxi-benzamida

40 Siguiendo el procedimiento general F, la *N*-[[4-[4-amino-1-[(3R)-3-piperidil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-metoxi-benzamida (150 mg, 0,33 mmol) y ácido cianoacético (28 mg, 0,33 mmol) dieron *N*-[[4-[4-amino-1-[(3R)-1-(2-cianoacetil)-3-piperidil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-metoxi-benzamida (49 mg, 0,08 mmol, 25 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo.
UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,37 min, m/z 525,4 [M+H]⁺
UPLC-EM (ES⁺, acidez de larga duración): 3,03 min, m/z 525,3 [M+H]⁺
45 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm, 1:1 mezcla de conformémeros) 8,78 (t, *J* 6,1 Hz, 1H, NH), 8,26 (t, *J* 7,2 Hz, 1H, ArH), 7,77 (dd, *J* 7,7, 1,8 Hz, 1H, ArH), 7,67-7,61 (m, 2H, ArH), 7,54-7,45 (m, 3H, ArH), 7,19-7,14 (m, 1H, ArH), 7,05 (td, *J* 7,6, 1,0 Hz, 1H, ArH), 4,91-4,54 (m, 1H), 4,59 (d, *J* 6,1 Hz, 2H), 4,46-4,38 (m, 0,5H), 4,18-3,85 (m, 6H), 3,78-3,63 (m, 1H), 3,25-3,11 (m, 1H), 3,03-2,92 (m, 1H), 2,28-2,04 (m, 2H), 1,94-1,46 (m, 2H).

Ejemplo 81: *N*-[[4-[4-amino-1-[(3R)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2,5-difluoro-*N*-metil-benzamidaÁcido [4-[(2,5-difluorobenzoil)amino]metil]fenil]borónico

55 Siguiendo el procedimiento general B, el clorhidrato del ácido [4-(aminometil)fenil]borónico (300 mg, 1,60 mmol) y cloruro de 2,5-difluorobenzoilo (0,22 ml, 1,76 mmol) proporcionaron el compuesto del título (390 mg, 1,07 mmol, 67 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.
UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,31 min, m/z 291,8 [M+H]⁺

Ácido 4-[[[(2,5-difluorobenzoi)-metil-amino]metil]fenil]borónico

A una solución de hidruro sódico (188 mg, 4,69 mmol) en DMF (13 ml) se le añadió ácido 4-[[[(2,5-difluorobenzoi)amino]metil]fenil]borónico (390 mg, 1,34 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h en atmósfera de nitrógeno. Se añadió yodometano (0,25 ml, 4,02 mmol) y la mezcla se agitó durante 3 h a temperatura ambiente, después se diluyó con cloruro de amonio saturado (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron después con NaOH 0,1 M (100 ml), agua (100 ml) y salmuera (2 x 100 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para producir el compuesto del título (201 mg, 0,66 mmol, 49 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo.

UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,35 min, m/z 305,9 [M+H]⁺

10 (3R)-3-[4-amino-3-[4-[[[(2,5-difluorobenzoi)-metil-amino]metil]fenil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

15 Siguiendo el procedimiento general D, el ácido 4-[[[(2,5-difluorobenzoi)-metil-amino]metil]fenil]borónico (0,17 ml, 0,68 mmol) y (3R)-3-(4-amino-3-yodo-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (200 mg, 0,45 mmol) dieron el compuesto del título (248 mg, 0,43 mmol, 95 % de rendimiento) en forma de una espuma de color naranja.

UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,74 min, m/z 578,5 [M+H]⁺

N-[[4-[4-amino-1-[(3R)-3-piperidil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2,5-difluoro N-metil-benzamida

20 Siguiendo el procedimiento general E, el (3R)-3-[4-amino-3-[4-[[[(2-fluoro-5-metilbenzoi)amino]metil]fenil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (229 mg, 0,41 mmol) dio el compuesto del título (138 mg, 0,29 mmol, 65 % de rendimiento) en forma de una espuma de color blanco.

UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,20 min, m/z 478,2 [M+H]⁺

N-[[4-[4-amino-1-[(3R)-1-prop-2-enoi-3-piperidil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2,5-difluoro-N-metil-benzamida

25 Siguiendo el procedimiento general F, la N-[[4-[4-amino-1-[(3R)-3-piperidil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2,5-difluoro-N-metil-benzamida (138 mg, 0,29 mmol) y ácido acrílico (0,02 ml, 0,29 mmol) dieron N-[[4-[4-amino-1-[(3R)-1-prop-2-enoi-3-piperidil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2,5-difluoro-N-metil-benzamida (88 mg, 0,15 mmol, 52 % de rendimiento) en forma de un polvo de color blanco.

UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,44 min, m/z 532,4 [M+H]⁺

UPLC-EM (ES⁺, acidez de larga duración): 3,25 min, m/z 532,4 [M+H]⁺

30 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm, mezcla de confórmeros) 8,27 (s, 1H, ArH), 7,72-7,59 (m, 2H, ArH), 7,53-7,47 (m, 1H, ArH), 7,47-7,29 (m, 4H, ArH), 6,92-6,62 (m, 1H), 6,18-6,00 (m, 1H), 5,73-5,53 (m, 1H), 4,79 (s, 1,2H), 4,77-4,62 (m, 1H), 4,60-4,50 (m, 0,5H), 4,49 (s, 0,8H), 4,26-4,15 (m, 1H), 4,12-4,02 (m, 0,5H), 3,77-3,64 (m, 0,5H), 3,27-3,12 (m, 1H), 3,07-2,93 (m, 1,7H), 2,85-2,78 (m, 2H), 2,31-2,20 (m, 1H), 2,17-2,07 (m, 1H), 1,98-1,87 (m, 1H), 1,67-1,48 (m, 1H).

35 **Ejemplo 82: N-[[4-[4-amino-1-[(3R)-1-(cianometil)-3-piperidil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-metoxi-benzamida**

N-[[4-[4-amino-1-[(3R)-1-(cianometil)-3-piperidil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-metoxi-benzamida

40 A una solución en agitación de N-[[4-[4-amino-1-[(3R)-3-piperidil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-metoxi-benzamida (150 mg, 0,33 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,07 ml, 0,39 mmol) en MeCN (5 ml) a 0 °C se le añadió bromoacetronitrilo (0,02 ml, 0,33 mmol). Después, la mezcla de reacción se agitó a 0-10 °C durante 1,5 h en atmósfera de nitrógeno. Después, la mezcla de reacción se diluyó con DCM, se lavó con H₂O (2 x 10 ml), se secó a través de un cartucho separador de fases y se concentró a presión reducida. La purificación adicional por cromatografía en columna ultrarrápida (DCM/ MeOH 100:0 a 90:10) dio N-[[4-[4-amino-1-[(3R)-1-(cianometil)-3-piperidil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-metoxi-benzamida (66 mg, 0,12 mmol, 37 % de rendimiento) en forma de un sólido de color pardo claro.

45 UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,44 min, m/z 497,4 [M+H]⁺

UPLC-EM (ES⁺, acidez de larga duración): 3,19 min, m/z 497,4 [M+H]⁺

50 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm, 1:1 mezcla de confórmeros) 8,77 (t, J 6,1 Hz, 1H, NH), 8,25 (s, 1H, ArH), 7,77 (dd, J 7,7, 1,8 Hz, 1H, ArH), 7,68-7,62 (m, 2H, ArH), 7,53-7,48 (m, 3H, ArH), 7,18-7,14 (m, 1H, ArH), 7,04 (td, J 7,7, 1,0 Hz, 1H, ArH), 4,87-4,76 (m, 1H), 4,59 (d, J 6,1 Hz, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,84 (d, J 17,1 Hz, 1H), 3,78 (d, J 17,1 Hz, 1H), 3,07-2,97 (m, 1H), 2,89-2,79 (m, 1H), 2,70-2,59 (m, 1H), 2,28-2,16 (m, 1H), 2,04-1,94 (m, 2H), 1,91-1,82 (m, 1H), 1,77-1,61 (m, 1H).

Ejemplo 83: N-[[4-[4-amino-1-[(3R)-1-(2-cianoetil)-3-piperidil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-metoxi-benzamida

N-[[4-[4-amino-1-[(3R)-1-(2-cianoetil)-3-piperidil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-3 il]fenil]metil]-2-metoxi-benzamida

55 A una solución en agitación de N-[[4-[4-amino-1-[(3R)-3-piperidil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-metoxi-

benzamida (150 mg, 0,33 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,17 ml, 0,98 mmol) en DCM (5 ml) se le añadió 3-bromopropionitrilo (0,03 ml, 0,33 mmol). Después, la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 h en atmósfera de nitrógeno. Después, la mezcla de reacción se diluyó con DCM, se lavó con H₂O (2 x 10 ml), se secó a través de un cartucho separador de fases y se concentró a presión reducida. La purificación adicional por cromatografía en columna ultrarrápida (DCM/ MeOH 100:0 a 90:10) dio *N*-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-1-(2-cianoetil)-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-metoxi-benzamida (37 mg, 0,06 mmol, 20 % de rendimiento) en forma de un sólido de color pardo.

UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,23 min, m/z 511,3 [M+H]⁺

UPLC-EM (ES⁺, acidez de larga duración): 2,60 min, m/z 511,3 [M+H]⁺

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm, 1:1 mezcla de conformeros) 8,77 (t, *J* 6,1 Hz, 1H, NH), 8,25 (s, 1H, ArH), 7,77 (dd, *J* 7,6, 1,8 Hz, 1H, ArH), 7,65-7,61 (m, 2H, ArH), 7,53-7,45 (m, 3H, ArH), 7,18-7,14 (m, 1H, ArH), 7,04 (td, *J* 7,6, 0,9 Hz, 1H, ArH), 4,84-4,73 (m, 1H), 4,59 (d, *J* 6,1 Hz, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,10-3,01 (m, 1H), 2,97-2,88 (m, 1H), 2,72-2,43 (m, 5H), 2,12-1,94 (m, 3H), 1,87-1,77 (m, 1H), 1,72-1,58 (m, 1H).

Ejemplo 84: *N*-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-fluoro-5-metil-benzamida

(3*R*)-3-[4-amino-3-[4-[(2-fluoro-5-metilbenzoil)amino]metil]fenil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

Siguiendo el procedimiento general D, el ácido [4-[(2-fluoro-5-metilbenzoil)amino]metil]fenil]borónico (194 mg, 0,68 mmol) y (3*R*)-3-(4-amino-3-yodo-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (200 mg, 0,45 mmol) dieron el compuesto del título (108 mg, 0,19 mmol, 43 % de rendimiento) en forma de una espuma naranja. UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 2,00 min, m/z 560,5 [M+H]⁺

N-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-fluoro-5-metil-benzamida

Siguiendo el procedimiento general E, el (3*R*)-3-[4-amino-3-[4-[(2-fluoro-5-metilbenzoil)amino]metil]fenil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (229 mg, 0,41 mmol) dio el compuesto del título (88 mg, 0,19 mmol, 99 % de rendimiento) en forma de una espuma de color blanco.

UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,18 min, m/z 460,2 [M+H]⁺

N-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-fluoro-5-metil-benzamida

Siguiendo el procedimiento general F, la *N*-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-fluoro-5-metil-benzamida (88 mg, 0,19 mmol) y ácido acrílico (13 µl, 0,19 mmol) dieron el compuesto del título (55 mg, 0,10 mmol, 53 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 3,24 min, m/z 514,5 [M+H]⁺

UPLC-EM (ES⁺, acidez de larga duración): 1,46 min, m/z 514,4 [M+H]⁺

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm, 1:1 mezcla de conformeros) 8,95-8,85 (m, 1H, NH), 8,26 (s, 1H, ArH), 7,69-7,61 (m, 2H, ArH), 7,53-7,45 (m, 3H, ArH), 7,36-7,30 (m, 1H, ArH), 7,19 (dd, *J* 10,5, 8,4 Hz, 1H, ArH), 6,92-6,63 (m, 1H), 6,18-5,99 (m, 1H), 5,75-5,51 (m, 1H), 4,78-4,62 (m, 1H), 4,61-4,44 (m, 2,5H), 4,26-4,12 (m, 1H), 4,12-4,00 (m, 0,5H), 3,79-3,63 (m, 0,5H), 3,27-3,11 (m, 1H), 3,08-2,93 (m, 0,5H), 2,32 (s, 3H), 2,31-2,20 (m, 1H), 2,17-2,05 (m, 1H), 2,01-1,85 (m, 1H), 1,69-1,49 (m, 1H).

Ejemplo 85: *N*-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-4-fluoro-2-(trifluorometoxi)benzamida

Ácido [4-[[[4-fluoro-2-(trifluorometoxi)benzoil]amino]metil]fenil]borónico

Siguiendo el procedimiento A, el clorhidrato del ácido [4-(aminometil)fenil]borónico (230 mg, 1,23 mmol) y ácido 4-fluoro-2-(trifluorometoxi)benzoico (0,24 ml, 1,12 mmol) proporcionaron el compuesto del título (300 mg, 0,42 mmol, 38 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo.

UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,71 min, m/z 358,0 [M+H]⁺

(3*R*)-3-[4-amino-3-[4-[[[4-fluoro-2-(trifluorometoxi)benzoil]amino]metil]fenil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

Siguiendo el procedimiento general D, el ácido [4-[[[4-fluoro-2-(trifluorometoxi)benzoil]amino]metil]fenil]borónico (0,11 ml, 0,34 mmol) y (3*R*)-3-(4-amino-3-yodo-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (100 mg, 0,23 mmol) dieron el compuesto del título (114 mg, 0,18 mmol, 80 % de rendimiento) en forma de una espuma de color naranja.

UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,83 min, m/z 630 [M+H]⁺

N-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-4-fluoro-2-(trifluorometoxi)benzamida

Siguiendo el procedimiento general E, el (3*R*)-3-[4-amino-3-[4-[(2-fluoro-5-metilbenzoil)amino]metil]fenil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (229 mg, 0,41 mmol) dio el compuesto del título (93 mg, 0,18 mmol,

97 % de rendimiento) en forma de una espuma de color blanco.

UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,30 min, m/z 530,2 [M+H]⁺

N-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-4-fluoro-2-(trifluorometoxi)benzamida

5 Siguiendo el procedimiento general F, la *N*-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-4-fluoro-2-(trifluorometoxi)benzamida (107 mg, 0,20 mmol) y ácido acrílico (0,01 ml, 0,20 mmol) dieron el compuesto del título (13 mg, 0,02 mmol, 10 % de rendimiento)

UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,51 min, m/z 584,2 [M+H]⁺

UPLC-EM (ES⁺, acidez de larga duración): 3,39 min, m/z 584,3 [M+H]⁺

10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm, 1:1 mezcla de conformeros) 9,08 (t, *J* 6,0 Hz, 1H, NH), 8,27 (s, 1H, ArH), 7,73 (dd, *J* 8,5, 6,5 Hz, 1H, ArH), 7,67-7,61 (m, 2H, ArH), 7,53-7,46 (m, 3H, ArH), 7,40 (td, *J* 8,5, 2,5 Hz, 1H, ArH), 6,93-6,65 (m, 1H), 6,18-6,01 (m, 1H), 5,74-5,54 (m, 1H), 4,80-4,64 (m, 1H), 4,60-4,47 (m, 2,5H), 4,25-4,14 (m, 1H), 4,11-4,01 (m, 0,5H), 3,77-3,65 (m, 0,5H), 3,28-3,14 (m, 1H), 3,08-2,95 (m, 0,5H), 2,31-2,21 (m, 1H), 2,18-2,07 (m, 1H), 1,99-1,86 (m, 1H), 1,69-1,47 (m, 1H).

