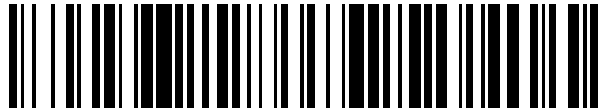


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 734 364**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/519** (2006.01)  
**A61P 11/02** (2006.01)  
**A61P 17/00** (2006.01)  
**A61P 19/02** (2006.01)  
**A61P 29/00** (2006.01)  
**A61P 37/02** (2006.01)  
**A61P 37/08** (2006.01)  
**C07D 487/04** (2006.01)  
**C07D 519/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.01.2016 PCT/JP2016/052732**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **04.08.2016 WO16121953**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.01.2016 E 16743556 (9)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.05.2019 EP 3120852**

54 Título: **Agente preventivo y/o terapéutico para enfermedades inmunitarias**

30 Prioridad:

**30.01.2015 JP 2015017386**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**05.12.2019**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**HOSOI, FUMIHITO;  
NAKACHI, YOSHINORI y  
KAJIWARA, DAISUKE**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

ES 2 734 364 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

Agente preventivo y/o terapéutico para enfermedades inmunitarias

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a un novedoso compuesto de pirimidina fusionado o una sal del mismo que tiene un efecto inhibidor de la tirosina quinasa de Bruton, para uso en la prevención o el tratamiento de una enfermedad inmunitaria, y un agente preventivo y/o terapéutico de enfermedades inmunitarias, particularmente, un agente preventivo y/o terapéutico de las enfermedades alérgicas o enfermedades autoinmunitarias, que comprende dicho compuesto o una sal del mismo como ingrediente activo.

**Antecedentes de la técnica**

Se sabe que existen diversas proteínas quinasas *in vivo* y están implicadas en la regulación de varias funciones. La tirosina quinasa de Bruton (BTK) es una proteína quinasa que pertenece a la familia de la quinasa Tec, que se expresa en células mieloides tales como linfocitos B, monocitos/macrófagos, neutrófilos, mastocitos y osteoclastos, y está implicado en las funciones reguladoras de estas células (Bibliografías no de patente 1 y 2). BTK está localizada después de las señales inmunorreceptoras tales como la familia de receptores de los linfocitos B (BCR) o la familia del receptores de Fc (FcR), que están implicadas en la proliferación, la supervivencia, diferenciación y activación de los linfocitos B, y está implicada en la regulación de la expresión de las citoquinas inflamatorias (por ejemplo, factor- $\alpha$  de necrosis tumoral o interleuquina- $1\beta$ ) o mediadores químicos (por ejemplo, histamina o leucotrieno) en monocitos/macrófagos o en mastocitos (Bibliografía 3 no de patente). Un inhibidor capaz de regular la actividad de BTK se considera que es útil como agente terapéutica para las enfermedades asociadas con una hiperactividad anómala de la ruta de señalización de BTK (por ejemplo, cáncer, enfermedades alérgicas, o enfermedades autoinmunitarias).

En los últimos años, se ha considerado que, además de los linfocitos B que están implicados en la producción de anticuerpos, diversas células tales como monocitos/macrófagos, neutrófilos, mastocitos y osteoclastos, que expresan la familia de receptores Fc (FcR) o sus moléculas relacionadas, que están estrechamente asociadas con la incidencia o el progreso de enfermedades autoinmunitarias tales como artritis reumatoide (Bibliografía 4 no de patente). Debido a que las señales de BTK están asociadas con la activación de estas células o la activación anómala de las funciones de la misma (Bibliografías 2 y 3 no de patentes), se espera que un compuesto con efecto inhibidor de BTK tenga una eficacia terapéutica contra enfermedades autoinmunitarias. Además, debido a que BTK está también implicada en la activación de los mastocitos, se espera que un compuesto con efecto inhibidor de BTK tenga una eficacia terapéutica contra las enfermedades alérgicas con las que se asocian los linfocitos B o los mastocitos.

Los inhibidores de BTK actualmente conocidos incluyen PCI-32765 (Bibliografía 5 no de patente) y los compuestos descritos en las bibliografías 1 y 2 de patente (Bibliografías 1 y 2 de patente). Se sabe que PCI-32765 inhibe EGFR así como BTK, y que es un compuesto útil como agente terapéutico para enfermedades inmunitarias (tales como artritis reumatoide) (Bibliografía 5 no de patente).

Paralelamente, se sabe que EGFR se une al, por ejemplo, factor de crecimiento epidérmico (EGF) que es un ligando, y participa en la proliferación y la supervivencia (por ejemplo, inhibición de la apoptosis) de diversas células (Bibliografía 6 no de patente). Se sabe que los inhibidores que se dirigen a EGFR producen efectos adversos tales como trastornos de la piel y disfunción gastrointestinal comúnmente, y se supone de forma amplia que estos efectos adversos pueden estar relacionados con la inhibición de la ruta de señalización de EGFR natural (Bibliografía 7 no de patente), y por tanto, un inhibidor que tenga una alta selectividad por BTK y sea muy útil se ha deseado como agente preventivo y/o terapéutico de las enfermedades inmunitarias.

**Lista de citas****Bibliografías de patente**

Bibliografía de patente 1: Documento WO 2011/090760  
Bibliografía de patente 2: Documento WO 2009/158571

**Bibliografías no de patente**

Bibliografía no de patente 1: Schaeffer y Schwartzberg, Curr. Op. Imm., 2000, páginas 282-288  
Bibliografía no de patente 2: Schmidt U., et al., Int Arch Allergy Immunol, 134, 2004  
Bibliografía no de patente 3: Ellmeier W., et al., FEBS Journal. , 278, 2011  
Bibliografía no de patente 4: Rommel C., et al., Nature reviews immunology, 7, 2007  
Bibliografía no de patente 5: Honigberg LA., et al., Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU., 107, 2010  
Bibliografía no de patente 6: Lacouture ME., Nature Reviews Cancer, 6, 2006  
Bibliografía no de patente 7: Keefe DM y Bateman EH. Nature Reviews Clinical Oncology. 9, 2012

5 EP 2947086, que es la técnica anterior de acuerdo con Art. 54 (3) EPC, divulga compuestos que tienen acción inhibidora de BTK y un efecto supresor de la proliferación celular útil para la prevención y/o el tratamiento de una enfermedad asociada con BTK, particularmente cáncer.  
<https://web.archive.org/web/20141227103936/http://www.medicalnewstoday.com/articulos/146136.php> divulga las causas del linfoma, los síntomas y los tratamientos.  
<http://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/what-is-cancer/body-systems-y-cancer/the-immune-system-y-cancer> divulga del cáncer o que tratamientos puede haber en el sistema inmunitario.

10 WO 2014036016 A1 divulga inhibidores de las quinasas tales como ITK, BLK, BMX, BTK, JAK3, TEC, TXK, HER2 (ERBB2), o HER4 (ERBB4).

15 El documento WO 2013108809 A1 divulga un novedoso compuesto de alquil benceno 3,5-disustituido y una sal del mismo que tiene un efecto inhibidor del receptor del factor de crecimiento de fibroblastos.

El documento WO 2008054827 A2 divulga sondas para la tirosina quinasa de Bruton (Btk).

El documento JP 2014 520863 A divulga inhibidores de la tirosina quinasa de Bruton (Btk).

20 El documento JP 2009 518434 A divulga inhibidores de las proteína quinasas.

El documento WO 2009057733 A1 divulga novedosos derivados de indol.

### 25 Sumario de la invención

#### Problema técnico

Si las actividades inhibidoras frente a BTK y EGFR se separan entre sí, es posible esperar una reducción de los efectos adversos como se ha mencionado anteriormente.

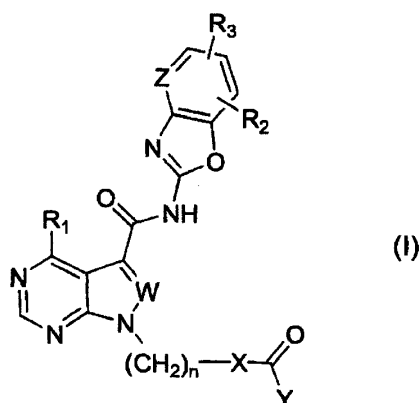
30 Es decir, desde el punto de vista de reducir los efectos adversos, se ha deseado un agente preventivo y/o terapéutico de enfermedades inmunitarias que tiene una alta actividad inhibidora frente a BTK con bajas actividades inhibidoras frente a otras quinasas tales como EGFR, que sea al mismo tiempo excelente en eficacia.

35 Por lo tanto, un objetivo de la presente invención es proporcionar un agente preventivo y/o terapéutico de las enfermedades inmunitarias que tenga un mejor efecto frente a las enfermedades inmunitarias que el de un inhibidor de BTK convencional con efectos adversos reducidos, particularmente, un agente preventivo y/o terapéutico de enfermedades alérgicas o enfermedades autoinmunitarias.

#### 40 Solución al problema

45 Como resultado de extensas investigaciones, los inventores de la presente invención han encontrado que los compuestos representados por la siguiente fórmula general (I) presentan una excelente actividad inhibidora frente a BTK y una excelente selectividad por BTK, y son útiles como un fármaco médico para tratar enfermedades autoinmunitarias tales como artritis reumatoide o lupus eritematoso sistémico o enfermedades inmunitarias tales como enfermedades alérgicas, por ejemplo, dermatitis atópica, y han llevado a cabo la presente invención.