15 **Ejemplo 86:** *N*-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-1-[(*E*)-4-(dimetilamino)but-2-enoil]-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-metoxi-benzamida

A una solución de *N*-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-metoxi-benzamida (50 mg, 0,11 mmol) en DCM (2 ml) se le añadió trietilamina (0,05 ml, 0,33 mmol), seguido de clorhidrato del ácido *trans*-4-dimetilaminocrotónico (22 mg, 0,13 mmol) y EDCI (31 mg, 0,16 mmol). Después, la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 16 h, se inactivó con una solución saturada de NH₄Cl y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. La purificación adicional mediante CL-EM preparativa de masa dirigida proporcionó *N*-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-1-[(*E*)-4-(dimetilamino)but-2-enoil]-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-metoxi-benzamida (21 mg, 0,04 mmol, 33 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

25 UPLC-EM (ES⁺, acidez de larga duración): 2,64 min, m/z 569,4 [M+H]⁺

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm, 1:1 mezcla de conformeros) 8,77 (t, *J* 6,2 Hz, 1H, NH), 8,25 (s, 1H, ArH), 7,77 (dd, *J* 7,6, 1,7 Hz, 1H, ArH), 7,66-7,61 (m, 2H, ArH), 7,53-7,45 (m, 3H, ArH), 7,18-7,14 (m, 1H, ArH), 7,05 (td, *J* 7,6, 1,0 Hz, 1H, ArH), 6,75-6,44 (m, 2H), 4,77-4,63 (m, 1H), 4,62-4,48 (m, 2,5H), 4,20-3,97 (m, 1,5H), 3,91 (s, 3H), 3,78-3,66 (m, 0,5H), 3,29-2,94 (m, 1,5H), 2,30-2,03 (m, 7H), 2,02-1,87 (m, 3H), 1,71-1,51 (m, 1H).

30 **Ejemplo 87:** *N*-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-1-[(*E*)-but-2-enoil]-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-metoxi-benzamida

Siguiendo el procedimiento general F, la *N*-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-metoxi-benzamida (50 mg, 0,11 mmol) dio *N*-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-1-[(*E*)-but-2-enoil]-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-metoxi-benzamida (21 mg, 0,04 mmol, 37 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

35 UPLC-EM (ES⁺, acidez de larga duración): 3,25 min, m/z 526,5 [M+H]⁺

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm, 1:1 mezcla de conformeros) 8,77 (t, *J* 6,1 Hz, 1H, NH), 8,26 (s, 1H, ArH), 7,77 (dd, *J* 7,6, 1,7 Hz, 1H, ArH), 7,67-7,61 (m, 2H, ArH), 7,54-7,45 (m, 3H, ArH), 7,18-7,14 (m, 1H, ArH), 7,04 (td, *J* 7,6, 1,0 Hz, 1H, ArH), 6,76-6,49 (m, 2H), 6,47-6,31 (m, 0,5H), 4,76-4,62 (m, 1H), 4,62-4,46 (m, 2,5H), 4,24-4,02 (m, 1,5H), 3,91 (s, 3H), 3,78-3,64 (m, 0,5H), 3,23-3,08 (m, 1H), 3,04-2,92 (m, 0,5H), 2,29-2,19 (m, 1H), 2,16-2,06 (m, 1H), 1,96-1,89 (m, 1H), 1,89-1,67 (m, 3H), 1,64-1,47 (m, 1H).

40 **Ejemplo 88:** *N*-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-5-fluoropiridin-2-carboxamida

Ácido 4-[[[(5-fluoropiridin-2-carbonil)amino]metil]fenil]borónico

45 Siguiendo el procedimiento general A, el clorhidrato del ácido 4-(aminometil)fenil]borónico (0,41 g, 2,20 mmol) y ácido 5-fluoropiridin-2-carboxílico (0,27 ml, 2,00 mmol) dieron ácido 4-[[[(5-fluoropiridin-2-carbonil)amino]metil]fenil]borónico (0,31 g, 1,13 mmol, 57 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino.

UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,25 min, m/z 274,9 [M+H]⁺

(3*R*)-3-[4-amino-3-[4-[[[(5-fluoropiridin-2-carbonil)amino]metil]fenil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

50 Siguiendo el procedimiento general D, el ácido 4-[[[(5-fluoropiridin-2-carbonil)amino]metil]fenil]borónico (185 mg, 0,68 mmol) y (3*R*)-3-(4-amino-3-yodo-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (200 mg, 0,45 mmol) dieron (3*R*)-3-[4-amino-3-[4-[[[(5-fluoropiridin-2-carbonil)amino]metil]fenil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (333 mg, 0,61 mmol supuesto cuantitativo) en forma de un sólido de color pardo, que se usó tal cual para la etapa posterior.

55 UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 2,04 min, m/z 547,3 [M+H]⁺

N-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-5-fluoro-piridin-2-carboxamida

Siguiendo el procedimiento general E, el (3*R*)-3-[4-amino-3-[4-[[5-fluoropiridin-2-carbonil]amino]metil]fenil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (333 mg, 0,61 mmol) dio *N*-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-5-fluoro-piridin-2-carboxamida (198 mg, 0,44 mmol, 72 % de rendimiento) en forma de una espuma de color pardo.

5 UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,12 min, m/z 447,2 [M+H]⁺

N-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-5-fluoro-piridin-2-carboxamida

Siguiendo el procedimiento general F, la *N*-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-5-fluoro-piridin-2-carboxamida (198 mg, 0,44 mmol) dio *N*-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-5-fluoro-piridin-2-carboxamida (47 mg, 0,09 mmol, 21 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco UPLC-MS (ES⁺, acidez de larga duración): 3,02 min, m/z 501,3 [M+H]⁺

10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm, 1:1 mezcla de confórmeros) 9,40 (t, *J* 6,4 Hz, 1H, NH), 8,68 (d, *J* 2,8 Hz, 1H, ArH), 8,25 (s, 1H, ArH), 8,17-8,13 (m, 1H, ArH), 7,92 (td, *J* 8,8, 2,8 Hz, 1H, ArH), 7,65-7,59 (m, 2H, ArH), 7,52-7,47 (m, 2H, ArH), 6,93-6,64 (m, 1H), 6,18-6,00 (m, 1H), 5,74-5,53 (m, 1H), 4,78-4,63 (m, 1H), 4,62-4,48 (m, 2,5H), 4,25-4,12 (m, 1H), 4,11-4,00 (m, 0,5H), 3,75-3,65 (m, 0,5H), 3,25-3,12 (m, 1H), 3,06-2,94 (m, 0,5H), 2,31-2,19 (m, 1H), 2,16-2,06 (m, 1H), 1,97-1,86 (m, 1H), 1,67-1,50 (m, 1H).

15 (m, 1H), 1,97-1,86 (m, 1H), 1,67-1,50 (m, 1H).

Ejemplo 89: *N*-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-3,5-dimetil-benzamida

Ácido [4-[[3,5-dimetilbenzoil]amino]metil]fenil]borónico

20 Siguiendo el procedimiento general A, el clorhidrato del ácido [4-(aminometil]fenil]borónico (410 mg, 2,20 mmol) y ácido 3,5-dimetilbenzoico (300 mg, 2,00 mmol) proporcionaron ácido [4-[[3,5-dimetilbenzoil]amino]metil]fenil]borónico (370 mg, 1,31 mmol, 65 % de rendimiento) en forma de un sólido incoloro.

UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,45 min, m/z 284,1 [M+H]⁺

(3*R*)-3-[4-amino-3-[4-[[3,5-dimetilbenzoil]amino]metil]fenil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

25 Siguiendo el procedimiento general D, el ácido [4-[[3,5-dimetilbenzoil]amino]metil]fenil]borónico (0,18 ml, 0,68 mmol) y (3*R*)-3-(4-amino-3-yodo-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (200 mg, 0,45 mmol) proporcionaron (3*R*)-3-[4-amino-3-[4-[[3,5-dimetilbenzoil]amino]metil]fenil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (210 mg, 0,38 mmol, 83 % de rendimiento) en forma de una espuma de color naranja.

UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,81 min, m/z 556,6 [M+H]⁺

30 *N*-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-3,5-dimetil-benzamida

Siguiendo el procedimiento general E, el (3*R*)-3-[4-amino-3-[4-[[3,5-dimetilbenzoil]amino]metil]fenil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (210 mg, 0,38 mmol) proporcionó *N*-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-3,5-dimetil-benzamida (160 mg, 0,35 mmol, 92 % de rendimiento) en forma de un sólido de color pardo.

35 UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,28 min, m/z 456,4 [M+H]⁺

N-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-3,5-dimetil-benzamida

Siguiendo el procedimiento general F, la *N*-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-3,5-dimetil-benzamida (187 mg, 0,41 mmol) proporcionó *N*-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-3,5-dimetil-benzamida (35 mg, 0,07 mmol, 17 %) en forma de un sólido de color blanco.

40 UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,51 min, 510,3 m/z [M+H]⁺

UPLC-EM (ES⁺, acidez de larga duración): 3,37 min, 510,4 m/z [M+H]⁺

45 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm, 1:1 mezcla de confórmeros) 9,00 (t, *J* 6,0 Hz, 1H, NH), 8,26 (s, 1H, ArH), 7,67-7,61 (m, 2H, ArH), 7,56-7,45 (m, 4H, ArH), 7,17 (s, 1H, ArH), 6,92-6,65 (m, 1H), 6,18-6,01 (m, 1H), 5,75-5,54 (m, 1H), 4,79-4,62 (m, 1H), 4,60-4,48 (m, 2,5H), 4,26-4,14 (m, 1H), 4,12-4,01 (m, 0,5H), 3,76-3,63 (m, 0,5H), 3,27-3,12 (m, 1H), 3,07-2,94 (m, 0,5H), 2,32 (s, 6H), 2,30-2,19 (m, 1H), 2,16-2,06 (m, 1H), 1,97-1,87 (m, 1H), 1,68-1,48 (m, 1H).

Ejemplo 90: *N*-[[4-[4-amino-1-(1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2,5-difluoro-benzamida

3-[4-amino-3-[4-[[2,5-difluorobenzoil]amino]metil]fenil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

50 Siguiendo el procedimiento general D, el 3-(4-amino-3-yodo-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (127 mg, 0,29 mmol) y ácido [4-[[2,5-difluorobenzoil]amino]metil]fenil]borónico (129 mg, 0,43 mmol) dieron 3-[4-amino-3-[4-[[2,5-difluorobenzoil]amino]metil]fenil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (274 mg, 0,39 mmol, supuesto cuantitativo) en forma de una espuma de color beis claro.

CL-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,84 min, m/z 564,2 [M+H]⁺

N-[[4-[4-amino-1-(3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2,5-difluoro-benzamida

Siguiendo el procedimiento general E, el 3-[4-amino-3-[4-[(2,5-difluorobenzoi)amino]metil]fenil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (274 mg, 0,39 mmol) dio *N*-[[4-[4-amino-1-(3-piperidil)pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2,5-difluoro-benzamida (0,11 g, 0,25 mmol, 63 % de rendimiento) en forma de una espuma de color blanquecino.

5 CL-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 0,90 min, m/z 464,1 [M+H]⁺

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): 9,08-9,01 (m, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,67-7,61 (m, 2H), 7,53-7,46 (m, 3H), 7,44-7,35 (m, 1H), 4,73-4,63 (m, 1H), 4,55 (d, *J* 6,0 Hz, 2H), 3,12-3,03 (m, 1H), 2,99-2,87 (m, 2H), 2,61-2,38 (m, 2H), 2,16-2,06 (m, 1H), 2,06-1,97 (m, 1H), 1,80-1,71 (m, 1H). 1,63-1,50 (m, 1H).

N-[[4-[4-amino-1-(1-prop-2-enoi-3-piperidil)pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2,5-difluoro-benzamida

10 Siguiendo el procedimiento general F, la *N*-[[4-[4-amino-1-(3-piperidil)pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2,5-difluoro-benzamida (114 mg, 0,25 mmol) y ácido acrílico (0,02 ml, 0,23 mmol) dieron *N*-[[4-[4-amino-1-(1-prop-2-enoi-3-piperidil)pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2,5-difluoro-benzamida (53 mg, 0,10 mmol, 42 % de rendimiento).

UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,41 min, m/z 518,4 [M+H]⁺

UPLC-EM (ES⁺, acidez de larga duración): 3,12 min, m/z 518,3 [M+H]⁺

15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm, 1:1 mezcla de confórmeros) 9,05 (t, *J* 5,7 Hz, 1H, NH), 8,26 (s, 1H, ArH), 7,65 (d, *J* 7,9 Hz, 2H, ArH), 7,51 (d, *J* 7,9 Hz, 2H), 7,52-7,46 (m, 1H, ArH), 7,44-7,35 (m, 2H, ArH), 6,87 (dd, *J* 16,5 Hz, 10,5 Hz, 0,5H), 6,72 (dd, *J* 16,5 Hz, *J* 10,5 Hz, 0,5H), 6,13 (d, *J* 16,5 Hz, 0,5H), 6,06 (d, *J* 16,5 Hz, 0,5H), 5,71 (d, *J* 10,5 Hz, 0,5H), 5,58 (d, *J* 10,5 Hz, 0,5H), 4,80-4,63 (m, 1H), 4,56 (d, *J* 5,7 Hz, 2H), 4,62-4,48 (m, 0,5H), 4,27-4,14 (m, 1H), 4,12-4,01 (m, 0,5H), 3,78-3,64 (m, 0,5H), 3,28-3,12 (m, 1H), 3,08-2,95 (m, 0,5H), 2,34-2,19 (m, 1H), 2,18-2,06 (m, 1H), 1,99-1,87 (m, 1H), 1,69-1,50 (m, 1H).

20

Ejemplo 91: *N*-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-1-(2,3-dihidroxiopropanoi)-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-metoxi-benzamida

N-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-1-(2,3-dihidroxiopropanoi)-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-metoxi-benzamida

25 A una solución en agitación de *N*-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-1-prop-2-enoi-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-metoxi-benzamida (119 mg, 0,23 mmol) en *terc*-butanol (3,2 ml) y piridina (0,02 ml, 0,23 mmol) se le añadió una solución al 2,5 % en peso de tetraóxido de osmio (80 mg, 0,31 mmol). La reacción se puso en atmósfera de nitrógeno y se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 18 h, se inactivó con una solución saturada de NaHSO₃ y se dejó en agitación durante 1 h más. La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (x 3). Los extractos orgánicos combinados se secaron a través de un separador de fases y el filtrado se concentró a presión reducida. La purificación adicional por cromatografía en columna ultrarrápida (DCM/ MeOH 100:0 a 90:10) dio *N*-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-1-(2,3-dihidroxiopropanoi)-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-metoxi-benzamida (17 mg, 0,03 mmol, 12 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,26 min, m/z 546,3 [M+H]⁺

35 UPLC-EM (ES⁺, acidez de larga duración): 2,77 min, m/z 546,2 [M+H]⁺

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm, 1:1 mezcla de confórmeros) 8,77 (t, *J* 6,1 Hz, 1H, NH), 8,28-8,24 (m, 1H, ArH), 7,77 (dd, *J* 7,7, 1,8 Hz, 1H, ArH), 7,67-7,62 (m, 2H, ArH), 7,54-7,45 (m, 3H, ArH), 7,18-7,13 (m, 1H, ArH), 7,05 (td, *J* 7,7, 1,0 Hz, 1H, ArH), 5,08-4,97 (m, 0,5H), 4,93-4,74 (m, 1H), 4,73-4,63 (m, 1H), 4,62-4,48 (m, 2,5H), 4,44-4,20 (m, 2H), 4,14-4,03 (m, 0,5H), 3,91 (s, 3H), 3,65-3,36 (m, 3H), 3,20-3,02 (m, 1,5H), 2,86-2,69 (m, 0,5H), 2,30-2,15 (m, 1H), 2,16-2,05 (m, 1H), 1,94-1,79 (m, 1H), 1,74-1,44 (m, 1H).

40

Ejemplo 92: *N*-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-1-but-2-inoil-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-metoxi-benzamida

45 Siguiendo el procedimiento general F, la *N*-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-metoxi-benzamida (50 mg, 0,11 mmol) y ácido but-2-inoico (9 mg, 0,11 mmol) proporcionaron *N*-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-1-but-2-inoil-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-metoxi-benzamida (14 mg, 0,02 mmol, 23 % de rendimiento).

UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,43 min, m/z 524,4 [M+H]⁺

UPLC-EM (ES⁺, acidez de larga duración): 3,23 min, m/z 524,4 [M+H]⁺

50 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm, 1:1 mezcla de confórmeros) 8,80-8,73 (m, 1H, NH), 8,26 (s, 0,5H, ArH), 8,25 (s, 0,5H, ArH), 7,79-7,74 (m, 1H, ArH), 7,67-7,62 (m, 2H, ArH), 7,54-7,44 (m, 3H, ArH), 7,19-7,13 (m, 1H, ArH), 7,08-7,01 (m, 1H, ArH), 4,84-4,74 (m, 0,5H), 4,71-4,62 (m, 0,5H), 4,59 (d, *J* 6,0 Hz, 2H), 4,45-4,37 (m, 0,5H), 4,34-4,28 (m, 0,5H), 4,26-4,18 (m, 0,5H), 4,05-3,97 (m, 0,5H), 3,91 (s, 3H), 3,84-3,77 (m, 0,5H), 3,32-3,24 (m, 2H), 3,14-3,06 (m, 0,5H), 2,30-2,19 (m, 1H), 2,17-2,08 (m, 1H), 2,05 (s, 1,5H), 2,01-1,92 (m, 1H), 1,84 (s, 1,5H), 1,71-1,48 (m, 1H).

Ejemplo 93: *N*-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-1-(oxetan-3-il)-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-metoxi-benzamida

55

Un matraz de tres bocas, equipado con un condensador y un depurador de lejía (6 % p/v), se cargó con *N*-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-metoxi-benzamida (50 mg, 0,11 mmol), metanol (2,2 ml), 3-oxetanona (0,01 ml, 0,12 mmol), cloruro de cinc (57 mg, 0,42 mmol) y cianoborohidruro sódico (25 mg, 0,39 mmol). La

mezcla de reacción se calentó a 50 °C y se agitó a esta temperatura durante 16 h, se inactivó con agua (10 ml) y se extrajo con DCM (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos se pasaron a través de un separador de fases y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (0-15 % de MeOH en DCM) y filtración sobre un cartucho SCX para proporcionar *N*-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-1-(oxetan-3-il)-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-metoxibenzamida (15 mg, 0,03 mmol, 27 % de rendimiento).

UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,16 min, m/z 514,3 [M+H]⁺

UPLC-EM (ES⁺, acidez de larga duración): 2,59 min, m/z 514,3 [M+H]⁺

RMN ¹H (400 MHz, MeOH-*d*₄) δ (ppm) 8,24 (s, 1H, ArH), 7,91 (dd, *J* 7,8, 1,8 Hz, 1H, ArH), 7,67-7,63 (m, 2H, ArH), 7,58-7,47 (m, 3H, ArH), 7,18-7,14 (m, 1H, ArH), 7,07 (td, *J* 7,8, 1,0 Hz, 1H, ArH), 4,99-4,89 (m, 1H), 4,72-4,66 (m, 3H), 4,65-4,58 (m, 3H), 3,98 (s, 3H), 3,64-3,55 (m, 1H), 3,28-3,14 (m, 1H), 3,01-2,94 (m, 1H), 2,85-2,75 (m, 1H), 2,53-2,35 (m, 1H), 2,16-2,05 (m, 2H), 2,00-1,75 (m, 2H).

Ejemplo 94: *N*-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-1-metil-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-metoxibenzamida

3-yodo-1-[(3*R*)-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina

A una solución en agitación de (3*R*)-3-(4-amino-3-yodo-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (500 mg, 1,13 mmol) en metanol (15 ml) se le añadió cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (4 M, 0,78 ml, 22,51 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 14 h, después se eliminó el disolvente a presión reducida. La purificación adicional por cromatografía en columna ultrarrápida (DCM/ NH₃ 7 N en MeOH 100:0 a 90:10) dio 3-yodo-1-[(3*R*)-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina (357 mg, 0,93 mmol, 83 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 0,74 min, m/z 345,0 [M+H]⁺

3-yodo-1-[(3*R*)-1-metil-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina

A una solución en agitación de 3-yodo-1-[(3*R*)-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina (357 mg, 1,04 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (308 mg, 1,45 mmol) en DCM (30 ml) se le añadió una solución de formaldehído (36,5-38 %) en agua (0,03 ml, 1,14 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadió más solución de formaldehído (36,5-38 %) en agua (0,03 ml, 1,14 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante otras 2 h, se inactivó con una solución acuosa 5 M de NaOH (10 ml) y se concentró a presión reducida. El residuo de color blanco se repartió entre agua (100 ml) y DCM (100 ml). La capa acuosa se extrajo con DCM (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron después con salmuera (100 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar 3-yodo-1-[(3*R*)-1-metil-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina (315 mg, 0,79 mmol, 76 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 0,81 min, m/z 359,0 [M+H]⁺

N-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-1-metil-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-metoxibenzamida

Siguiendo el procedimiento general D, la 3-yodo-1-[(3*R*)-1-metil-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina (100 mg, 0,28 mmol) y ácido [4-[[[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]borónico (119 mg, 0,42 mmol) proporcionaron *N*-[[4-[4-amino-1-[(3*R*)-1-metil-3-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-metoxibenzamida (30 mg, 0,06 mmol, 20 % de rendimiento) en forma de un sólido de color pardo.

UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,10 min, m/z 472,2 [M+H]⁺

UPLC-EM (ES⁺, acidez de larga duración): 2,43 min, m/z 472,1 [M+H]⁺

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 8,77 (t, *J* 6,0 Hz, 1H, NH), 8,24 (s, 1H, ArH), 7,77 (dd, *J* 7,75, 1,8 Hz, 1H, ArH), 7,66-7,60 (m, 2H, ArH), 7,53-7,45 (m, 3H, ArH), 7,18-7,14 (m, 1H, ArH), 7,40 (td, *J* 7,6, 1,0 Hz, 1H, ArH), 4,83-4,62 (m, 1H), 4,59 (d, *J* 6,0 Hz, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,12-3,01 (m, 1H), 3,08-2,86 (m, 1H), 2,53-2,40 (m, 3H), 2,26-1,87 (m, 4H), 1,84-1,71 (m, 1H), 1,69-1,48 (m, 1H).

Ejemplo 95: *N*-[[4-[4-amino-1-(1-prop-2-enil-4-piperidil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-metoxibenzamida

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

A una solución en agitación de la 3-yodo-1H-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina (5,61 g, 21,5 mmol) y 4-metilsulfoniloxipiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (6,61 g, 23,65 mmol) en DMF (80 ml) en atmósfera de nitrógeno se le añadió carbonato de cesio (16,11 g, 49,44 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C y se continuó agitando durante 16 h a esa temperatura. La mezcla de reacción se enfrió, se concentró a presión reducida. El residuo se recogió con EtOAc (100 ml) y agua (200 ml) y se sometió a ultrasonidos durante 25 min. Las capas se repartieron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2 x 100 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un sólido de color naranja. La purificación adicional por cromatografía en columna ultrarrápida (DCM/EtOAc 1:1) dio 4-(4-amino-3-yodo-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (2,94 g, 6,62 mmol, 31 % de rendimiento) en forma de un sólido de color naranja claro.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 8,20 (s, 1H, ArH), 4,87-4,75 (m, 1H), 4,14-3,98 (m, 2H), 3,07-2,80 (m, 2H), 1,98-1,80 (m, 2H).

4-[4-amino-3-[4-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

5 Siguiendo el procedimiento general C, el 4-(4-amino-3-yodo-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,92 g, 6,57 mmol) y ácido [4-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]borónico (2,90 g, 9,86 mmol) dieron 4-[4-amino-3-[4-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,63 g, 4,72 mmol, 72 % de rendimiento) en forma de una espuma de color beis claro.

CL-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 3,42 min, m/z 558,3 [M+H]⁺

Clorhidrato de *N*-[[4-[4-amino-1-(4-piperidil)pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-metoxi-benzamida

10 Siguiendo el procedimiento general E, el 4-[4-amino-3-[4-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,63 g, 4,72 mmol) dio, después de trituración con una mezcla de MeOH/Et₂O, clorhidrato de *N*-[[4-[4-amino-1-(4-piperidil)pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-metoxi-benzamida (1,76 g, 3,56 mmol, 75 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino.

UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,03 min, m/z 458,3 [M+H]⁺

N-[[4-[4-amino-1-(1-prop-2-enoil-4-piperidil)pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-metoxi-benzamida

15 Siguiendo el procedimiento general F, la *N*-[[4-[4-amino-1-(4-piperidil)pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-metoxi-benzamida (100 mg, 0,22 mmol) y ácido acrílico (20 µl, 0,22 mmol) dieron *N*-[[4-[4-amino-1-(1-prop-2-enoil-4-piperidil)pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-metoxi-benzamida (22 mg, 0,04 mmol, 19 % de rendimiento) en forma de un polvo de color blanco.

UPLC-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 1,28 min, m/z 512,3 [M+H]⁺

UPLC-EM (ES⁺, acidez de larga duración): 2,93 min, m/z 512,3 [M+H]⁺

20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm, 1:1 mezcla *cis* y *trans*) 8,76 (t, *J* 6,1 Hz, 1H, NH), 8,25 (s, 1H, ArH), 7,76 (dd, *J* 7,7, 1,8 Hz, 1H, ArH), 7,66-7,61 (m, 2H, ArH), 7,52-7,45 (m, 3H, ArH), 7,18-7,14 (m, 1H), ArH), 7,04 (td, *J* 7,7, 1,0 Hz, 1H, ArH), 6,87 (dd, *J* 16,6, 10,5 Hz, 1H), 6,13 (dd, *J* 16,6, 2,4 Hz, 1H), 5,69 (dd, *J* 10,5, 2,4 Hz, 1H), 5,06-4,96 (m, 1H), 4,58 (d, *J* 6,0 Hz, 2H), 4,57-4,50 (m, 1H), 4,26-4,15 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,99-2,85 (m, H), 2,13-1,93 (m, 4H).

Ejemplo 96: *N*-[[4-[4-amino-1-(4-piperidil)pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-metoxi-benzamida*N*-[[4-[4-amino-1-(4-piperidil)pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]etil]-2-metoxi-benzamida

25 A una solución de *N*-[[4-[4-amino-1-(4-piperidil)pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-metoxi-benzamida (96 mg, 0,21 mmol) en DCM (5 ml) se le añadió una solución de formaldehído (36,5-38 %) en agua (0,03 ml, 0,23 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (89 mg, 0,42 mmol). La reacción se puso en atmósfera de nitrógeno y se dejó en agitación a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió NaOH (5 M, 15 ml) y la mezcla se agitó durante 15 min. La mezcla se concentró a sequedad. El residuo sólido se recogió en DCM y se lavó con agua. La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ y el disolvente se eliminó a presión reducida. La purificación adicional por cromatografía ultrarrápida proporcionó el producto del título en forma de un sólido de color blanco (35 mg, 0,07 mmol, 34 % de rendimiento).

CL-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 2,37 min, m/z 472,1 [M+H]⁺

35 CL-EM (ES⁺, acidez de corta duración): 2,42 min, m/z 472,1 [M+H]⁺

UPLC-EM (ES⁺, acidez de larga duración): 2,34 min, m/z 472,1 [M+H]⁺

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 8,77 (t, *J* 6,1 Hz, 1H, NH), 8,24 (s, 1H, ArH), 7,77 (dd, *J* 7,6, 1,7 Hz, 1H, ArH), 7,66-7,62 (m, 2H, ArH), 7,53-7,46 (m, 3H, ArH), 7,18-7,14 (m, 1H), ArH), 7,04 (td, *J* 7,6, 1,0 Hz, 1H, ArH), 4,70-4,61 (m, 1H), 4,58 (d, *J* 6,0 Hz, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,00-2,88 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,25-2,08 (m, 4H), 1,94-1,86 (m, 2H).

Ejemplo 97: Afinidad de unión a BTK

40 La afinidad de unión a BTK de cada compuesto ensayado se determinó usando un procedimiento de transferencia de energía de resonancia fluorescente resuelta en el tiempo (TR-FRET). Cinasa BTK recombinante 2,5 nM, concentraciones variables de inhibidor, anticuerpo anti-His de LanthaScreen™ Eu 2 nM y Kinase Tracer 236 15 nM se incubaron en tampón A cinasa 1X de LanthaScreen™ durante cinco horas. La cinasa BTK recombinante y todos los componentes LanthaScreen™ se adquirieron de Invitrogen. Las mediciones se llevaron a cabo en un volumen de reacción de 30 µl usando placas de 96 pocillos de área media. La señal de TR-FRET se leyó en un lector de placas con una longitud de onda de excitación de 340 nm y longitudes de onda de detección de 615 y 665 nm. Se determinó la afinidad de unión para cada compuesto midiendo la señal TR-FRET a distintas concentraciones del compuesto y representando las unidades de fluorescencia relativa frente a la concentración de inhibidor para estimar la Cl₅₀ de log[Inhibidor] frente a respuesta usando el modelo Variable Slope en Graphpad prism del software Graphpad (San Diego, California).

Los resultados de la afinidad de unión a BTK se muestran a continuación en la tabla 3.

45 La tabla 3 muestra la afinidad de unión a BTK, según se determina por el ensayo descrito anteriormente, para los compuestos de fórmula (I), categorizados basándose en el valor Cl₅₀ de BTK del compuesto como "+", "++", "+++" y "++++". La categoría "+" se refiere a compuestos con una Cl₅₀ de BTK de 10 nM a 100 nM. La categoría "++" se refiere a compuestos con una Cl₅₀ de BTK de 1 nM a 10 nM. La categoría "+++" se refiere a compuestos con una Cl₅₀ de

BTK de 0,5 nM a 1 nM. La categoría "++++" se refiere a compuestos con una CI_{50} de BTK de <0,5 nM.

Ejemplo 98: Afinidad de unión a EGFR

La afinidad de unión a EGFR se determinó usando un procedimiento de transferencia de energía de resonancia fluorescente resuelta en el tiempo (TR-FRET). EGFR recombinante 2,5 nM, concentraciones variables de inhibidor, anticuerpo anti-GST de LanthaScreen™ Eu 2 nM y Kinase Tracer 199 3 nM se incubaron en tampón A cinasa 1X de LanthaScreen™ durante cinco horas. La EGFR recombinante y todos los componentes LanthaScreen™ se adquirieron de Invitrogen. Las mediciones se llevaron a cabo en un volumen de reacción de 30 μ l usando placas de 96 pocillos de área media. La señal de TR-FRET se leyó en un lector de placas con una longitud de onda de excitación de 340 nm y longitudes de onda de detección de 615 y 665 nm. Se determinó la afinidad de unión para cada compuesto midiendo la señal TR-FRET a distintas concentraciones del compuesto y representando las unidades de fluorescencia relativa frente a la concentración de inhibidor para estimar la CI_{50} de $\log[\text{Inhibidor}]$ frente a respuesta usando el modelo Variable Slope en Graphpad prism del software Graphpad (San Diego, California).

Los resultados de la afinidad de unión a EGFR se muestran en la tabla 3 siguiente.

La tabla 3 muestra la afinidad de unión a EGFR, según se determina por el ensayo descrito anteriormente, para los compuestos de fórmula (I), categorizados basándose en el valor CI_{50} de EGFR del compuesto como "*", "***" y "*****". La categoría "*" se refiere a compuestos con una CI_{50} de EGFR de >80 nM. La categoría "***" se refiere a compuestos con una CI_{50} de EGFR de 25 a 80 nM. La categoría "*****" se refiere a compuestos con una CI_{50} de EGFR de <25 nM. Una célula que contiene "n.f." indica que no hubo ajuste para el compuesto en el ensayo.

Ejemplo 99: Ensayo de crecimiento de TMD8

Se ensayaron los compuestos para los efectos en el crecimiento de células de DLBCL humanas TMD8 que dependen de la señalización de NPKB. Se cultivaron células TMD8 en suspensión en matraces T225, se centrifugaron y se volvieron a suspender en medio que contiene FBS al 2,5 %. Después se colocaron las células en placas a $1,0 \times 10^4$ células por pocillo en placas de 96 pocillos en concentraciones variables del compuesto y se incubaron durante 72 horas a 37 °C. Se sembró otra placa de células sin adición del compuesto para usarla como lectura del día 0, se añadió Resazurin a cada pocillo, se incubó durante 5 h y se midió la fluorescencia a 590 nm. Después de 72 h de tratamiento con el compuesto, se añadió Resazurin a cada pocillo de las placas tratadas con el compuesto, se incubaron durante 5 horas y se midió la fluorescencia a 590 nm. Después se calculó el CI_{50} pero restando el valor promedio del día 0 a cada valor del pocillo de las placas tratadas, después se calculó cada tratamiento como un porcentaje del control de DMSO y los porcentajes se representaron frente a la concentración del inhibidor para estimar el CI_{50} del $\log[\text{inhibidor}]$ frente a respuesta usando el modelo Variable Slope en Graphpad prism del software Graphpad (San Diego, California).

Los resultados del ensayo de crecimiento de TMD8 se muestran en la tabla 1 siguiente.