50 La presente invención se refiere a la materia sujeto de las reivindicaciones 1 a 11. Específicamente, la presente invención proporciona un compuesto representado por la siguiente fórmula general (I), o una sal del mismo para su uso en la prevención o el tratamiento de unas enfermedades inmunitarias:



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

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

W y Z representan cada uno independientemente N o CH;

n representa un número entero de 0 a 2;

5  $R_1$  representa un grupo amino que puede tener uno o más sustituyentes;

$R_2$  y  $R_3$ , que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C1-C6 que puede tener uno o más sustituyentes, un grupo alcoxi C1-C6 que puede tener uno o más sustituyentes, un grupo cicloalquilo C3-C7 que puede tener uno o más sustituyentes, un grupo hidrocarburo aromático C6-C14 que puede tener uno o más sustituyentes, un grupo heterocíclico insaturado monocíclico p policíclico de 4 a 10 miembros que contiene 1 a 3 heteroátomos del mismo tipo o de diferentes tipos seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, cuyo grupo heterocíclico puede tener uno o más sustituyentes, o un grupo ciano; y

10  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  y  $R_7$ , que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo C1-C6 que puede tener uno o más sustituyentes.

15 La presente invención también proporciona un agente para su uso en la prevención o el tratamiento de enfermedades inmunitarias, comprendiendo dicho agente un compuesto representado por la anterior fórmula general (I) o una sal del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

20 Como se ha mencionado anteriormente, el PCI-32765 se conoce como un inhibidor de BTK, y se caracteriza por tener un grupo fenoxifenilo; sin embargo, es significativamente diferente del compuestos utilizado en la presente invención en vista de que carece de un grupo benzoxazol o un grupo oxazolopiridina, que representa una característica del compuesto utilizado en la presente invención. Además, el compuesto utilizado en la presente invención se caracteriza por tener una selectividad de BTK mayor que la de PCI-32765 (Compuesto de referencia 1), como se describe posteriormente.

25 Además, los compuestos descritos en las Bibliografías de patentes 1 y 2 carecen también del grupo benzoxazol o del grupo oxazolopiridina, que es una característica del compuesto utilizado en la presente invención, y sus estructuras son significativamente diferentes.

30 Además, se conoce el compuestos divulgado en el documento WO 2007/067781.

35 Sin embargo, los compuestos divulgados en el anterior son aquellos que inhiben las aurora quinasas, y no existe divulgación de ningún compuestos específico que tenga un grupo benzoxazol o un grupo oxazolopiridina. La bibliografía tampoco dice nada sobre la presencia o ausencia de la actividad inhibidora de BTK o la utilidad de un agente preventivo y/o terapéutico de enfermedades inmunitarias.

### Efectos ventajosos de la invención

40 De acuerdo con la presente invención, se proporciona un agente preventivo o terapéutico de enfermedades inmunitarias, particularmente, enfermedades alérgicas o enfermedades autoinmunitarias, que contiene un novedoso compuesto representado por la anterior fórmula (I) o una sal del mismo, que es útil como un inhibidor de BTK, como un ingrediente activo.

45 Ha resultado evidente que el compuesto utilizado en la presente invención o una sal del mismo tiene una excelente actividad inhibidora de BTK y presenta una excelente eficacia en un modelo de enfermedad inmunológica. Además, debido a que el compuestos utilizado en la presente invención o una sal del mismo inhibe fuertemente la selectividad de BTK sobre EGFR, se pueden reducir los efectos adversos, y se puede esperar una potenciación de la seguridad. Por tanto, el compuesto utilizado en la presente invención o una sal del mismo es útil como un agente preventivo y/o terapéutico de enfermedades inmunitarias, particularmente, como un agente preventivo y/o terapéutico de enfermedades alérgicas o enfermedades autoinmunitarias.

### Breve descripción de los dibujos

55 La Fig. 1 ilustra los efectos en modelos de artritis inducida por colágeno en ratones (efecto preventivo).  
 La Fig. 2 ilustra los efectos en modelos de artritis inducida por colágeno en ratones (efecto terapéutico).  
 La Fig. 3 ilustra los efectos en modelos de artritis inducida por colágeno en ratones (efecto terapéutico).  
 La Fig. 4 ilustra los efectos en modelos de rinitis inducida por antígenos en cobayas.  
 La Fig. 5 ilustra los efectos en modelos de lupus eritematoso sistémico en ratones.

### 60 Descripción de realización

El compuesto representado por la fórmula descrita anteriormente (I) utilizado en la presente invención es un compuesto que tiene un esqueleto de 1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina o un esqueleto de 7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina, que está sustituido con un grupo de benzoxazol o un grupo de oxazolopiridina como uno o más sustituyentes unidos mediante un enlace amida.

65 De acuerdo con la presente memoria descriptiva, el (los) "sustituyente (s)" se seleccionan entre el grupo que consiste

- en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo alquilo, un grupo haloalquilo, un grupo cicloalquilo, un grupo cicloalquil-alquilo, un grupo aralquilo, un grupo alquenilo, un grupo alquinilo, un grupo alcoxi, un grupo haloalcoxi, un grupo cicloalcoxi, un grupo cicloalquil-alcoxi, un grupo aralquiloxi, un grupo alquiltio, un grupo cicloalquil-alquiltio, un grupo amino, un grupo monoalquilamino o dialquilamino, un grupo cicloalquil-alquilamino, un grupo acilo, un grupo aciloxi, un grupo oxo, un grupo carboxilo, un grupo alcocarbonilo, un grupo aralquiloalcoxi, un grupo carbamoilo, un grupo heterocíclico saturado o insaturado, un grupo hidrocarburo aromático, y un grupo oxi heterocíclico saturado. Cuando los sustituyentes mencionados anteriormente están presentes, el número de sustituyentes es normalmente 1,2 o 3.
- 5
- 10 Ejemplos del "átomo de halógeno" de acuerdo con la presente memoria descriptiva incluyen un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo y un átomo de yodo.
- El "grupo alquilo" de acuerdo con la presente memoria descriptiva puede ser cualquiera de un grupo lineal o un grupo ramificado, y ejemplos de los mismos incluyen grupos alquilo C1-C6 tales como un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo isopropilo, un grupo n-butilo, un grupo isobutilo, un grupo *tert*-butilo, un grupo n-pentilo, un grupo isopentilo, y un grupo hexilo.
- 15
- El grupo "haloalquilo" de acuerdo con la presente memoria descriptiva es un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y de 1 a 13 átomos de halógeno (grupo haloalquilo C1-C6), y ejemplos de los mismos incluyen grupos haloalquilo C1-C6 tales como un grupo fluorometilo, un grupo difluorometilo, un grupo trifluorometilo, un grupo triclorometilo, un grupo fluoroetilo, un grupo 1,1,1-trifluoroetilo, un grupo monofluoro-n-propilo, un grupo perfluoro-n-propilo, y un grupo perfluoroisopropilo, mientras que los ejemplos preferidos incluyen grupos haloalquilo C1-C4.
- 20
- 25 Ejemplos específicos del "grupo cicloalquilo" de acuerdo con la presente memoria descriptiva incluyen grupos cicloalquilo C3-C7 tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo. El "cicloalquileno" de acuerdo con la presente memoria descriptiva representa un cicloalquilo divalente.
- Ejemplos del "grupo cicloalquilalquilo" de acuerdo con la presente memoria descriptiva incluyen grupos alquilo C1-C4 sustituidos con cicloalquilo C3-C7 tales como un grupo ciclopropilmetilo, un grupo ciclobutilmetilo, un grupo ciclopentilmetilo, un grupo ciclohexilmetilo y un grupo cicloheptilmetilo.
- 30
- Ejemplos del "grupo aralquilo" de acuerdo con la presente memoria descriptiva incluyen grupos aralquilo C7-C13 tales como un grupo bencilo, un grupo fenetilo, un grupo naftilmetilo y un grupo fluorenilmetilo.
- 35
- El "grupo alquenilo" de acuerdo con la presente memoria descriptiva significa un grupo hidrocarburo insaturado que puede ser cualquiera de un grupo lineal, un grupo ramificado o un grupo cíclico, y tiene al menos un doble enlace. Ejemplos de los mismos incluyen grupos alquenilo C2-C6 tales como un grupo vinilo, un grupo alilo, un grupo 1-propenilo, un grupo 2-metil-2-propenilo, un grupo isopropenilo, un grupo 1-, 2- o 3-butenilo, un grupo 2-, 3- o 4-pentenilo, un grupo 2-metil-2-butenilo, un grupo 3-metil-2-butenilo, un grupo 5-hexenilo, un grupo 1-ciclopentenilo, un grupo 1-ciclohexenilo y un grupo 3-metil-3-butenilo.
- 40
- El "grupo alquinilo" de acuerdo con la presente memoria descriptiva significa un grupo hidrocarburo insaturado que puede ser cualquiera de un grupo lineal, un grupo ramificado o un grupo cíclico, y tiene al menos un triple enlace. Ejemplos de los mismos incluyen grupos alquinilo C2-C6 tales como un grupo etinilo, un grupo 1- o 2-propinilo, un grupo 1-, 2- o 3-butinilo, y un grupo 1-metil-2-propinilo.
- 45
- El "grupo alcoxi" de acuerdo con la presente memoria descriptiva puede ser cualquiera de un grupo lineal o un grupo ramificado, y ejemplos de los mismos incluyen grupos alcoxi C1-C6 tales como un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo propoxi, un grupo isopropoxi, un grupo butoxi, un grupo isobutoxi, un grupo *tert*-butoxi, un grupo pentiloxi, un grupo isopentiloxi y un grupo hexiloxi.
- 50
- El "grupo haloalcoxi" de acuerdo con la presente memoria descriptiva es un grupo alcoxi lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y de 1 a 13 átomos de halógeno (grupo haloalcoxi C1-C6), y ejemplos de los mismos incluyen grupos haloalcoxi C1-C6 tales como un grupo fluorometoxi, un grupo difluorometoxi, un grupo trifluorometoxi, un grupo triclorometoxi, un grupo fluoroetoxi, un grupo 1,1,1-trifluoroetoxi, un grupo monofluoro-n-propoxi, un grupo perfluoro-n-propoxi y un grupo perfluoroisopropoxi, mientras que los ejemplos preferidos incluyen grupos haloalcoxi C1-C4.
- 55
- Ejemplos específicos del "grupo cicloalcoxi" de acuerdo con la presente memoria descriptiva incluyen grupos cicloalcoxi C3-C7 tales como un grupo ciclopropoxi, un grupo ciclobutoxi, un grupo ciclopentiloxi, un grupo ciclohexiloxi y un grupo cicloheptiloxi.
- 60
- Ejemplos del "grupo cicloalquilalcoxi" de acuerdo con la presente memoria descriptiva incluyen grupos alcoxi C1-C4 sustituidos con cicloalquilo C3-C7 tales como un grupo ciclopropilmetoxi, un grupo ciclobutilmetoxi, un grupo ciclopentilmetoxi, un grupo ciclohexilmetoxi y un grupo cicloheptilmetoxi.
- 65
- Ejemplos del "grupo aralquiloxi" de acuerdo con la presente memoria descriptiva incluyen grupos aralquiloxi C7-C13