La tabla 1 muestra la actividad antiproliferativa de TMD8, según se determina por el ensayo descrito anteriormente, para los compuestos de fórmula (I), categorizados basándose en el valor CI_{50} de TMD8 del compuesto como "x", "xx" y "xxx". La categoría "x" se refiere a compuestos con un CI_{50} de TMD8 de 25 a 300 nM. La categoría "xx" se refiere a compuestos con un CI_{50} de TMD8 de 5 a 25 nM. La categoría "xxx" se refiere a compuestos con un CI_{50} de TMD8 de <5 nM. Un "-" indica que no se ha llevado a cabo ensayo.

Tabla 3

ID. N.º	Nombre	CI_{50} de unión a BTK (nM)	CI_{50} de unión a EGFR (nM)	CI_{50} de TMD8 (nM)
1	<i>N</i> -[[4-[4-amino-1-[(3 <i>R</i>)-1-ciano-3-piperidil]pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2,5-difluoro-benzamida	++	n.f.	x
2	<i>N</i> -[[4-[4-amino-1-[(3 <i>R</i>)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-3-il]fenil]metil]-4-fluoro-2-(trifluorometil)benzamida	++	*	xx
3	<i>N</i> -[[4-[4-amino-1-[(3 <i>R</i>)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2,4,5-trifluoro-benzamida	++	*	xx
4	<i>N</i> -[[4-[4-amino-1-[(3 <i>R</i>)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-fluoro-4-metil-benzamida	++	***	xx
5	<i>N</i> -[[4-[4-amino-1-[(3 <i>R</i>)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-(trifluorometoxi)benzamida	++++	**	xxx
6	<i>N</i> -[[4-[4-amino-1-[(3 <i>R</i>)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4- <i>t</i>]pirimidin-3-il]fenil]metil]-4-cloro-2-metoxi-benzamida	++++	***	xxx
7	<i>N</i> -[[4-[4-amino-1-[(3 <i>R</i>)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-3-il]fenil]metil]-4-cloro-benzamida	++	***	xx
8	<i>N</i> -[[4-[4-amino-1-[(3 <i>R</i>)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-metoxi-5-metil-benzamida	++++	***	xxx

ID. N.º	Nombre	CI50 de unión a BTK (nM)	CI50 de unión a EGFR (nM)	CI50 de TMD8 (nM)
9	<i>N</i> -[[4-[4-amino-1-[(3 <i>R</i>)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-3-il]fenil]metil]-4-ciano-benzamida	++	***	x
10	<i>N</i> -[[4-[4-amino-1-[(3 <i>R</i>)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-3-il]fenil]metil]-3-(trifluorometil)benzamida	+++	***	xxx
11	<i>N</i> -[[4-[4-amino-1-[(3 <i>R</i>)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-3-il]fenil]metil]-4-metil-benzamida	++	***	xx
12	<i>N</i> -[[4-[4-amino-1-[(3 <i>R</i>)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-3-il]fenil]metil]-4-metoxi-benzamida	++	***	xx
13	<i>N</i> -[[4-[4-amino-1-[(3 <i>R</i>)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-3-il]fenil]metil]-3-ciano-benzamida	++++	**	xxx
14	<i>N</i> -[[4-[4-amino-1-[(3 <i>R</i>)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]-pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-3-il]fenil]metil]-3-fluoro-2-metoxibenzamida	++++	***	xxx
15	<i>N</i> -[[4-[4-amino-1-[(3 <i>R</i>)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-metoxi-4-metil-benzamida	+++	**	xxx
16	<i>N</i> -[[4-[4-amino-1-[(3 <i>R</i>)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-3-il]fenil]metil]-3-cloro-2-metoxi-benzamida	+++	***	xxx
17	<i>N</i> -[[4-[4-amino-1-[(3 <i>R</i>)-1-ciano-3-piperidil]pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-metoxi-benzamida	++++	n.d.	xxx

(continuación)

ID. N.º	Nombre	CI50 de unión a BTK (nM)	CI50 de unión a EGFR (nM)	CI50 de TMD8 (nM)
18	<i>N</i> -[[4-[4-amino-1-[(3 <i>R</i>)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-3-il]fenil]metil]-3,5-dimetoxi-benzamida	++	*	X
19	<i>N</i> -[[4-[4-amino-1-[(3 <i>R</i>)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-3-il]fenil]metil]-5-fluoro-2-metoxi-benzamida	++++	***	xxx
20	<i>N</i> -[[4-[4-amino-1-[(3 <i>R</i>)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-3-il]fenil]metil]-4-fluoro-2-metoxi-benzamida	+++	**	xxx
21	<i>N</i> -[[4-[4-amino-1-[(3 <i>R</i>)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2,6-difluoro-benzamida	++++	***	xxx
22	<i>N</i> -[[4-[4-amino-1-[(3 <i>R</i>)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-3-il]fenil]metil]-4- <i>tert</i> -butil-benzamida	+++	***	xx
23	<i>N</i> -[[4-[4-amino-1-[(3 <i>R</i>)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2,5-difluoro-benzamida	++++	***	xxx
24	<i>N</i> -[[4-[4-amino-1-[(3 <i>R</i>)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-3-il]fenil]metil]-4-fluoro-benzamida	++	***	xx
25	<i>N</i> -[[4-[4-amino-1-[(3 <i>R</i>)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-fluoro-5-(trifluorometil)benzamida	+++	**	xxx
26	<i>N</i> -[[4-[4-amino-1-[(3 <i>R</i>)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-metoxi-benzamida	++++	***	xxx
27	<i>N</i> -[[4-[4-amino-1-[(3 <i>R</i>)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2,4-difluoro-benzamida	++	**	x
28	<i>N</i> -[[4-[4-amino-1-[(3 <i>R</i>)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-3-il]fenil]metil]benzamida	++	***	xxx
29	<i>N</i> -[[4-[4-amino-1-[(3 <i>R</i>)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-fluoro-benzamida	++++	***	xxx
30	<i>N</i> -[[4-[4-amino-1-[(3 <i>R</i>)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-3-il]fenil]metil]-4-(trifluorometoxi)benzamida	+++	***	x
31	<i>N</i> -[[4-[4-amino-1-[(3 <i>R</i>)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-3-il]fenil]metil]-3-metil-benzamida	+++	***	xxx
32	<i>N</i> -[[4-[4-amino-1-[(3 <i>R</i>)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-cloro-benzamida	+++	***	xxx
33	<i>N</i> -[[4-[4-amino-1-[(3 <i>R</i>)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-fluoro-3-metoxi-benzamida	++++	**	xxx
34	<i>N</i> -[[4-[4-amino-1-[(3 <i>R</i>)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-3-il]fenil]metil]-3-fluoro-piridin-2-carboxamida	+++	***	xx
35	<i>N</i> -[[4-[4-amino-1-[(3 <i>R</i>)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-3-il]fenil]metil]-3-fluoro-piridin-4-carboxamida	+	*	x
36	<i>N</i> -[[4-[4-amino-1-[(3 <i>R</i>)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-fluoro-4-(trifluorometil)benzamida	++	***	x
37	<i>N</i> -[[4-[4-amino-1-[(3 <i>R</i>)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-3-il]fenil]metil]-3-cloro-benzamida	+++	***	xxx
38	<i>N</i> -[[4-[4-amino-1-[(3 <i>R</i>)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-cloro-5-(trifluorometil)benzamida	++	**	xxx
39	<i>N</i> -[[4-[4-amino-1-[(3 <i>R</i>)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-metoxi-4-(trifluorometil)benzamida	++	***	x
40	<i>N</i> -[[4-[4-amino-1-[(3 <i>R</i>)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-3-il]fenil]metil]-3-fluoro-benzamida	+++	***	xxx
41	<i>N</i> -[[4-[4-amino-1-[(3 <i>R</i>)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-fluoro-6-metoxibenzamida	++	*	xx
42	<i>N</i> -[[4-[4-amino-1-[(3 <i>R</i>)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-metoxi-3-(trifluorometil)benzamida	++	*	x
43	<i>N</i> -[[4-[4-amino-1-[(3 <i>R</i>)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-3-il]fenil]metil]-4-(trifluorometil)benzamida	++	***	xx
44	<i>N</i> -[[4-[4-amino-1-[(3 <i>R</i>)-1-ciano-3-piperidil]pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-3-il]fenil]metil]-5-fluoro-2-metoxibenzamida	++++	*	xxx
45	<i>N</i> -[[4-[4-amino-1-[(3 <i>R</i>)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-metoxi-6-metilbenzamida	++	*	xx
46	<i>N</i> -[[4-[4-amino-1-[(3 <i>R</i>)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-3-il]fenil]metil]-3,5-bis(trifluorometil)benzamida	++	***	xx
47	<i>N</i> -[[3-[4-amino-1-[(3 <i>R</i>)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-3-il]fenil]metil]-4-fluoro-2-metoxi-benzamida	+++	**	xxx

(continuación)

ID. N.º	Nombre	CI50 de unión a BTK (nM)	CI50 de unión a EGFR (nM)	CI50 de TMD8 (nM)
48	<i>N</i> -[[3-[4-amino-1-[(3 <i>R</i>)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-3-il]fenil]metil]-5-fluoro-2-metoxi-benzamida	+++	**	xxx
49	<i>N</i> -[[4-[4-amino-1-[(3 <i>R</i>)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-3-il]fenil]metil]-3-(trifluorometoxi)benzamida	+++	***	xxx
50	<i>N</i> -[[4-[4-amino-1-[(3 <i>R</i>)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-3-il]fenil]metil]-5-cloro-2-metoxi-benzamida	++++	***	xxx
51	<i>N</i> -[[4-[4-amino-1-[(3 <i>R</i>)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-fluoro-3-(trifluorometil)benzamida	++	***	xxx
52	<i>N</i> -[[4-[4-amino-1-[(3 <i>R</i>)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-metoxi-5-(trifluorometil)benzamida	++++	**	xxx
53	<i>N</i> -[[4-[4-amino-1-[(3 <i>R</i>)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-3-il]fenil]metil]-3,5-difluoro-benzamida	+++	**	xxx
54	<i>N</i> -[[4-[4-amino-1-[(3 <i>R</i>)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2,3-difluoro-benzamida	+++	***	xxx
55	<i>N</i> -[[4-[4-amino-1-(4-piperidil]pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-metoxi-benzamida	+	*	-
56	<i>N</i> -[[4-[4-amino-1-(1-prop-2-enoil-4-piperidil]pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-metoxi-benzamida	++	*	-
57	<i>N</i> -[[4-[4-amino-1-[(3 <i>R</i>)-1-metil-3-piperidil]pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-metoxi-benzamida	++	*	-
58	<i>N</i> -[[4-[4-amino-1-[(3 <i>R</i>)-1-(oxetan-3-il)-3-piperidil]pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-metoxi-benzamida	+	*	-
59	<i>N</i> -[[4-[4-amino-1-[(3 <i>R</i>)-1-but-2-inoil-3-piperidil]pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-metoxi-benzamida	+++	*	-
60	<i>N</i> -[[4-[4-amino-1-[(3 <i>R</i>)-1-(2,3-dihidroxiopropanoil)-3-piperidil]pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-metoxi-benzamida	++	*	-
61	<i>N</i> -[[4-[4-amino-1-(1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2,5-difluoro-benzamida	++++	**	-
62	<i>N</i> -[[4-[4-amino-1-[(3 <i>R</i>)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-3-il]fenil]metil]-3,5-dimetil-benzamida	++	***	-
63	<i>N</i> -[[4-[4-amino-1-[(3 <i>R</i>)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-3-il]fenil]metil]-5-fluoro-piridin-2-carboxamida	++	**	-
64	<i>N</i> -[[4-[4-amino-1-[(3 <i>R</i>)-1-[(<i>E</i>)-but-2-enoil]-3-piperidil]pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-metoxi-benzamida	+++	*	-
65	<i>N</i> -[[4-[4-amino-1-[(3 <i>R</i>)-1-[(<i>E</i>)-4-(dimetilamino)but-2-enoil]-3-piperidil]pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-metoxi-benzamida	++++	*	-
66	<i>N</i> -[[4-[4-amino-1-[(3 <i>R</i>)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-3-il]fenil]metil]-4-fluoro-2-(trifluorometoxi)benzamida	++	*	-
67	<i>N</i> -[[4-[4-amino-1-[(3 <i>R</i>)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-fluoro-5-metil-benzamida	+++	**	-
68	<i>N</i> -[[4-[4-amino-1-[(3 <i>R</i>)-1-(2-cianoetil)-3-piperidil]pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-metoxi-benzamida	++	*	-
69	<i>N</i> -[[4-[4-amino-1-[(3 <i>R</i>)-1-(cianometil)-3-piperidil]pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-metoxi-benzamida	+	*	-
70	<i>N</i> -[[4-[4-amino-1-[(3 <i>R</i>)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2,5-difluoro- <i>N</i> -metil-benzamida	++	*	-
71	<i>N</i> -[[4-[4-amino-1-[(3 <i>R</i>)-1-(2-cianoacetil)-3-piperidil]pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-metoxi-benzamida	++	*	-
72	<i>N</i> -[[4-[4-amino-1-[(3 <i>R</i>)-1-propanoil-3-piperidil]pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-metoxi-benzamida	++	*	-
73	<i>N</i> -[[4-[4-amino-1-[(3 <i>R</i>)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-fluoro-3-metil-benzamida	++	**	-
74	<i>N</i> -[[5-[4-amino-1-[(3 <i>R</i>)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-3-il]-2-fluorofenil]metil]-2-metoxi-benzamida	+++	**	-
75	<i>N</i> -[[5-[4-amino-1-[(3 <i>R</i>)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-3-il]-2-fluorofenil]metil]-2,5-difluoro-benzamida	++	***	-

(continuación)

ID. N.º	Nombre	CI50 de unión a BTK (nM)	CI50 de unión a EGFR (nM)	CI50 de TMD8 (nM)
76	<i>N</i> -[[3-[4-amino-1-[(3 <i>R</i>)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-3-il]fenil]metil]-3-(trifluorometil)benzamida	++++	***	-
77	<i>N</i> -[[4-[4-amino-1-[(3 <i>R</i>)-1-[(2 <i>R</i>)-oxiran-2-il]metil]-3-piperidil]pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-metoxi-benzamida	++	**	-
78	<i>N</i> -[[3-[4-amino-1-[(3 <i>R</i>)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2,5-difluoro-benzamida	+++	**	-
79	<i>N</i> -[[3-[4-amino-1-[(3 <i>R</i>)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-3-il]fenil]metil]-3-ciano-benzamida	+++	***	-
80	<i>N</i> -[[3-[4-amino-1-[(3 <i>R</i>)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-metoxi-benzamida	++++	*	-
81	<i>N</i> -[[4-[4-amino-1-[(3 <i>R</i>)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-metoxi- <i>N</i> -metil-benzamida	++	*	-
82	<i>N</i> -[[4-[4-amino-1-[(3 <i>R</i>)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-(trifluorometil)benzamida	++	*	-
83	<i>N</i> -[[3-[4-amino-1-[(3 <i>R</i>)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2,6-difluoro-benzamida	++	***	-
84	<i>N</i> -[[4-[4-amino-1-[(3 <i>R</i>)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-3-il]fenil]metil]-3-metoxi-benzamida	++	**	-
85	<i>N</i> -[[4-[4-amino-1-[(3 <i>R</i>)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-fluoro- <i>N</i> -metil-benzamida	+++	*	-
86	<i>N</i> -[[4-[4-amino-1-(1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-3-il]-2-fluorofenil]metil]-2-metoxi-benzamida	+++	***	xxx
87	<i>N</i> -[[4-[4-amino-1-[(3 <i>R</i>)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-3-il]-2-fluorofenil]metil]-3-ciano-benzamida	++	***	xx
88	<i>N</i> -[[4-[4-amino-1-[(3 <i>R</i>)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-3-il]-2-fluorofenil]metil]-4-fluoro-2-metoxi-benzamida	+++	**	xx
89	<i>N</i> -[[4-[4-amino-1-[(3 <i>R</i>)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-3-il]-2-fluorofenil]metil]-2,6-difluoro-benzamida	++	***	xx
90	<i>N</i> -[[4-[4-amino-1-[(3 <i>R</i>)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-3-il]fenil]metil]-4-etoxi-3-(trifluorometil)benzamida	++	***	x
91	<i>N</i> -[[3-[4-amino-1-[(3 <i>R</i>)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-metoxi-5-metil-benzamida	++++	**	xxx
92	<i>N</i> -[[4-[4-amino-1-[(3 <i>R</i>)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-metil-benzamida	+++	***	xxx
93	<i>N</i> -[[4-[4-amino-1-[(3 <i>R</i>)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-fluoro-4-metoxi-benzamida	++	***	x
94	<i>N</i> -[[4-[4-amino-1-[(3 <i>R</i>)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-3-il]fenil]metil]-4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamida	++	***	x
95	<i>N</i> -[[4-[4-amino-1-[(3 <i>R</i>)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-fluoro-6-(trifluorometil)benzamida	+++	**	xxx
96	<i>N</i> -[[4-[4-amino-1-[(3 <i>R</i>)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-fluoro-5-metoxi-benzamida	+++	*	xx

La tabla siguiente, tabla 4, proporciona los valores de eficacia de unión a BTK de una selección de compuestos de la invención.