tales como un grupo benciloxi, un grupo fenetiloxi, un grupo naftilmetiloxi y un grupo fluorenilmetiloxi.

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

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

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

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

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

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

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

Ejemplos del "grupo arilcarbonilo" de acuerdo con la presente memoria descriptiva incluyen grupos (arilcarbonilo C6-C13) tales como fenilcarbonilo, naftilcarbonilo, fluorenilcarbonilo, antrilcarbonilo, bifenilcarbonilo, tetrahidronaftilcarbonilo, cromanilcarbonilo, 2,3-dihidro-1,4-dioxanaftalenilcarbonilo, indanilcarbonilo y fenantrilcarbonilo.

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

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

Ejemplos del "grupo arilcarboniloxi" de acuerdo con la presente memoria descriptiva incluyen grupos (aril C6-C13)carboniloxi tales como fenilcarboniloxi, naftilcarboniloxi, fluorenilcarboniloxi, antrilcarboniloxi, bifenilcarboniloxi, tetrahidronaftilcarboniloxi, cromanilcarboniloxi, 2,3-dihidro-1,4-dioxanaftalenilcarboniloxi, indanilcarboniloxi y fenantrilcarboniloxi.

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

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

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

En la presente memoria descriptiva, el "grupo heterocíclico insaturado" puede incluir un grupo heterocíclico insaturado parcial o completamente insaturado monocíclico o policíclico, que tiene heteroátomos seleccionados entre el grupo

- que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, y ejemplos específicos de los mismos incluyen un grupo imidazolilo, un grupo tienilo, un grupo furilo, un grupo pirrolilo, un grupo oxazolilo, un grupo isoxazolilo, un grupo tiazolilo, un grupo isotiazolilo, un grupo tiadiazolilo, un grupo pirazolilo, un grupo triazolilo, un grupo tetrazolilo, un grupo piridilo, un grupo pirazilo, un grupo pirimidinilo, un grupo piridazinilo, un grupo indolilo, un grupo isoindolilo, un grupo indazolilo, un grupo triazolopiridilo, un grupo benzoimidazolilo, un grupo benzoxazolilo, un grupo benzotiazolilo, un grupo benzotienilo, un grupo benzofuranilo, un grupo purinilo, un grupo quinolilo, un grupo isoquinolilo, un grupo quinazolinilo, un grupo quinoxalinilo, un grupo metilendioxfenilo, un grupo etilendioxfenilo y un grupo dihidrobenzofuranilo.
- 5 El "grupo hidrocarburo aromático" de acuerdo con la presente memoria descriptiva puede incluir grupos hidrocarburo aromáticos C6-C14 tales como un grupo fenilo, un grupo tolilo, un grupo xililo, un grupo naftilo, un grupo antraceno, un grupo fenantrilo, un grupo fluorenilo y un grupo tetrahidronaftilo.
- 10 El "grupo oxi heterocíclico saturado" de acuerdo con la presente memoria descriptiva es un grupo oxi al cual está unido un heterociclo saturado, el heterociclo que tiene un heteroátomo seleccionado entre el grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre. Los ejemplos específicos del "grupo oxi heterocíclico saturado" incluyen un grupo morfolinilo, un grupo 1-pirrolidinilo, un grupo piperidino, un grupo piperazino, un grupo 4-metil 1-piperazino, un grupo tetrahidrofuranilo, un grupo tetrahidropirano, un grupo tetrahidrotiofenilo, un grupo tiazolidinilo y un grupo oxazolidinilo.
- 15 Paralelamente, la expresión "CA-CB" en la descripción sobre uno o más sustituyentes en la presente memoria descriptiva indica que el sustituyente es uno o más sustituyentes cuyo número de carbonos es de A a B. Por ejemplo, un "grupo alquilo C1-C6" indica un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, y un "grupo oxi de hidrocarburo aromático C6-C14" indica que está unido un grupo de hidrocarburo aromático que tiene de 6 a 14 átomos de carbono.
- 20 La expresión "A a B miembros" indica que el número de átomos que constituye un anillo (número de miembros del anillo) es A a B. Por ejemplo, un "grupo heterocíclico saturado de 4 a 10 miembros" significa un grupo heterocíclico saturado cuyo número de miembros del anillo es de 4 a 10.
- 25 En la fórmula general (I), X representa un heterocicloalquilo divalente que tiene de 3 a 10 átomos de carbono, que puede tener uno o más sustituyentes, que contiene al menos un átomo de nitrógeno en el anillo, y que contiene 0 a 2 heteroátomos del mismo tipo o de diferentes tipos seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de oxígeno y un átomo de azufre en el anillo (que contiene nitrógeno en el heterocicloalquilo C3-C10). Los ejemplos específicos del mismo incluyen azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, morfolino, octahidroquinolino y octahidroindolilo.
- 30 Preferentemente, X representa un heterocicloalquilo que tiene de 3 a 5 átomos de carbono, que puede tener uno o más sustituyentes y contiene un átomo de nitrógeno en el anillo (heterocicloalquilo C3-C5 que contiene nitrógeno), y X es más preferiblemente azetidino, pirrolidino, o piperidino, e incluso más preferiblemente 1,3-azetidino, 1,3-pirrolidino o 1,3-piperidino.
- 35 Con referencia a los sustituyentes en estos heterocicloalquilos, los ejemplos incluyen sustituyentes tales como los que se han descrito anteriormente; sin embargo, Es preferible que los heterocicloalquilos estén sin sustituir.
- 40 es preferible que el átomo de nitrógeno de un grupo heterocicloalquilo C3-C10 que contiene nitrógeno representado por X esté unido al grupo carbonilo de -COY en la fórmula general (I). Además, es preferible que el átomo de nitrógeno de un grupo heterocicloalquilo C3-C5 que contiene nitrógeno representado por X esté unido al grupo carbonilo de -COY en la fórmula general (I).
- 45 En la fórmula general (I), Y representa  $-C(R_4)=C(R_5)(R_6)$  o  $-C\equiv C-R_7$ .
- 50 En la fórmula general (I), W y Z representan cada uno independientemente N o CH. Preferentemente, cuando Z es N, W es N, o cuando Z es CH, W es N o CH.
- 55 En la fórmula general (I), n es preferentemente 0.
- En la fórmula general (I), con respecto al(a los) "sustituyente(s)" para el "grupo amino que puede tener uno o más sustituyentes" representado por R<sub>1</sub>, los ejemplos incluyen sustituyentes tales como los que se han descrito anteriormente; sin embargo, es preferible que el grupo amino esté sin sustituir.
- 60 El "grupo amino que puede tener uno o más sustituyentes" representado por R<sub>1</sub> es preferiblemente un grupo amino.
- En la fórmula general (I), el "átomo de halógeno" representado por R<sub>2</sub> o R<sub>3</sub> es preferentemente un átomo de flúor, un átomo de cloro o un átomo de bromo.
- 65 En la fórmula general (I), el "grupo alquilo C1-C6" para el "grupo alquilo C1-C6 que puede tener uno o más sustituyentes" representado por R<sub>2</sub> o R<sub>3</sub> es preferentemente un grupo alquilo C1-C4, y el grupo alquilo C1-C6 es más

preferentemente un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo isopropilo, un grupo n-butilo, un grupo isobutilo, o un grupo *terc*-butilo, e incluso más preferentemente un grupo metilo o un grupo etilo.

5 Con respecto al(a los) "sustituyente (s)" para el grupo "alquilo C1-C6 que puede tener uno o más sustituyentes" representado por R<sub>2</sub> o R<sub>3</sub>, es preferible que el grupo alquilo C1-C6 esté sin sustituir, o tenga uno o más sustituyentes tales como un átomo de halógeno o un grupo alcoxi C1-C4. Es más preferible que el grupo alquilo C1-C6 esté sin sustituir, o tenga uno o más sustituyentes tales como a un átomo de flúor o un grupo metoxi. Cuando el grupo alquilo tiene uno o más sustituyentes, el número de sustituyentes no está particularmente limitado; sin embargo, cuando el sustituyente es un átomo de halógeno, el número de sustituyentes es preferentemente de 1 a 3, mientras que cuando el uno o más sustituyentes es un grupo alcoxi C1-C4, el número de sustituyentes es preferentemente 1.

15 El "grupo alquilo C1-C6 que puede tener uno o más sustituyentes" representado por R<sub>2</sub> o R<sub>3</sub> es preferentemente un grupo alquilo C1-C6, un grupo haloalquilo C1-C6, o un grupo alquilo C1-C6 sustituido con alcoxi C1-C4; más preferentemente un grupo alquilo C1-C4, un grupo haloalquilo C1-C4, o un grupo alquilo C1-C4 sustituido con un grupo alcoxi C1-C4; incluso más preferentemente un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo isopropilo, un grupo n-butilo, un grupo isobutilo, un grupo *terc*-butilo, un grupo trifluorometilo, un grupo triclorometilo, un grupo metoxietilo o un grupo etoxietilo; y aún más preferentemente un grupo metilo, un grupo trifluorometilo o un grupo metoxietilo.

20 En la fórmula general (I), el "grupo alcoxi C1-C6" para el "grupo alcoxi C1-C6 que puede tener uno o más sustituyentes" representado por R<sub>2</sub> o R<sub>3</sub> es preferentemente "un grupo alcoxi C1-C4", y el "grupo alcoxi C1-C6" es más preferentemente un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo isopropoxi, o un grupo n-butoxi, e incluso más preferentemente un grupo metoxi.

25 Con respecto al(a los) "sustituyente(s)" para el grupo "alcoxi C1-C6 que puede tener uno o más sustituyentes" representado por R<sub>2</sub> o R<sub>3</sub>, los ejemplos incluyen sustituyentes tales como los que se han descrito anteriormente; sin embargo, es preferible que el grupo alcoxi C1-C6 esté sin sustituir.

30 El "grupo alcoxi C1-C6 que puede tener uno o más sustituyentes" representado por R<sub>2</sub> o R<sub>3</sub> es preferentemente un grupo alcoxi C1-C6; más preferentemente un grupo alcoxi C1-C4; incluso más preferentemente un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo isopropoxi o un grupo n-butoxi; y aún más preferentemente un grupo metoxi.

35 En la fórmula general (I), El "grupo cicloalquilo C3-C7" para el "grupo cicloalquilo C3-C7 que puede tener uno o más sustituyentes" representado por R<sub>2</sub> o R<sub>3</sub> es preferentemente un grupo cicloalquilo C3-C6, y más preferentemente un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclopentilo, o un grupo ciclohexilo.

40 Con respecto al(a los) "sustituyente(s)" para el "grupo cicloalquilo C3-C7 que puede tener uno o más sustituyentes" representado por R<sub>2</sub> o R<sub>3</sub>, los ejemplos incluyen sustituyentes tales como los que se han descrito anteriormente; sin embargo, es preferible que el grupo cicloalquilo C3-C7 esté sin sustituir.

El "grupo cicloalquilo C3-C7 que puede tener uno o más sustituyentes" representado por R<sub>2</sub> o R<sub>3</sub> es preferentemente un grupo cicloalquilo C3-C6, y más preferentemente un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclopentilo, o un grupo ciclohexilo.

45 En la fórmula general (I), el "grupo hidrocarburo aromático C6-C14" para el "grupo hidrocarburo aromático C6-C14 que puede tener uno o más sustituyentes" representado por R<sub>2</sub> o R<sub>3</sub> es preferentemente un grupo fenilo o un grupo naftilo, y más preferentemente un grupo fenilo.

50 Con respecto al(a los) "sustituyente(s)" para el "grupo hidrocarburo aromático C6-C14 que puede tener uno o más sustituyentes" representado por R<sub>2</sub> o R<sub>3</sub>, es preferible que el grupo hidrocarburo aromático C6-C14 esté sin sustituir, o tenga un átomo de halógeno. Es más preferible que el grupo hidrocarburo aromático C6-C14 esté sin sustituir, o tenga un átomo de cloro o un átomo de flúor. Cuando el grupo hidrocarburo aromático C6-C14 tiene uno o más sustituyentes, el número de sustituyentes no está particularmente limitado; sin embargo, el número de sustituyentes es preferentemente de 1 a 3.

55 El "grupo hidrocarburo aromático C6-C14 que puede tener uno o más sustituyentes" representado por R<sub>2</sub> o R<sub>3</sub> es preferentemente un grupo fenilo o un grupo naftilo, que está sin sustituir o puede tener uno o más sustituyentes con un átomo de halógeno, y es más preferentemente un grupo fenilo, un grupo clorofenilo, un grupo fluorofenilo, un grupo diclorofenilo o un grupo triclorofenilo; incluso más preferentemente un grupo fenilo o un grupo clorofenilo; y de manera particularmente preferible un grupo fenilo o un grupo 4-clorofenilo.

60 En la fórmula general (I), el "grupo heterocíclico insaturado monocíclico o policíclico de 4 a 10 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos del mismo tipo o de diferentes tipos seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre" para el grupo "heterocíclico insaturado monocíclico o policíclico de 4 a 10 miembros que contiene 1 a 3 heteroátomos del mismo tipo o de diferentes tipos seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, cuyo grupo heterocíclico puede tener uno o más sustituyentes" representado por R<sub>2</sub> o R<sub>3</sub> es preferentemente un grupo heterocíclico monocíclico



insaturado de 4 a 6 miembros que contiene un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno o un átomo de azufre; más preferentemente un grupo heterocíclico monocíclico insaturado de 4 a 6 miembros que contiene un átomo de azufre; incluso más preferiblemente un grupo tienilo; y aún más preferentemente un grupo 2-tienilo.

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

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

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

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

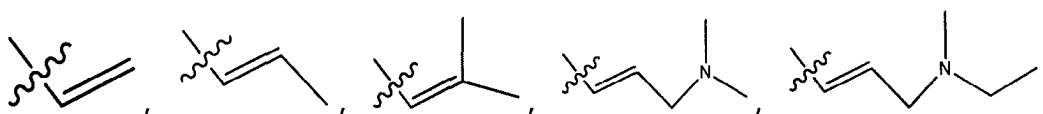
35 El "grupo alquilo C1-C6 que puede tener uno o más sustituyentes" representado por  $R_4$ ,  $R_5$  o  $R_6$  es preferentemente un grupo alquilo C1-C4 alquilo, o un grupo alquilo C1-C4 que está sustituido con un grupo amino sustituido con dos grupos alquilo C1-C4 (los grupos alquilo C1-C4 pueden formar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

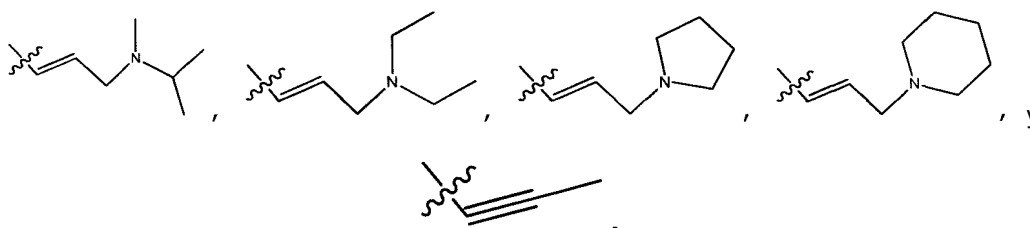
45 En la fórmula general (I), el "grupo alquilo C1-C6" para el "grupo alquilo C1-C6 que puede tener uno o más sustituyentes" representado por  $R_7$  es preferentemente un grupo alquilo C1-C4; más preferentemente un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo isopropilo o un grupo n-butilo;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

50 Con respecto al(a los) "sustituyente(s)" para el "grupo alquilo C1-C6 que puede tener uno o más sustituyentes" representado por  $R_7$ , los ejemplos incluyen sustituyentes tales como los que se han descrito anteriormente; sin embargo, es preferible que el grupo alquilo C1-C6 esté sin sustituir.