Tabla 4

ID. N.º	Nombre	CI50 de unión a BTK (nM)
5	<i>N</i> -[[4-[4-amino-1-[(3 <i>R</i>)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-(trifluorometoxi)benzamida	0,4
6	<i>N</i> -[[4-[4-amino-1-[(3 <i>R</i>)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-3-il]fenil]metil]-4-cloro-2-metoxi-benzamida	0,4
8	<i>N</i> -[[4-[4-amino-1-[(3 <i>R</i>)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-metoxi-5-metil-benzamida	0,2
13	<i>N</i> -[[4-[4-amino-1-[(3 <i>R</i>)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-3-il]fenil]metil]-3-ciano-benzamida	0,4

(continuación)

ID. N.º	Nombre	CI50 de unión a BTK (nM)
15	<i>N</i> -[[4-[4-amino-1-[(3 <i>R</i>)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-metoxi-4-metil-benzamida	0,7
23	<i>N</i> -[[4-[4-amino-1-[(3 <i>R</i>)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2,5-difluoro-benzamida	0,4
26	<i>N</i> -[[4-[4-amino-1-[(3 <i>R</i>)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-metoxi-benzamida	0,3
29	<i>N</i> -[[4-[4-amino-1-[(3 <i>R</i>)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-fluoro-benzamida	0,4
48	<i>N</i> -[[3-[4-amino-1-[(3 <i>R</i>)-1-prop-2-enoil-3-piperidil]pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-3-il]fenil]metil]-5-fluoro-2-metoxi-benzamida	0,5
59	<i>N</i> -[[4-[4-amino-1-[(3 <i>R</i>)-1-but-2-inoil-3-piperidil]pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-3-il]fenil]metil]-2-metoxi-benzamida	0,8

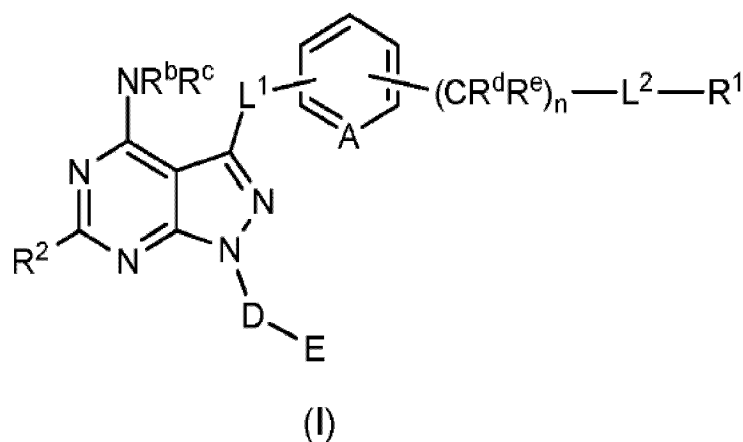
5 A lo largo de la descripción y las reivindicaciones de la presente memoria descriptiva, las palabras "comprende" y "contiene" y sus variaciones significan "que incluyen pero sin limitación" y no pretenden excluir (y no excluir) otros restos, aditivos, componentes, números enteros o etapas. A lo largo de la descripción y las reivindicaciones de la presente memoria descriptiva, el singular abarca el plural a menos que el contexto requiera lo contrario. En particular, cuando se usa el artículo indefinido, debe entenderse que la memoria descriptiva contempla la pluralidad así como la singularidad, a menos que el contexto requiera lo contrario.

10 Los rasgos, números enteros, características, compuestos, restos químicos o grupos descritos junto con un aspecto en particular, la realización o el ejemplo de la invención debe entenderse que se puede aplicar a cualquier otro aspecto, realización o ejemplo descrito en el presente documento a menos que sean incompatibles con ellos. Todas las características desveladas en la presente memoria descriptiva y/o todas las etapas de cualquier procedimiento o proceso así desvelados, pueden combinarse en cualquier combinación, salvo las combinaciones en las que al menos alguna de dichas características y/o etapas se excluyan mutuamente. La invención no se restringe a los detalles de cualquiera de las realizaciones precedentes, sino que está definida por las reivindicaciones adjuntas.

15 La atención del lector se dirige a todos los papeles y documentos que están archivados de forma concurrente o anterior a la presente memoria descriptiva en relación con la presente solicitud y que están abiertos a inspección pública con esta memoria descriptiva.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de acuerdo con la fórmula (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
5 en la que

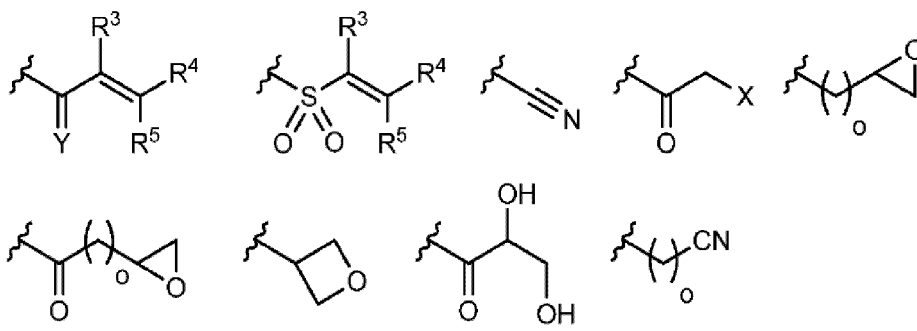
A es N o CR^a,

D es una cadena alqueno C₁₋₆ sustituida o sin sustituir, que está saturada o insaturada y que también puede
contener, cuando sea químicamente posible, 1, 2 o 3 átomos de N, O o S en la cadena que se seleccionan
independientemente cada que está presente;

10 o en la que D representa un resto carbocíclico o heterocíclico sustituido o sin sustituir que está saturado o
insaturado y que contiene de 3 a 8 átomos en el anillo carbocíclico o heterocíclico, en la que el anillo está
opcionalmente sustituido con -NR^b-, en el que -NR^b- está unido al anillo; y

en el que, cuando se sustituye, la cadena alqueno del resto carbocíclico o heterocíclico incluye de 1 a 5
sustituyentes seleccionados independientemente, cada vez que está presente, entre el grupo que consiste en:
15 halo, -OR^b, -SR^b, -NR^bR^c, NO, =O, -CN, acilo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, -SO₂R^b y -SO₃R^b, -
C(O)R^b y C(O)OR^b;

E se selecciona entre alquilo C₁₋₄ o:



20 Y es O o NR^b;

X se selecciona entre H, metilo y CN;

L¹ se selecciona entre un enlace, -O-, -O(CR^dR^e)_m-, -NR^b- y -(CR^dR^e)_m-;

L² representa -NR^bC(O)-;

n se selecciona entre 1,2 y 3;

25 m se selecciona entre 1,2, 3 y 4

o se selecciona entre 0, 1, 2, 3 y 4;

R^a se selecciona entre: H, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, OH, SH, alcoxi C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquilo C₂₋₆,
cicloalquilo C₃₋₈, cicloalqueno C₃₋₈, NR^bR^c, -CN, acilo, -C(O)R^b, -C(O)OR^b, -SO₂R^b y -SO₃R^b;

30 R^b y R^c se seleccionan independientemente cada vez que están presentes entre: H, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄,
acilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₇ y halocicloalquilo C₃₋₇;

R^d y R^e se seleccionan independientemente, cada vez que están presentes, entre: H, halo, alquilo C₁₋₄, haloalquilo
C₁₋₄, acilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₇ y halocicloalquilo C₃₋₇;

35 R¹ es un grupo seleccionado entre un resto carbocíclico o heterocíclico sustituido o sin sustituir que tiene de 3 a 8
átomos en un único anillo o de 7 a 14 átomos en un sistema de anillo policíclico condensado, en el que, cuando
se sustituye, R¹ contiene de 1 a 5 sustituyentes independientemente seleccionados, cada vez que está presente,
entre el grupo que consiste en: halo, OR^b, -SR^b, -NR^bR^c, -NO₂, =O, -CN, acilo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆,

cicloalquilo C₃₋₈, heterocicloalquilo C₃₋₈, -SO₂R^b, -SO₃R^b, -C(O)R^b, -C(O)OR^b, -C(O)NR^bR^c y arilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 átomos de halo;

R² se selecciona entre H, halo, OR^b, alcoxi C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, heterocicloalquilo C₃₋₈, cicloalqueno C₃₋₈, heterocicloalqueno C₃₋₈, -NR^bR^c, -CO₂R^b, -C(O)R^b y -C(O)NR^bR^c; y

R³, R⁴ y R⁵ se seleccionan independientemente entre H, halo, -OR^b, -CN, NR^bR^c, -CH₂NR^bR^c, -CO₂R^b, -C(O)R^b, -C(O)NR^bR^c, alcoxi C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con cicloalquilo C₃₋₈, alquilo C₁₋₆ sustituido con heterocicloalquilo C₃₋₈, alqueno C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, heterocicloalquilo C₃₋₈, cicloalqueno C₃₋₈, heterocicloalqueno C₃₋₈, arilo, heteroarilo, alcarilo y alc-heteroarilo;

o R³ y R⁴ tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un cicloalqueno C₃₋₈ y R⁵ se selecciona de forma independiente como anteriormente;

o R⁴ y R⁵ tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo C₃₋₈ y R³ se selecciona de forma independiente como anteriormente;

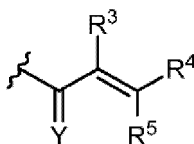
o R³ y R⁵ tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un triple enlace C-C y R⁴ se selecciona de forma independiente como anteriormente.

2. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que A es CR^a y R^a es H, flúor, cloro o haloalquilo C₁₋₄, preferentemente H.

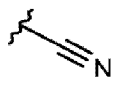
3. Un compuesto de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que R¹ puede ser: cicloalquilo C₃₋₈ (opcionalmente cicloalquilo C₃ o C₅₋₇), arilo C₆₋₁₄ (opcionalmente arilo C₆, C₉ o C₁₀) o heteroarilo C₅₋₁₄ (opcionalmente heteroarilo C₅, C₆ o C₁₀), sustituidos o sin sustituir, en el que el grupo cicloalquilo C₃₋₈ puede estar saturado o insaturado. Cuando está sustituido, R¹ puede contener 1, 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados, cada vez que está presente, entre el grupo que consiste en: halo, -OR^b, -SR^b, -NR^bR^c, NO₂, =O, -CN, acilo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, heterocicloalquilo C₃₋₈, -SO₂R^b, -SO₃R^b, -C(O)R^b, -C(O)OR^b, -C(O)NR^bR^c y arilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 átomos de halo.

4. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el compuesto tiene uno cualquiera o más de los siguientes: R¹ puede ser fenilo sin sustituir o fenilo sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados, cada vez que está presente, entre el grupo que consiste en: halo, -OR^b, -CN, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, en el que R^b se selecciona entre H, alquilo C₁₋₄ y haloalquilo C₁₋₄, preferentemente, los sustituyentes se seleccionan independientemente entre flúor, cloro, metoxi, -CN, metilo, etilo, trifluorometilo, trifluoroetilo, etoxi u -OCF₃; y/o en el que n es 1; y/o en el que R² es hidrógeno; y/o en el que R³, R⁴ y R⁵ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, flúor, cloro, bromo, yodo, -CN, -CH₂NR^bR^c y alquilo C₁₋₆, en el que R^b y R^c se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo C₁₋₆, opcionalmente en el que R³, R⁴ y R⁵ son todos hidrógeno.

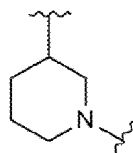
5. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que E es:



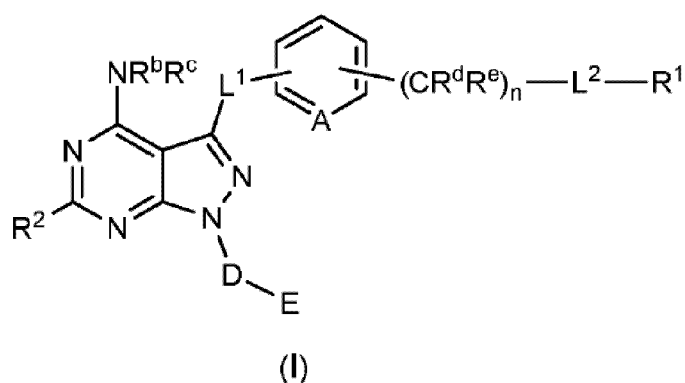
6. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que E es:



7. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que D es heterocicloalquilo C₃₋₈ sustituido o sin sustituir, preferentemente heterocicloalquilo C₆, opcionalmente en el que D es:

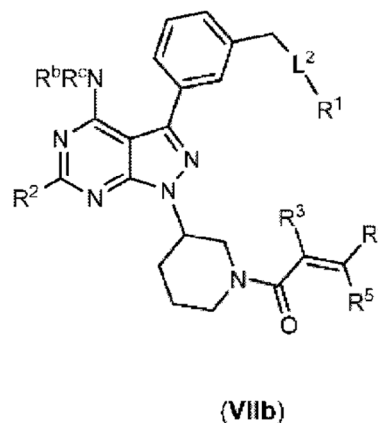
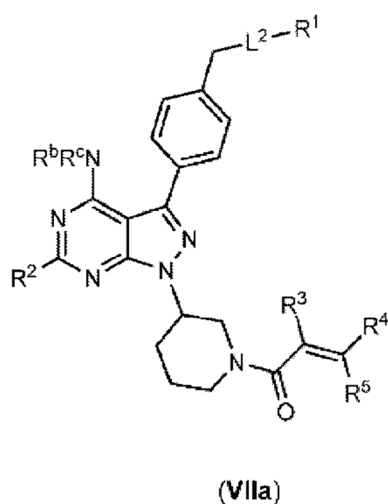


8. Un compuesto de acuerdo con la fórmula (I):



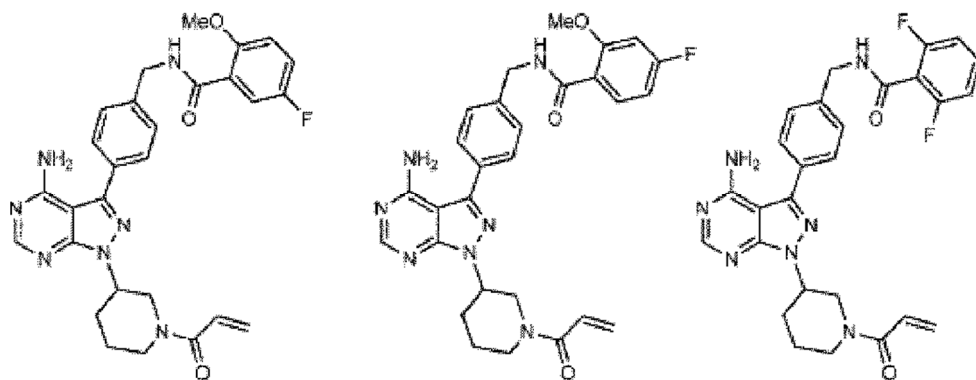
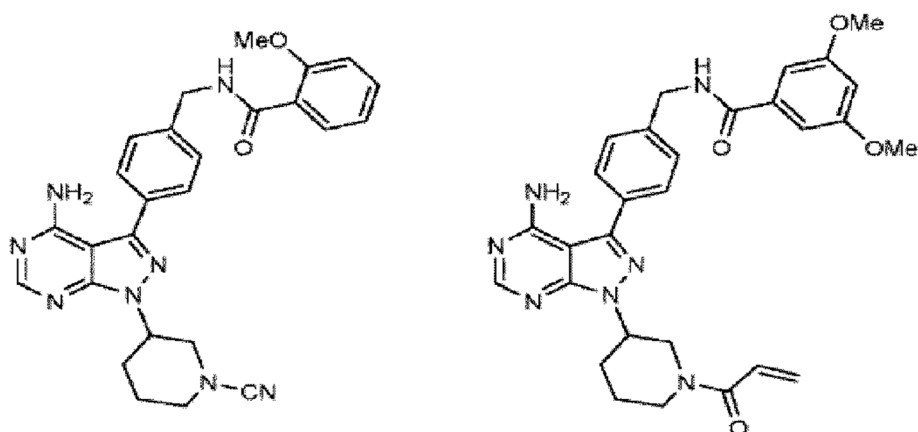
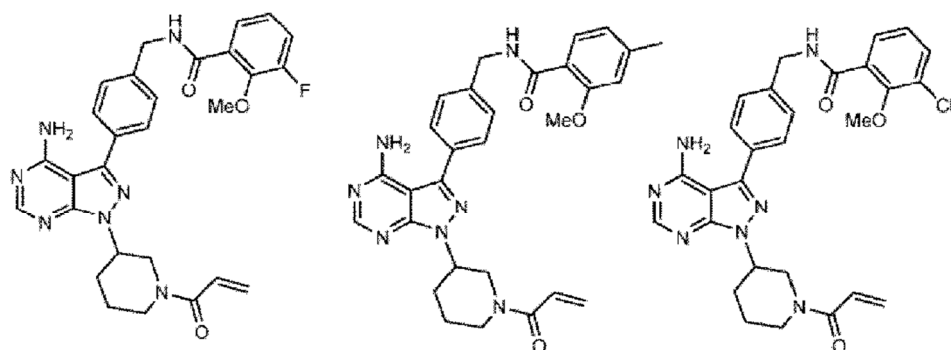
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
en la que