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

En la fórmula general (I),  $-C(R_4)=C(R_5)(R_6)$  o  $-C\equiv C-R_7$  representado por Y es de forma particularmente preferible uno cualquiera seleccionado entre el grupo que consiste en:





5 Con respecto al compuesto utilizado en la presente invención representado por la fórmula general (I), se prefiere un compuesto, o una sal del mismo, en la que:

X representa un heterocicloalquileo C3-C10 que contiene nitrógeno;

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

10 W y Z representan cada uno independientemente N o CH; n representa 0;

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

R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub>, que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C1-C6 que puede tener uno o más sustituyentes, un grupo alcoxi C1-C6 que puede tener uno o más sustituyentes, un grupo cicloalquilo C3-C7 que puede tener uno o más sustituyentes, un grupo hidrocarburo

15 aromático C6-C14 que puede tener uno o más sustituyentes, un grupo heterocíclico insaturado monocíclico o policíclico de 4 a 10 miembros, que contiene 1 a 3 heteroátomos del mismo tipo o de diferentes tipos seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, cuyo grupo heterocíclico puede tener uno o más sustituyentes, o un grupo ciano; y

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

En este caso, con respecto al compuesto utilizado en la presente invención representado por la fórmula general (I), se prefiere un compuesto, o una sal del mismo, en la que:

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

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

W y Z representan cada uno independientemente N o CH;

n representa 0;

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

R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub>, que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C1-C6 que puede tener uno o más sustituyentes, un grupo alcoxi C1-C6 que puede tener uno o más sustituyentes, un grupo cicloalquilo C3-C7 que puede tener uno o más sustituyentes, un grupo hidrocarburo

35 aromático C6-C14 que puede tener uno o más sustituyentes, un grupo heterocíclico insaturado monocíclico o policíclico de 4 a 10 miembros, que contiene 1 a 3 heteroátomos del mismo tipo o de diferentes tipos seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, cuyo grupo heterocíclico puede tener uno o más sustituyentes, o un grupo ciano; y

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

40 Con respecto al compuesto utilizado en la presente invención representado por la fórmula general (I), es más preferido un compuesto, o una sal del mismo, en la que:

X representa azetidínileno, pirrolidinileno o piperidinileno;

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

45 W y Z representan cada uno independientemente N o CH;

n representa 0;

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

R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub>, que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C1-C6 que puede tener uno o más sustituyentes, un grupo alcoxi C1-C6 que puede tener uno o más sustituyentes, un grupo cicloalquilo C3-C7 que puede tener uno o más sustituyentes, un grupo hidrocarburo

50 aromático C6-C14 que puede tener uno o más sustituyentes, un grupo heterocíclico insaturado monocíclico o policíclico de 4 a 10 miembros, que contiene 1 a 3 heteroátomos del mismo tipo o de diferentes tipos seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, cuyo grupo heterocíclico puede tener uno o más sustituyentes, o un grupo ciano; y

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

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

60 X representa azetidínileno, pirrolidinileno, o piperidinileno (aquí, el átomo de nitrógeno se une al grupo carbonilo

de -COY en la fórmula general (I));  
 Y representa  $-C(R_4)=C(R_5)(R_6)$  o  $-C\equiv C-R_7$ ;  
 W y Z representan cada uno independientemente N o CH;  
 n representa 0;

5  $R_1$  representa un grupo amino;  
 $R_2$  y  $R_3$ , que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C1-C6 que puede tener uno o más sustituyentes, un grupo alcoxi C1-C6 que puede tener uno o más sustituyentes, un grupo cicloalquilo C3-C7 que puede tener uno o más sustituyentes, un grupo hidrocarburo aromático C6-C14 que puede tener uno o más sustituyentes, un grupo heterocíclico insaturado, monocíclico o policíclico de 4 a 10 miembros, que contiene 1 a 3 heteroátomos del mismo tipo o de diferentes tipos seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, cuyo grupo heterocíclico puede tener uno o más sustituyentes, o un grupo ciano; y  
 10  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  y  $R_7$ , que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo C1-C6 que puede tener uno o más sustituyentes.

15 Con respecto al compuesto utilizado en la presente invención representado por la fórmula general (I), es más preferido un compuesto, o una sal del mismo, en la que:

X representa azetidileno, pirrolidinileno o piperidinileno;

20 Y representa  $-C(R_4)=C(R_5)(R_6)$  o  $-C\equiv C-R_7$ ;  
 W y Z independientemente representan N o CH;  
 n representa 0;

$R_1$  representa un grupo amino;  
 uno de  $R_2$  y  $R_3$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1-C6, y el otro representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C1-C6, un grupo haloalquilo C1-C6, un grupo alquilo C1-C6 sustituido con alcoxi C1-C4, un grupo alcoxi C1-C6, un grupo fenilo que puede tener uno o más sustituyentes con un átomo de halógeno, un grupo heterocíclico monocíclico insaturado de 4 a 6 miembros que contiene un átomo de azufre, o un grupo ciano; y

cuando Y representa  $-C(R_4)=C(R_5)(R_6)$ ,  
 30  $R_4$ ,  $R_5$  y  $R_6$ , que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C1-C6, o un grupo alquilo C1-C6 que está sustituido con un grupo amino sustituido con dos grupos alquilo C1-C6 (los grupos alquilo C1-C6 pueden formar un grupo heterocicloalquilo que tiene un anillo de 4 a 8 miembros, junto con el átomo de nitrógeno al que estos grupos alquilo están unidos);

cuando Y representa  $-C\equiv C-R_7$ ,  
 35  $R_7$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1-C6.

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

40 X representa azetidileno, pirrolidinileno, o piperidinileno (aquí, el átomo de nitrógeno se une al grupo carbonilo de -COY en la fórmula general (I));  
 Y representa  $-C(R_4)=C(R_5)(R_6)$  o  $-C\equiv C-R_7$ ;  
 W y Z independientemente representan N o CH;  
 n representa 0;

45  $R_1$  representa un grupo amino;  
 uno de  $R_2$  y  $R_3$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1-C6, y el otro representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C1-C6, un grupo haloalquilo C1-C6, un grupo alquilo C1-C6 sustituido con un grupo alcoxi C1-C4, un grupo alcoxi C1-C6, un grupo fenilo que puede tener uno o más sustituyentes con un átomo de halógeno, un grupo heterocíclico monocíclico insaturado de 4 a 6 miembros que contiene un átomo de azufre, o un grupo ciano; y

50 cuando Y representa  $-C(R_4)=C(R_5)(R_6)$ ,  
 $R_4$ ,  $R_5$  y  $R_6$ , que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C1-C6, o un grupo alquilo C1-C6 que está sustituido con un grupo amino sustituido con dos grupos alquilo C1-C6 (los grupos alquilo C1-C6 pueden formar un grupo heterocicloalquilo que tiene un anillo de 4 a 8 miembros, junto con el átomo de nitrógeno al que estos grupos alquilo están unidos);

cuando Y representa  $-C\equiv C-R_7$ ,  
 55  $R_7$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1-C6.

Con respecto al compuesto utilizado en la presente invención representado por la fórmula general (I), es más preferido un compuesto, o una sal del mismo, en la que:

60 X representa 1,3-azetidileno, 1,3-pirrolidinileno o 1,3-piperidinileno;  
 Y representa  $-C(R_4)=C(R_5)(R_6)$  o  $-C\equiv C-R_7$ ;  
 cuando Z representa N, W representa N, y cuando Z representa CH, W representa N o CH;  
 n representa 0;

65  $R_1$  representa un grupo amino;  
 uno de  $R_2$  y  $R_3$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1-C4, y el otro representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C1-C4, un grupo haloalquilo C1-C4, un grupo alquilo C1-C4

sustituido con alcoxi C1-C4, un grupo alcoxi C1-C4, un grupo fenilo que puede tener uno o más sustituyentes con un átomo de halógeno, un grupo heterocíclico monocíclico insaturado de 4 a 6 miembros que contiene un átomo de azufre, o un grupo ciano; y

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

5  $R_4$ ,  $R_5$  y  $R_6$ , que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C1-C6, o un grupo alquilo C1-C6 que está sustituido con un grupo amino sustituido con dos grupos alquilo C1-C6 (los grupos alquilo C1-C6 pueden formar un grupo heterocicloalquilo que tiene un anillo de 4 a 8 miembros, junto con el átomo de nitrógeno al que estos grupos alquilo están unidos);

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

10  $R_7$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1-C4.

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

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

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

cuando Z representa N, W representa N, y cuando Z representa CH, W representa N o CH; n representa 0;

$R_1$  representa un grupo amino;

20 uno de  $R_2$  y  $R_3$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1-C4, y el otro representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C1-C4, un grupo haloalquilo C1-C4, un grupo alquilo C1-C4 sustituido con alcoxi C1-C4, un grupo alcoxi C1-C4, un grupo fenilo que puede tener uno o más sustituyentes con un átomo de halógeno, un grupo heterocíclico monocíclico insaturado de 4 a 6 miembros que contiene un átomo de azufre, o un grupo ciano; y

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

$R_4$ ,  $R_5$  y  $R_6$ , que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C1-C6, o un grupo alquilo C1-C6 que está sustituido con un grupo amino sustituido con dos grupos alquilo C1-C6 (los grupos alquilo C1-C6 pueden formar un grupo heterocicloalquilo que tiene un anillo de 4 a 8 miembros, junto con el átomo de nitrógeno al que estos grupos alquilo están unidos);

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

$R_7$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1-C4.

Con respecto al compuesto utilizado en la presente invención representado por la fórmula general (I), es más preferido un compuesto, o una sal del mismo, en la que:

35 X representa 1,3-azetidínileno, 1,3-pirrolidinileno o 1,3-piperidinileno;

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

cuando Z representa N, W representa N, y cuando Z representa CH, W representa N o CH;

n representa 0;

40  $R_1$  representa un grupo amino;

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

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

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

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

$R_7$  representa un grupo metilo.