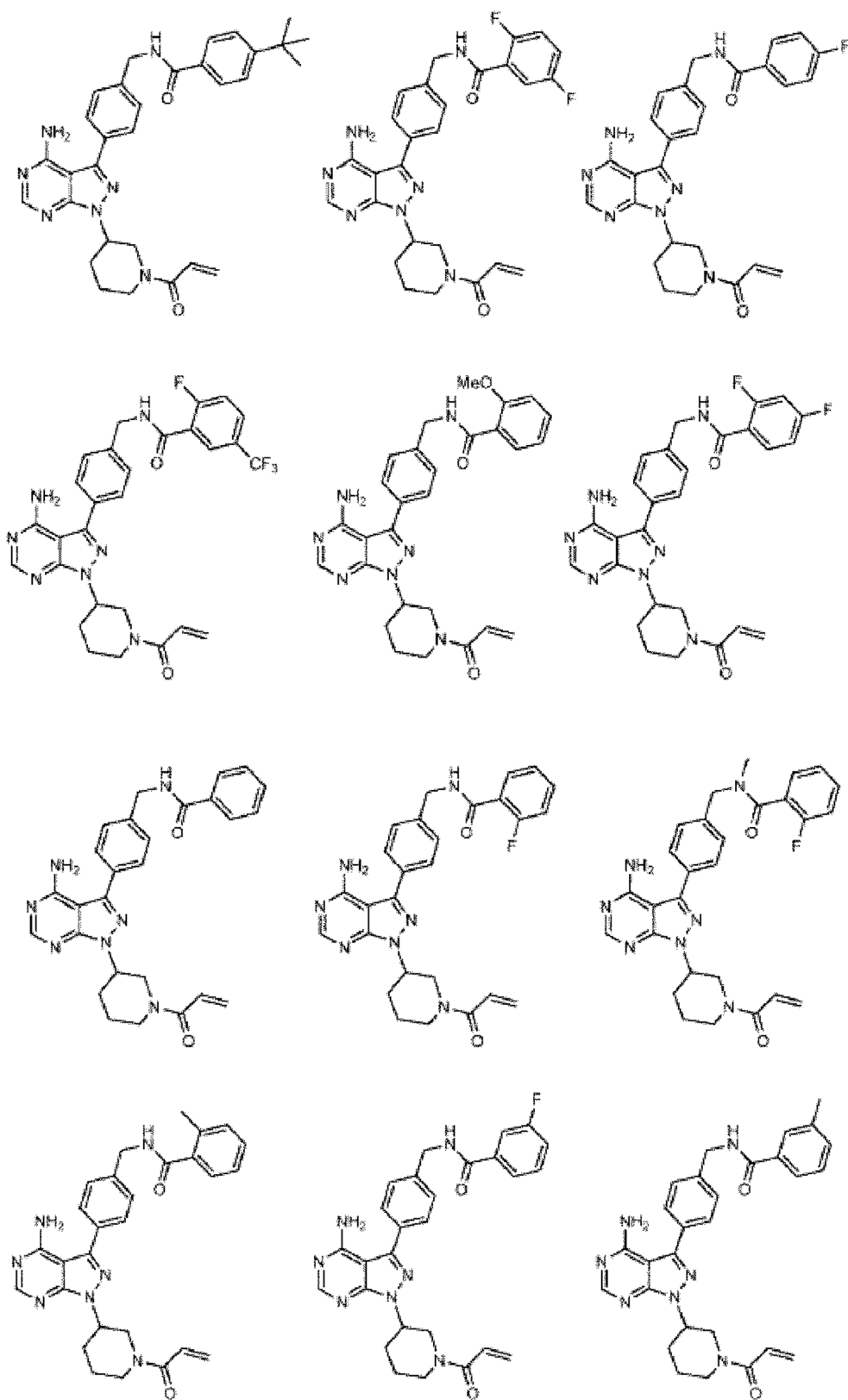
- 5 A es N o CR^a;
D es ciclopentilo;
E no está presente;
L¹ se selecciona entre un enlace, -O-, -O(CR^dR^e)_m-, -NR^b- y -(CR^dR^e)_m-;
L² representa -NR^bC(O)-;
10 n se selecciona entre 1,2 y 3;
m se selecciona entre 1,2, 3 y 4;
R^a se selecciona entre: H, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, OH, SH, alcoxi C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆,
cicloalquilo C₃₋₈, cicloalqueno C₃₋₈, NR^bR^c, -CN, acilo, -C(O)R^b, -C(O)OR^b, -SO₂R^b y -SO₃R^b;
R^b y R^c se seleccionan independientemente cada vez que están presentes entre: H, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄,
15 acilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₇ y halocicloalquilo C₃₋₇;
R^d y R^e se seleccionan independientemente, cada vez que están presentes, entre: H, halo, alquilo C₁₋₄, haloalquilo
C₁₋₄, acilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₇ y halocicloalquilo C₃₋₇;
R¹ es un grupo seleccionado entre un resto carbocíclico o heterocíclico sustituido o sin sustituir que tiene de 3 a 8
átomos en un único anillo o de 7 a 14 átomos en un sistema de anillo policíclico condensado, en el que, cuando
20 está sustituido, R¹ contiene de 1 a 5 sustituyentes independientemente seleccionados, cada vez que está presente,
entre el grupo que consiste en: halo, OR^b, -SR^b, -NR^bR^c, -NO₂, =O, -CN, acilo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆,
cicloalquilo C₃₋₈, heterocicloalquilo C₃₋₈, -SO₂R^b, -SO₃R^b; -C(O)R^b, -C(O)OR^b, -C(O)NR^bR^c y arilo opcionalmente
sustituido con 1 o 2 átomos de halo; y
R² se selecciona entre H, halo, OR^b, alcoxi C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alquino C₂₋₆, alqueno C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo
C₃₋₈, heterocicloalquilo C₃₋₈, cicloalqueno C₃₋₈, heterocicloalqueno C₃₋₈, -NR^bR^c, -CO₂R^b, -C(O)R^b y -C(O)NR^bR^c.
- 25 9. Un compuesto de la reivindicación 8 con las características de las reivindicaciones 2 a 7.
10. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que L¹ se selecciona entre un enlace, -CH₂-
, -O- y -NH, opcionalmente un enlace o -CH₂-.
11. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de acuerdo con la
fórmula (VIIa) o (VIIb):

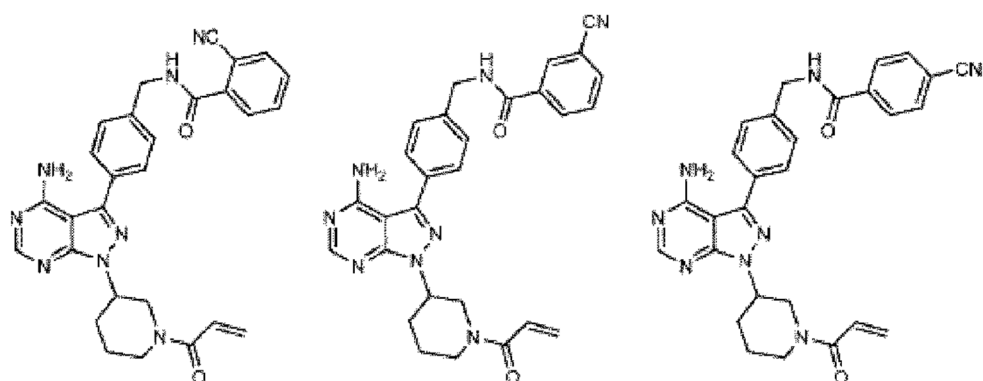
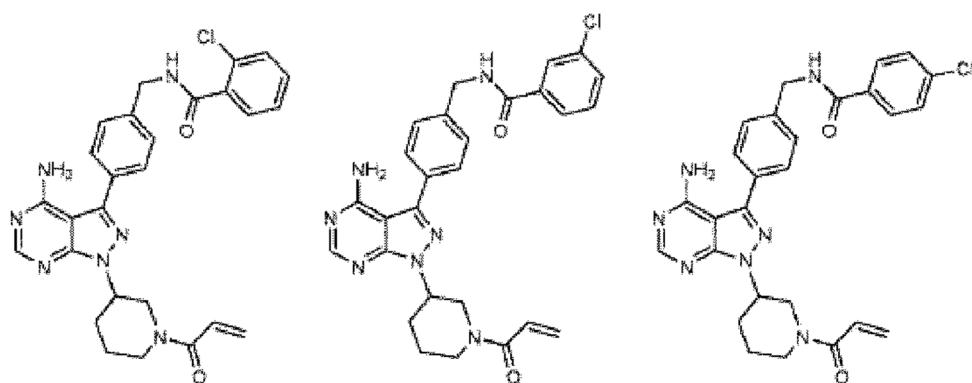
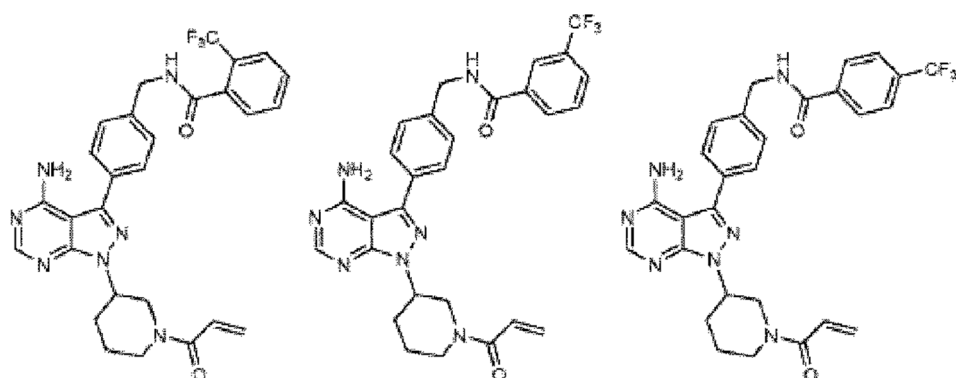
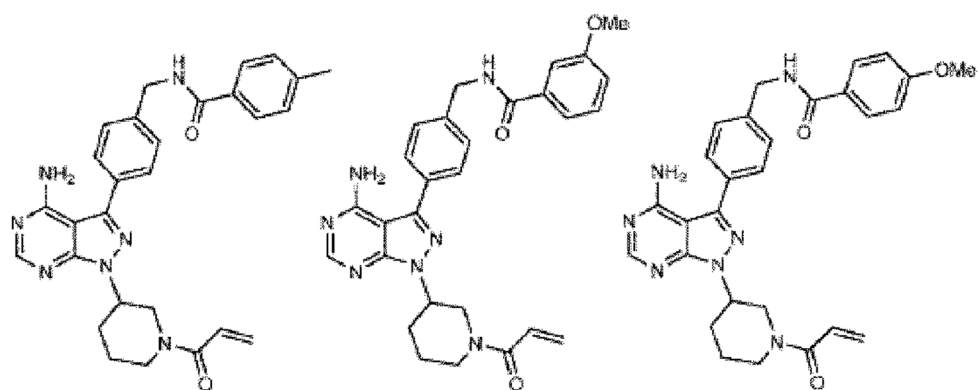


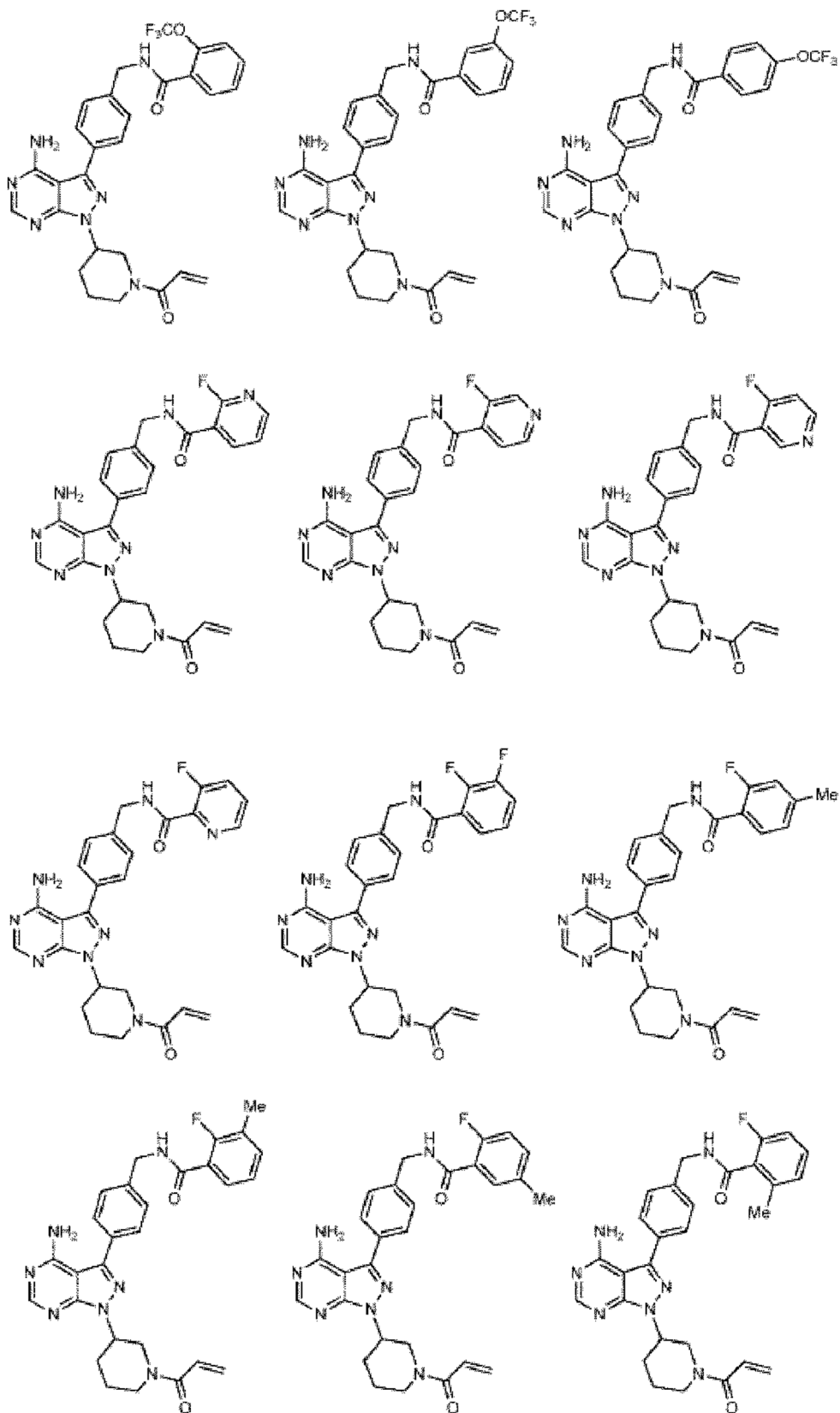
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