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

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

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

cuando Z representa N, W representa N, y cuando Z representa CH, W representa N o CH;

n representa 0;

$R_1$  representa un grupo amino;

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

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

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

cuando Y representa  $-C\equiv C-R_7$ ,  
 $R_7$  representa un grupo metilo.

5 Con respecto al compuesto utilizado en la presente invención representado por la fórmula general (I), es más preferido un compuesto, o una sal del mismo, en la que:

(1)

10 cuando Z representa N, y W representa N,  
 X representa 1,3-piperidinileno, y  
 Y representa un grupo vinilo;

(2)

15 cuando Z representa CH, y W representa N,  
 X representa 1,3-pirrolidinileno o 1,3-piperidinileno,  
 Y representa  $-C(R_4)=C(R_5)(R_6)$  o  $-C\equiv C-(R_7)$ , y  
 cuando Y representa  $-C(R_4)=C(R_5)(R_6)$ ,  
 20  $R_4$ ,  $R_5$  y  $R_6$ , que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno un átomo de hidrógeno, un grupo metilo,  
 un grupo dimetilaminometilo, un grupo metiletilaminometilo, un grupo dietilaminometilo, un grupo  
 metilisopropilaminometilo, un grupo 1-piperidinilmetilo o un grupo 1-pirrolidinilmetilo, cuando Y representa  $-$   
 $C\equiv C-(R_7)$ ,  
 $R_7$  representa un grupo metilo; y

25 (3)

cuando Z representa CH, y W representa CH,  
 X representa 1,3-azetidileno o 1,3-pirrolidinileno,  
 Y representa  $-C(R_4)=C(R_5)(R_6)$ , y  
 30  $R_4$ ,  $R_5$  y  $R_6$ , que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno un átomo de hidrógeno, un grupo  
 dimetilaminometilo, un grupo metiletilaminometilo, un grupo dietilaminometilo, un grupo  
 metilisopropilaminometilo, un grupo 1-piperidinilmetilo o un grupo 1-pirrolidinilmetilo;  
 n representa 0;  
 $R_1$  representa un grupo amino;  
 35 uno de  $R_2$  y  $R_3$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, y el otro representa un átomo de hidrógeno,  
 un átomo de halógeno, un grupo trifluorometilo, un grupo metoxietilo, un grupo fenilo, un grupo 2-tienilo, o un  
 grupo ciano.

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

(1)

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

(2)

50 cuando Z representa CH, y W representa N,  
 X representa 1,3-pirrolidinileno o 1,3-piperidinileno (en este caso, el átomo de nitrógeno está unido al grupo  
 carbonilo de  $-COY$  en la fórmula general (I)),  
 Y representa  $-C(R_4)=C(R_5)(R_6)$  o  $-C\equiv C-(R_7)$ , y  
 55 cuando Y representa  $-C(R_4)=C(R_5)(R_6)$ ,  
 $R_4$ ,  $R_5$  y  $R_6$ , que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno un átomo de hidrógeno, un grupo metilo,  
 un grupo dimetilaminometilo, un grupo metiletilaminometilo, un grupo dietilaminometilo, un grupo  
 metilisopropilaminometilo, un grupo 1-piperidinilmetilo o un grupo 1-pirrolidinilmetilo, cuando Y representa  $-$   
 $C\equiv C-(R_7)$ ,  
 60  $R_7$  representa un grupo metilo; y

(3)

65 cuando Z representa CH, y W representa CH,  
 X representa 1,3-azetidileno o 1,3-pirrolidinileno (en este caso, el átomo de nitrógeno está unido al grupo  
 carbonilo de  $-COY$  en la fórmula general (I)),

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

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

5 n representa 0;

$R_1$  representa un grupo amino;

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

10

Con respecto al compuesto utilizado en la presente invención representado por la fórmula general (I), es más preferido un compuesto, o una sal del mismo, en la que:

X representa 1,3-piperidinileno;

15 Y representa un grupo vinilo;

Z representa CH;

W representa N;

n representa 0;

$R_1$  representa un grupo amino;

20 uno cualquiera de  $R_2$  y  $R_3$  representa un átomo de hidrógeno, y el otro representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, o un grupo ciano.

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

25

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

Y representa un grupo vinilo;

Z representa CH;

30 W representa N;

n representa 0;

$R_1$  representa un grupo amino;

uno de  $R_2$  y  $R_3$  representa un átomo de hidrógeno, y el otro representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, o un grupo ciano.

35

Con respecto al compuesto utilizado en la presente invención representado por la fórmula general (I), particularmente preferido es un compuesto, o una sal del mismo, en la que:

X representa 1,3-piperidinileno;

40 Y representa un grupo vinilo;

Z representa CH;

W representa N;

n representa 0;

$R_1$  representa un grupo amino;

45 uno de  $R_2$  y  $R_3$  representa un átomo de hidrógeno, y el otro representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno.

En este caso, con respecto al compuesto utilizado en la presente invención representado por la fórmula general (I), particularmente preferido es un compuesto, o una sal del mismo, en la que:

50

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

Y representa un grupo vinilo;

Z representa CH;

55 W representa N;

n representa 0;

$R_1$  representa un grupo amino;

uno de  $R_2$  y  $R_3$  representa un átomo de hidrógeno, y el otro representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno.

60

Los ejemplos específicos del compuesto utilizado en la presente invención incluyen aquellos compuestos producidos en los Ejemplos descritos a continuación; sin embargo, el compuesto no pretende limitarse a los mismos.

Los ejemplos adecuados del compuesto utilizado en la presente invención incluyen los siguientes compuestos:

65 (1) (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-N-(5-clorobenzo[d]oxazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida (compuesto de ejemplo 1)

- (2) (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-N-(5-bromobenzo[d]oxazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida (compuesto de ejemplo 2)
- (3) (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-N-(5-(tiofen-2-il) benzo[d]oxazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida (compuesto de ejemplo 3)
- 5 (4) (R)-4-amino-N-(5-clorobenzo[d]oxazol-2-il)-1-(1-metacriloil piperidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida (compuesto de ejemplo 4)
- (5) (R,E)-4-amino-N-(5-clorobenzo[d]oxazol-2-il)-1-(1-(but-2-eno il)piperidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida (compuesto de ejemplo 5)
- 10 (6) (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-N-(5-cianobenzo[d]oxazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida (compuesto de ejemplo 6)
- (7) (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-N-(5-metoxibenzo[d] oxazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida (compuesto de ejemplo 7)
- (8) (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-N-(5-(2-metoxietil)benzo[d]oxazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida (compuesto de ejemplo 8)
- 15 (9) (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-N-(oxazolo[4,5-b]piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida (compuesto de ejemplo 9)
- (10) (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-N-(4-metilbenzo[d]oxazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida (compuesto de ejemplo 10)
- 20 (11) (R)-4-amino-N-(5-fluorobenzo[d]oxazol-2-il)-1-(1-metacriloil piperidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida (compuesto de ejemplo 11)
- (12) (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-N-(5-fluorobenzo[d]oxazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida (compuesto de ejemplo 12)
- (13) (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-N-(benzo[d]oxazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida (compuesto de ejemplo 13)
- 25 (14) (R,E)-4-amino-N-(benzo[d]oxazol-2-il)-1-(1-(but-2-enoil) piperidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida (compuesto de ejemplo 14)
- (15) (R,E)-4-amino-N-(5-clorobenzo[d]oxazol-2-il)-1-(1-(4-(dimetilamino)but-2-enoil)piperidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida (compuesto de ejemplo 15)
- 30 (16) (R,E)-4-amino-N-(5-clorobenzo[d]oxazol-2-il)-1-(1-(4-(etil(metil)amino)but-2-enoil)piperidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida (compuesto de ejemplo 16)
- (17) (R,E)-4-amino-N-(5-clorobenzo[d]oxazol-2-il)-1-(1-(4-(dietilamino)but-2-enoil)piperidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida (compuesto de ejemplo 17)
- (18) (R,E)-4-amino-N-(5-clorobenzo[d]oxazol-2-il)-1-(1-(4-(isopropil(metil)amino)but-2-enoil)piperidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida (compuesto de ejemplo 18)
- 35 (19) (R,E)-4-amino-N-(5-clorobenzo[d]oxazol-2-il)-1-(1-(4-(pirrol idin-1-il)but-2-enoil)piperidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida (compuesto de ejemplo 19)
- (20) (R,E)-4-amino-N-(5-clorobenzo[d]oxazol-2-il)-1-(1-(4-(piperidin-1-il)but-2-enoil)piperidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida (compuesto de ejemplo 20)
- 40 (21) (R,E)-4-amino-N-(5-(tiofen-2-il)benzo[d]oxazol-2-il)-1-(1-(4-(dimetilamino)but-2-enoil)piperidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida (compuesto de ejemplo 21)
- (22) (R)-4-amino-N-(benzo[d]oxazol-2-il)-1-(1-(but-2-inoil)piperid in-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida (compuesto de ejemplo 22)
- 45 (23) (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-N-(5,6-dimetilbenzo [dioxazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida (compuesto de ejemplo 23)
- (24) (R)-1-(1-acriloilpirrolidin-3-il)-4-amino-N-(5-clorobenzo[d] oxazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida (compuesto de ejemplo 24)
- (25) (R,E)-4-amino-N-(5-clorobenzo[d]oxazol-2-il)-1-(1-(but-2-enoil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida (compuesto de ejemplo 25)
- 50 (26) (R,E)-4-amino-N-(5-clorobenzo[d]oxazol-2-il)-1-(1-(3-metilbut-2-enoil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida (compuesto de ejemplo 26)
- (27) (R)-1-(1-acriloilpirrolidin-3-il)-4-amino-N-(benzo[d]oxazol-2 -il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida (compuesto de ejemplo 27)
- 55 (28) (R)-1-(1-acriloilpirrolidin-3-il)-4-amino-N-(5-(tiofen-2-il)benzo[d]oxazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida (compuesto de ejemplo 28)
- (29) (R)-1-(1-acriloilpirrolidin-3-il)-4-amino-N-(5-metilbenzo[d] oxazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida (compuesto de ejemplo 29)
- (30) (R)-1-(1-acriloilpirrolidin-3-il)-4-amino-N-(5-fluorobenzo[d] oxazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida (compuesto de ejemplo 30)
- 60 (31) (R)-1-(1-acriloilpirrolidin-3-il)-4-amino-N-(5-(4-clorofenil)benzo[d]oxazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida (compuesto de ejemplo 31)
- (32) (R,E)-4-amino-N-(5-clorobenzo[d]oxazol-2-il)-1-(1-(4-(dimetilamino)but-2-enoil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida (compuesto de ejemplo 32)
- (33) (R,E)-4-amino-N-(5-clorobenzo[d]oxazol-2-il)-1-(1-(4-(etil(metil)amino)but-2-enoil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida (compuesto de ejemplo 33)
- 65 (34) (R,E)-4-amino-N-(5-clorobenzo[d]oxazol-2-il)-1-(1-(4-(dietilamino)but-2-enoil)piperidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida (compuesto de ejemplo 34)