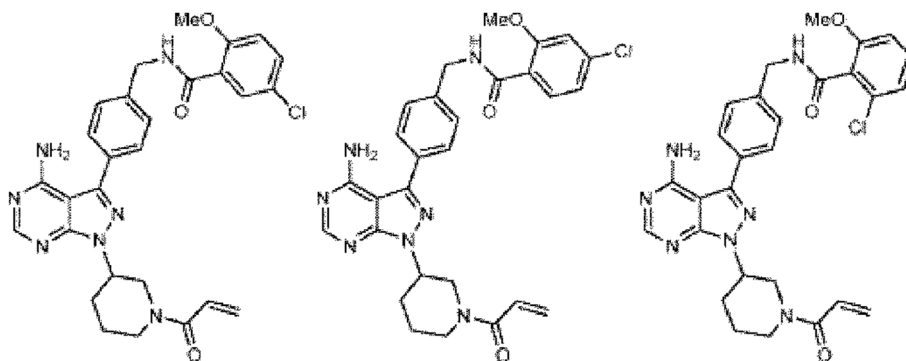
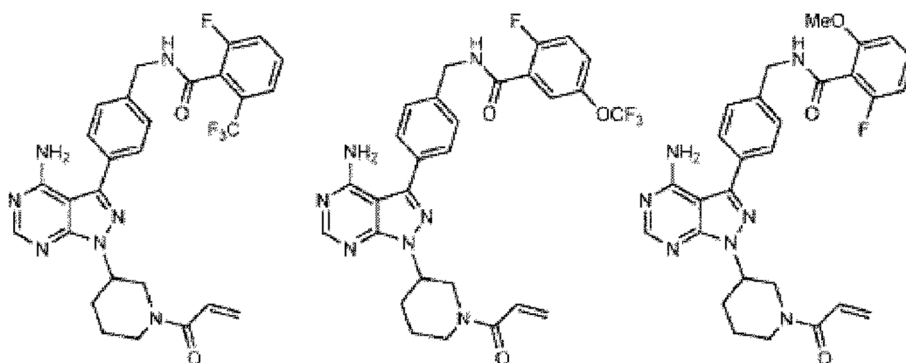
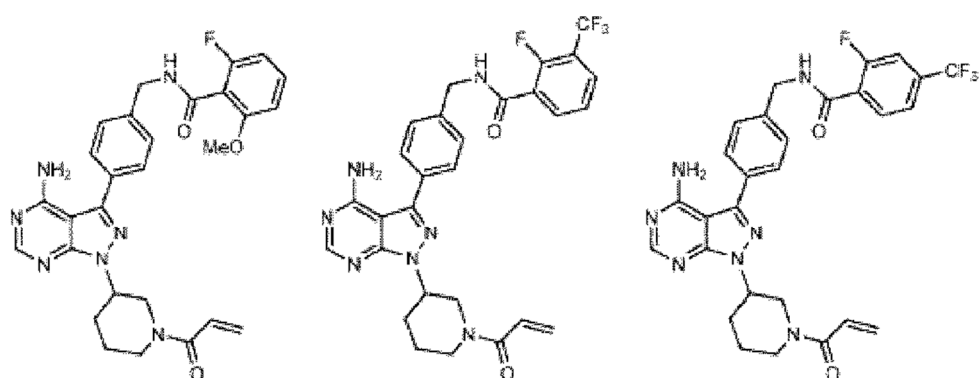
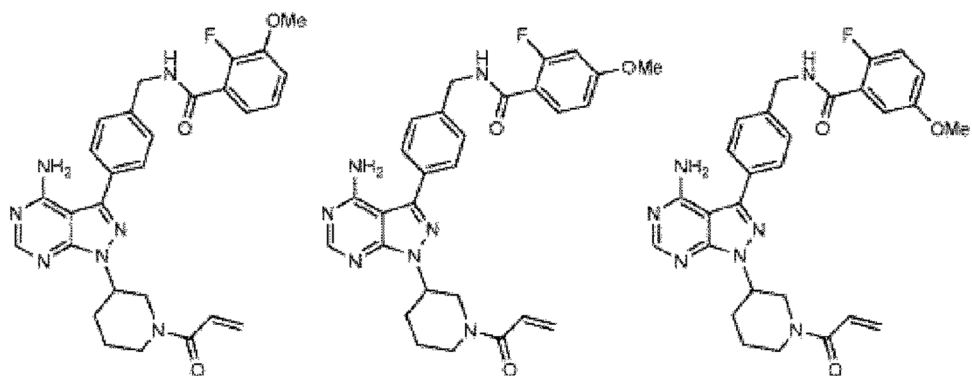
12. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto de fórmula (I) es un compuesto seleccionado entre:

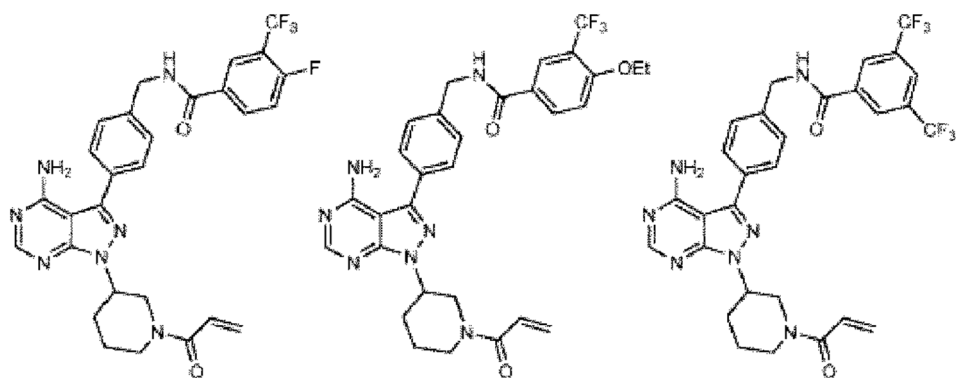
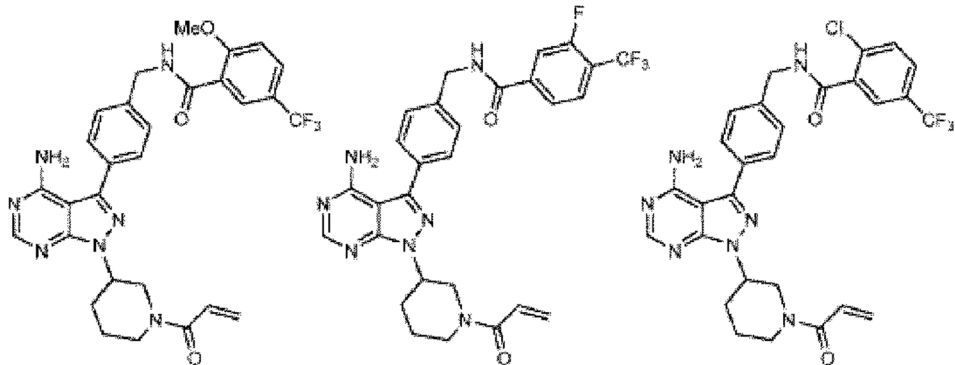
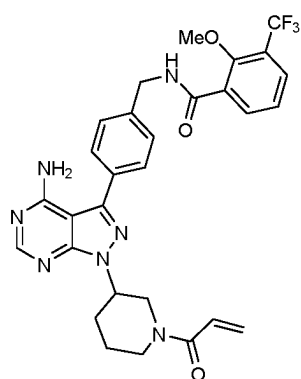
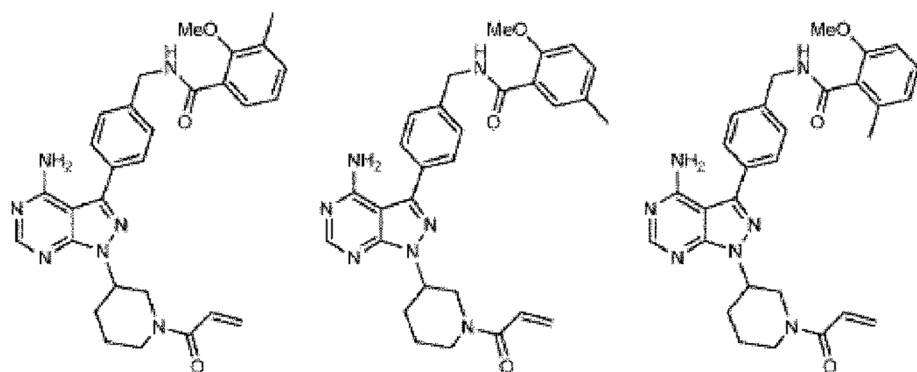