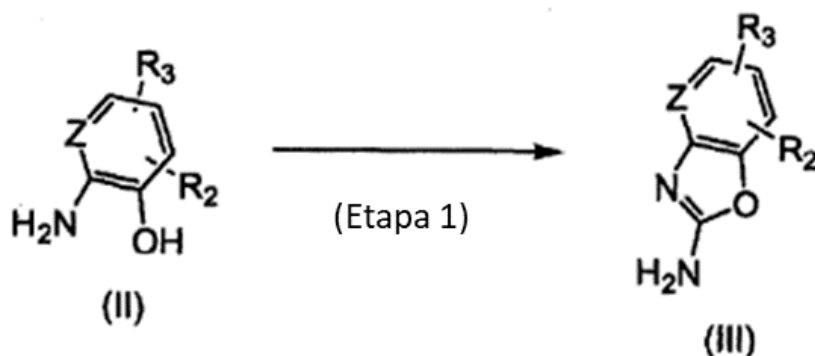
- (35) (R,E)-4-amino-N-(5-clorobenzo[d]oxazol-2-il)-1-(1-(4-(isopropil(metil)amino)but-2-enoil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida (compuesto de ejemplo 35)
- (36) (R,E)-4-amino-N-(5-clorobenzo[d]oxazol-2-il)-1-(1-(4-(pirrolidin-1-il)but-2-enoil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida (compuesto de ejemplo 36)
- 5 (37) (R,E)-4-amino-N-(5-clorobenzo[d]oxazol-2-il)-1-(1-(4-(piperidin-1-il)but-2-enoil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida (compuesto de ejemplo 37)
- (38) (R)-1-(1-acriloilpirrolidin-3-il)-4-amino-N-(5-metoxibenzo[d]oxazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida (compuesto de ejemplo 38)
- (39) (R)-1-(1-acriloilpirrolidin-3-il)-4-amino-N-(5-cianobenzo[d]oxazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida (compuesto de ejemplo 39)
- 10 (40) (R)-1-(1-acriloilpirrolidin-3-il)-4-amino-N-(5-(2-metoxietil)benzo[d]oxazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida (compuesto de ejemplo 40)
- (41) (R)-1-(1-acriloilpirrolidin-3-il)-4-amino-N-(5-fenilbenzo[d]oxazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida (compuesto de ejemplo 41)
- 15 (42) (R,E)-4-amino-N-(5-fenilbenzo[d]oxazol-2-il)-1-(1-(4-(dimetilamino)but-2-enoil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida (compuesto de ejemplo 42)
- (43) (R)-1-(1-acriloilpirrolidin-3-il)-4-amino-N-(5-(trifluorometil)benzo[d]oxazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida (compuesto de ejemplo 43)
- (44) (R,E)-4-amino-N-(5-(trifluorometil)benzo[d]oxazol-2-il)-1-(1-(4-(dimetilamino)but-2-enoil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida (compuesto de ejemplo 44)
- 20 (45) 1-(1-acriloilazetidín-3-il)-4-amino-N-(5-clorobenzo[d]oxazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida (compuesto de ejemplo 45)
- (46) 7-(1-acriloilazetidín-3-il)-4-amino-N-(5-clorobenzo[d]oxazol-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carboxamida (compuesto de ejemplo 46)
- 25 (47) (E)-4-amino-N-(5-clorobenzo[d]oxazol-2-il)-7-(1-(4-(dimetilamino)but-2-enoil)azetidín-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carboxamida (compuesto de ejemplo 47)
- (48) (R)-7-(1-acriloilpirrolidin-3-il)-4-amino-N-(5-clorobenzo[d]oxazol-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carboxamida (compuesto de ejemplo 48)
- (49) (R,E)-4-amino-N-(5-clorobenzo[d]oxazol-2-il)-7-(1-(4-(dimetilamino)but-2-enoil)pirrolidin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carboxamida (compuesto de ejemplo 49)
- 30 (50) (R,E)-4-amino-N-(5-clorobenzo[d]oxazol-2-il)-7-(1-(4-(etil(metil)amino)but-2-enoil)pirrolidin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carboxamida (compuesto de ejemplo 50)
- (51) (R,E)-4-amino-N-(5-clorobenzo[d]oxazol-2-il)-7-(1-(4-(dietilamino)but-2-enoil)pirrolidin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carboxamida (compuesto de ejemplo 51)
- 35 (52) (R,E)-4-amino-N-(5-clorobenzo[d]oxazol-2-il)-7-(1-(4-(isopropil(metil)amino)but-2-enoil)pirrolidin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carboxamida (compuesto de ejemplo 52)
- (53) (R,E)-4-amino-N-(5-clorobenzo[d]oxazol-2-il)-7-(1-(4-(pirrolidin-1-il)but-2-enoil)pirrolidin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carboxamida (compuesto de ejemplo 53)
- (54) (R,E)-4-amino-N-(5-clorobenzo[d]oxazol-2-il)-7-(1-(4-(piperidin-1-il)but-2-enoil)pirrolidin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carboxamida (compuesto de ejemplo 54)
- 40 (55) (R)-7-(1-acriloilpirrolidin-3-il)-4-amino-N-(5-fenilbenzo[d]oxazol-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carboxamida (compuesto de ejemplo 55)
- (56) (R,E)-4-amino-N-(5-fenilbenzo[d]oxazol-2-il)-7-(1-(4-(dimetilamino)but-2-enoil)pirrolidin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carboxamida (compuesto de ejemplo 56)
- 45 (57) (R,E)-4-amino-N-(5-fenilbenzo[d]oxazol-2-il)-7-(1-(4-(etil(metil)amino)but-2-enoil)pirrolidin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carboxamida (compuesto de ejemplo 57)
- (58) (R,E)-4-amino-N-(5-fenilbenzo[d]oxazol-2-il)-7-(1-(4-(dietilamino)but-2-enoil)pirrolidin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carboxamida (compuesto de ejemplo 58)
- (59) (R,E)-4-amino-N-(5-fenilbenzo[d]oxazol-2-il)-7-(1-(4-(isopropil(metil)amino)but-2-enoil)pirrolidin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carboxamida (compuesto de ejemplo 59)
- 50 (60) (R,E)-4-amino-N-(5-fenilbenzo[d]oxazol-2-il)-7-(1-(4-(pirrolidin-1-il)but-2-enoil)pirrolidin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carboxamida (compuesto de ejemplo 60)
- (61) (R,E)-4-amino-N-(5-fenilbenzo[d]oxazol-2-il)-7-(1-(4-(piperidin-1-il)but-2-enoil)pirrolidin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carboxamida (compuesto de ejemplo 61)
- 55