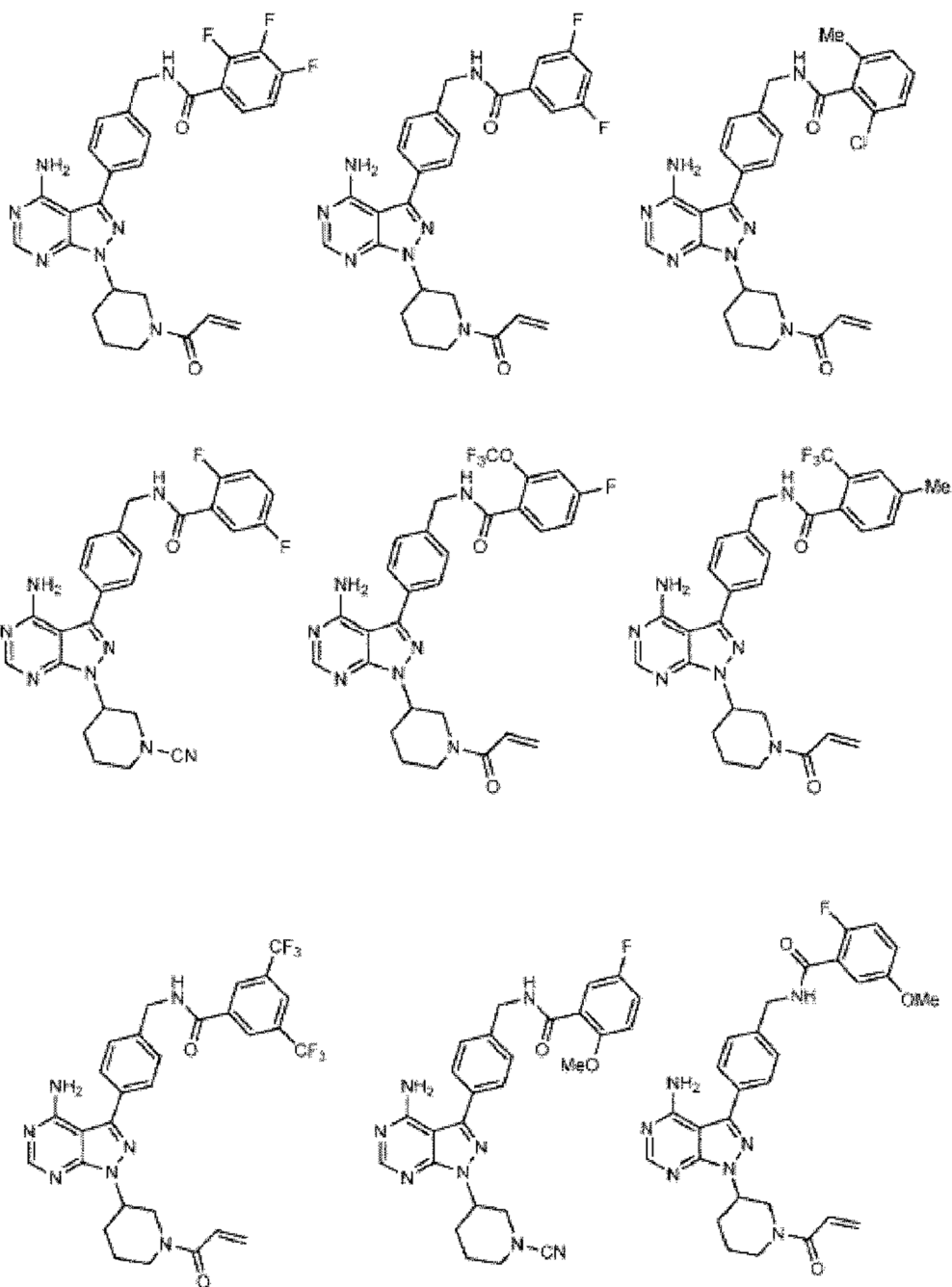


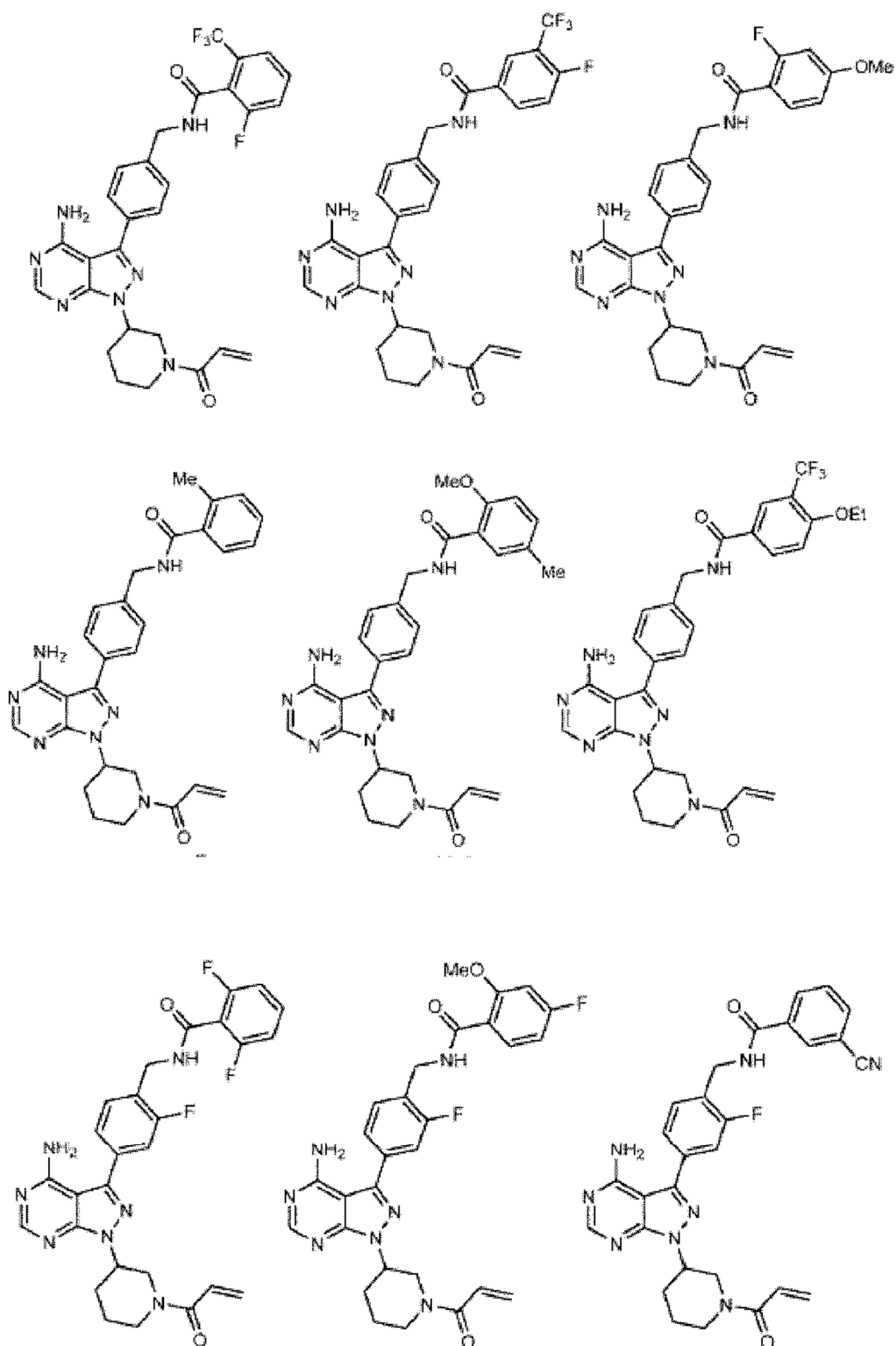


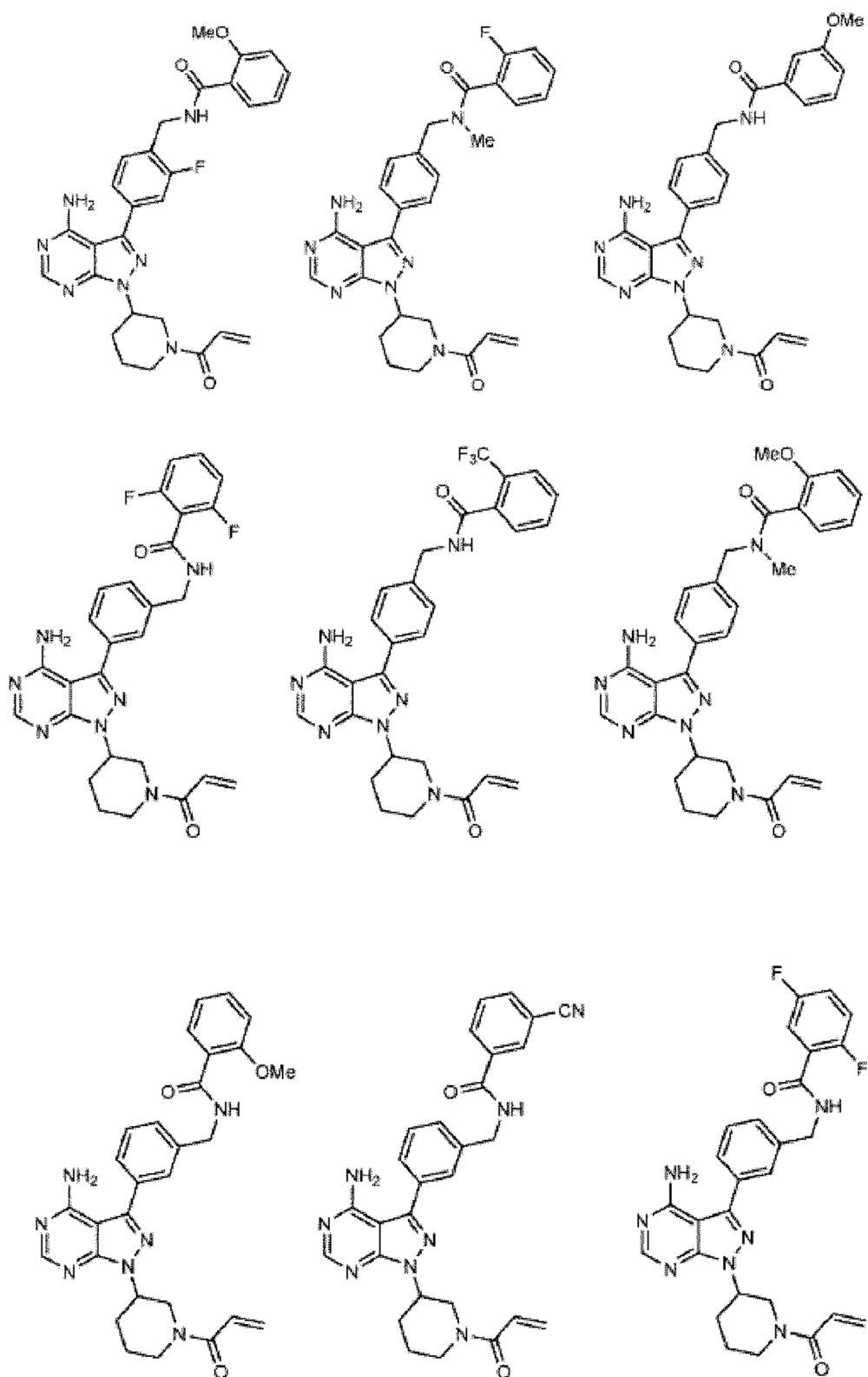


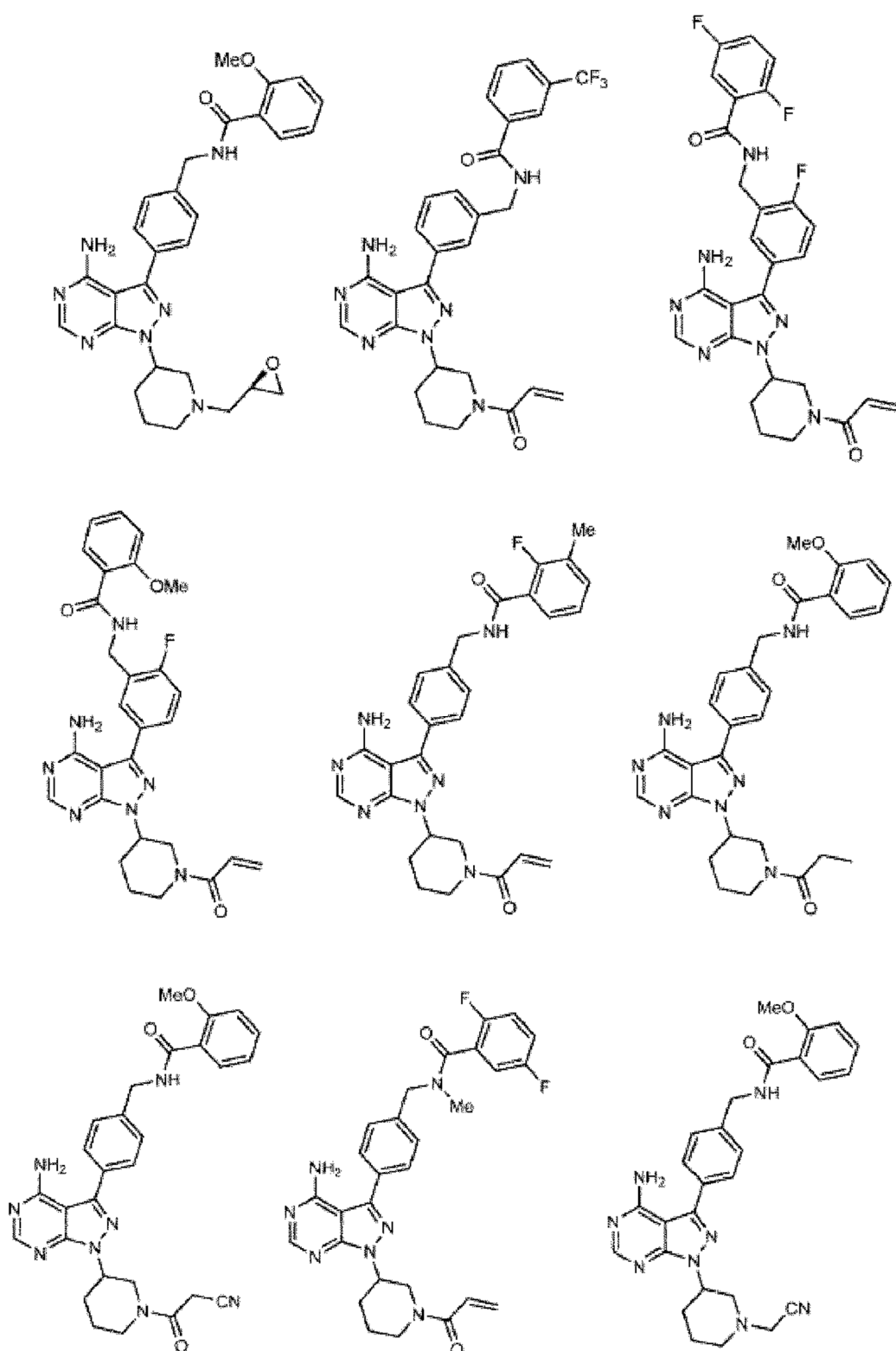


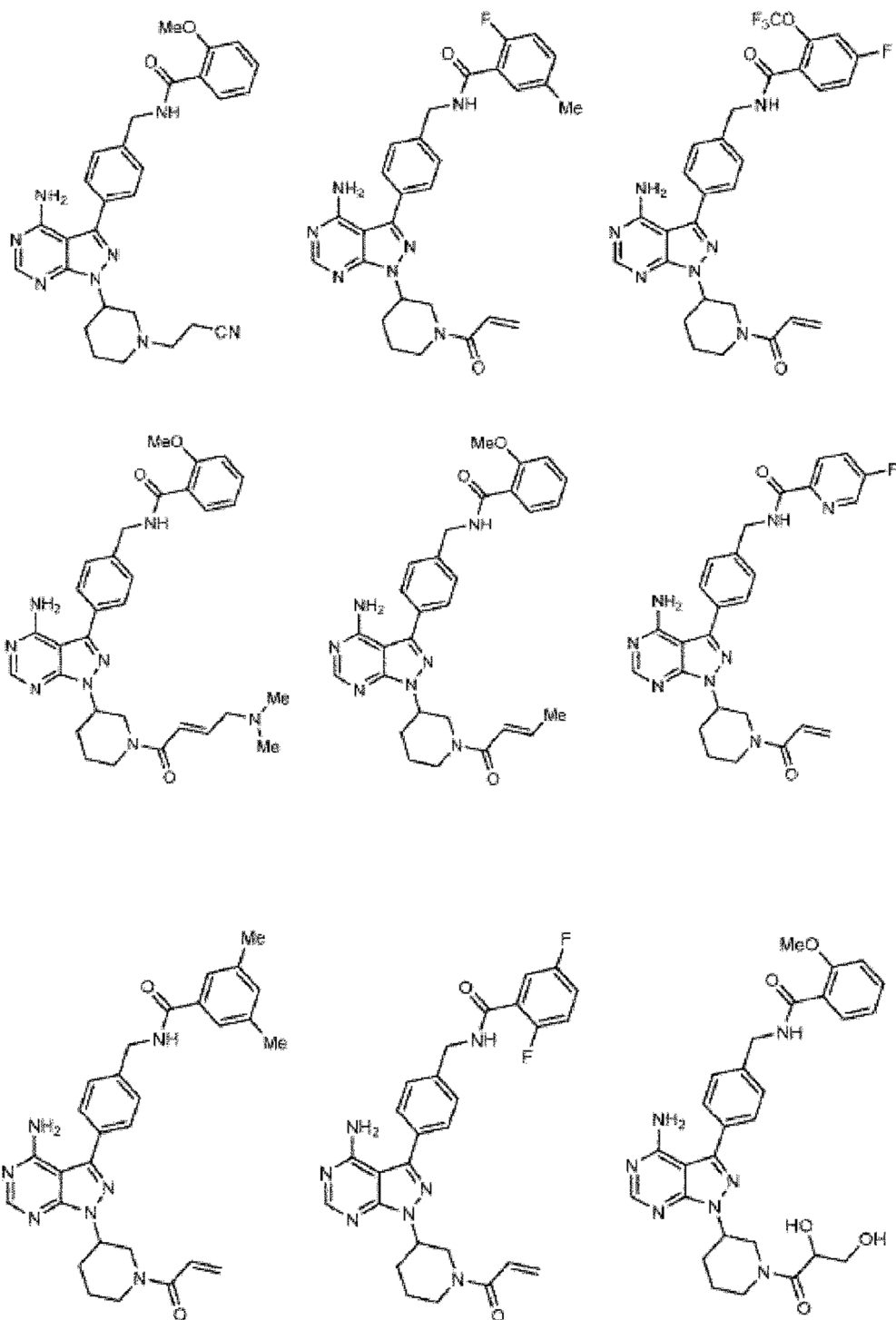


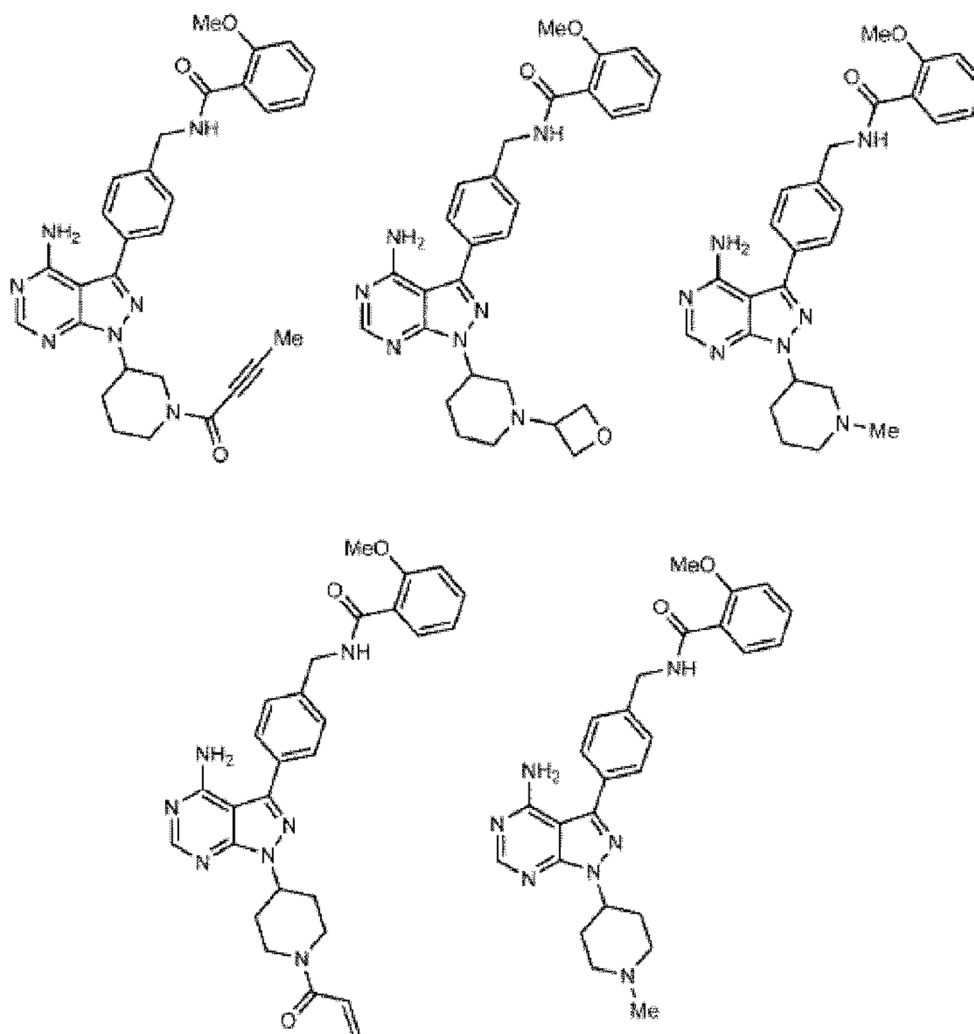












o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 13. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso como medicamento.
14. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de una afección que está modulada por BTK.
15. Un compuesto de la reivindicación 13, en el que la afección modulada por BTK es cáncer, linfoma, leucemia, enfermedad inmunológica, enfermedades autoinmunes y trastornos inflamatorios.
- 10 16. Un compuesto de la reivindicación 13 o la reivindicación 14, en el que la afección modulada por la BTK se selecciona entre: neoplasia maligna de células B, linfoma de células B, linfoma difuso de células B grandes, leucemia linfocítica crónica, linfoma de no Hodgkin, por ejemplo ABC-DLBCL, linfoma de células del manto, linfoma folicular, leucemia de células pilosas, linfoma de células B no de Hodgkin, macroglobulinemia de Waldenstrom, mieloma múltiple, cáncer de huesos, metástasis ósea, artritis, esclerosis múltiple, osteoporosis, síndrome del intestino irritable, enfermedad intestinal inflamatoria, enfermedad de Crohn y lupus.
- 15 17. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de: cáncer, linfoma, leucemia, enfermedades inmunológicas, enfermedades autoinmunes y trastornos inflamatorios, opcionalmente para su uso en el tratamiento de afecciones específicas seleccionadas entre:
- 20 neoplasia maligna de células B, linfoma de células B, linfoma difuso de células B grandes, leucemia linfocítica crónica, linfoma de no Hodgkin, por ejemplo ABC-DLBCL, linfoma de células del manto, linfoma folicular, leucemia de células pilosas, linfoma de células B no de Hodgkin, macroglobulinemia de Waldenstrom, mieloma múltiple, cáncer de huesos, metástasis ósea, artritis, esclerosis múltiple, osteoporosis, síndrome del intestino irritable, enfermedad intestinal inflamatoria, enfermedad de Crohn, lupus y trastornos asociados con trasplante renal.

18. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso de forma simultánea, secuencial o separada con un agente antitumoral adicional, en el tratamiento de cáncer, linfoma, leucemia, enfermedades inmunológicas, enfermedades autoinmunes o trastornos inflamatorios.

5 19. Una composición farmacéutica, en la que la composición farmacéutica comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y excipientes farmacéuticamente aceptables.

20. Una composición farmacéutica de la reivindicación 19 en la que la composición es un producto de combinación y comprende un agente farmacéuticamente activo adicional.