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

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

Método de producción 1





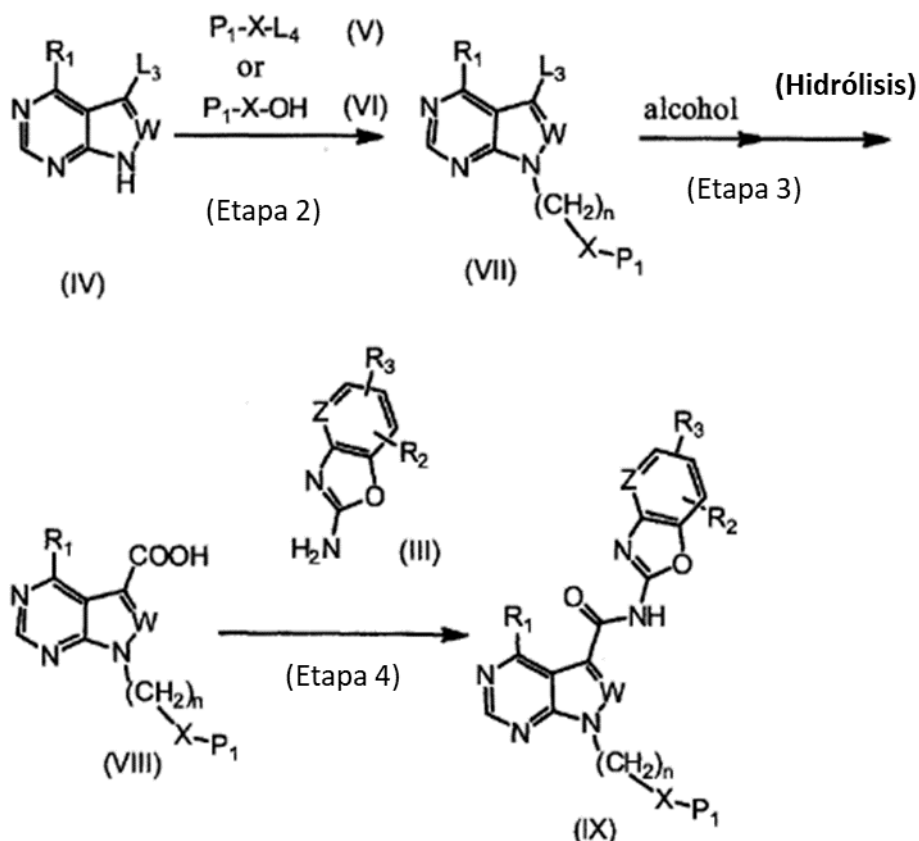
donde Z, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> respectivamente tienen los mismos significados que se han definido anteriormente.

- 5 (Etapa 1) Esta etapa es un proceso para sintetizar un compuesto de benzoxazol representado por la fórmula general (III) de un aminofenol representado por la fórmula general (II). El compuesto representado por la fórmula general (II) puede ser un producto comercialmente disponible o puede producirse de acuerdo con un método conocido.

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

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

## Método de producción 2



- 5 donde L<sub>3</sub> y L<sub>4</sub> representan cada uno un grupo saliente; P<sub>1</sub> representa un grupo protector del grupo amino contenido en X; y W, X, Y, Z, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y n respectivamente tienen igual significado como se ha definido anteriormente.

(Etapa 2) Esta etapa es un proceso para producir un compuesto representado por la fórmula general (VII), usando un compuesto representado por la fórmula general (IV) y un compuesto representado por la fórmula general (V) o la fórmula general (VI). El compuesto representado por la fórmula general (IV) puede ser un producto comercialmente disponible, o puede producirse de acuerdo con un método conocido.

15 Cuando el compuesto representado por la fórmula general (V) se usa como reactivo de alquilación, el compuesto representado por la fórmula general (VII) puede producirse en presencia de una base. En la fórmula general (V), L<sub>4</sub> representa un grupo saliente, por ejemplo, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo, un éster de ácido metanosulfónico, o un éster de ácido p-toluenosulfónico, y puede usarse un producto comercialmente disponible, o el compuesto puede producirse de acuerdo con un método conocido. El compuesto representado por la fórmula general (V) puede utilizarse en una cantidad de 1 a 10 moles, y preferentemente de 1 a 5 moles, con respecto a 1 mol del compuesto representado por la fórmula general (IV).

20 Los ejemplos de la base incluyen bases inorgánicas tales como hidrogenocarbonato de sodio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, hidróxido de cesio, hidruro de sodio e hidruro de potasio; y aminas orgánicas tales como trimetilamina, trietilamina, tripropilamina, diisopropilamina, N-metilmorfolina, piridina, 4-(N,N-dimetilamino)piridina, lutidina y colidina. Con respecto a la cantidad de uso de la base, la base puede usarse en una cantidad de 1 a 100 moles, y preferentemente de 2 a 10 moles, con respecto a 1 mol del compuesto representado por la fórmula general (IV).

30 Para el disolvente, por ejemplo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, se prefieren dimetilsulfóxido, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, N-metilpirrolidin-2-ona, y acetonitrilo pueden usarse individualmente o como mezclas. El tiempo de reacción puede ser de 0,1 a 100 horas, y preferentemente de 0,5 a 24 horas. La temperatura de reacción puede ser de 0 °C a una temperatura a la que el disolvente ebulle, y preferentemente de 0 °C a 100 °C.

Cuando el compuesto de fórmula general (VI) se usa como un reactivo de alquilación, el compuesto representado por la fórmula general (VII) puede producirse usando la reacción de Mitsunobu. Normalmente, el presente proceso puede

realizarse de acuerdo con un método conocido (por ejemplo, Chemical Reviews, Vol. 109, págs. 2551, 2009), y por ejemplo, el proceso puede realizarse en presencia de un reactivo de Mitsunobu y un reactivo de fosfina, en un disolvente que no afecta adversamente a la reacción. el presente proceso se lleva a cabo usualmente utilizando el compuesto representado por la fórmula general (VI) en una cantidad de 1 a 10 moles, y preferentemente de 1 a 5 moles, con respecto a 1 mol del compuesto representado por la fórmula general (IV).

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

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

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

La temperatura de reacción puede ser usualmente de -78 °C a 200 °C, y preferentemente de 0 °C a 50 °C. el tiempo de reacción puede ser usualmente de 5 minutos a 3 días, y preferentemente de 10 minutos a 10 horas.

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

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

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

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

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

Además, puede añadirse una base a la reacción, según sea necesario. Los ejemplos de la base incluyen bases orgánicas tales como trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, lutidina, colidina, 4-dimetilaminopiridina, N-metilmorfolina, *terc*-butirato de potasio, *terc*-butirato de sodio, metóxido sódico, etóxido de sodio, hexametildisilazida de litio, hexametildisilazida de sodio, hexametildisilazida de potasio, y butil-litio; y bases inorgánicas tales como hidrogenocarbonato de sodio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, hidróxido de sodio, e hidruro de sodio. La cantidad de uso de la base puede ser usualmente de 0,1 a 50 moles, y preferentemente de 1 a 20 moles, con respecto a 1 mol del compuesto representado por la fórmula general (VII).

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

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

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

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

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

(Etapa 4) Esta etapa es un proceso para producir un compuesto representado por la fórmula general (IX) llevando a cabo una reacción de amidación usando compuestos representados por la fórmula general (VIII) y la fórmula general (III).

El proceso puede realizarse usando el compuesto general (III) en una cantidad de entre 0,5 a 10 moles, y preferentemente de 1 a 3 moles, con respecto a 1 mole del compuesto representado por la fórmula general (VIII), en presencia de un agente de condensación adecuado o un agente de activación como un reactivo de amidación.

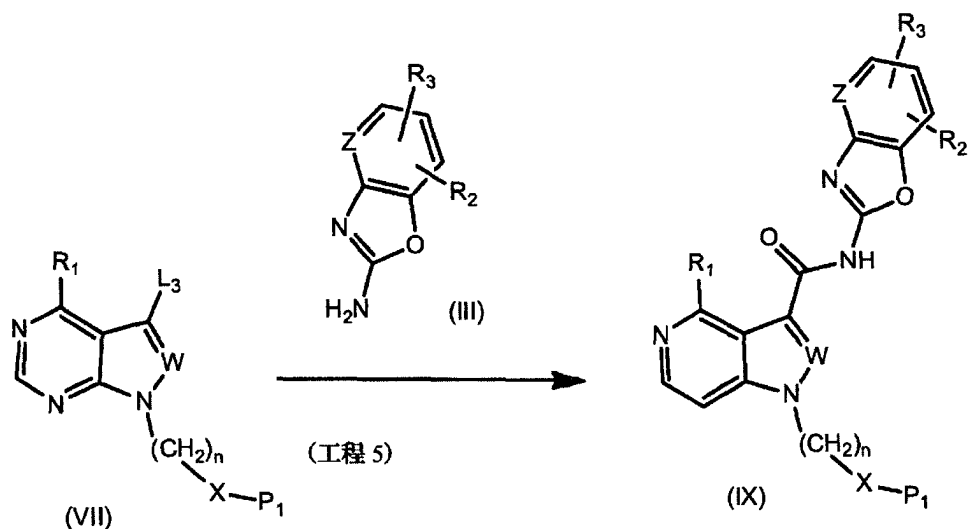
El disolvente de reacción no está particularmente limitado, siempre que el disolvente de reacción no interrumpa la reacción y, por ejemplo, son adecuados, isopropanol, alcohol *terc*-butílico, tolueno, benceno, cloruro de metileno, cloroformo, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, dimetilformamida, dimetilacetamida,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

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

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

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

## Método de producción 3



(Etapa 5)

5 donde  $L_3$  representa un grupo saliente; y W, X, Y, Z,  $P_1$ ,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  y n respectivamente tienen los mismos significados como se ha definido anteriormente.

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

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

20 En el presente proceso, la presión de monóxido de carbono puede ser de 1 a 10 atmósferas, y preferentemente de 1 a 5 atmósferas.

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

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

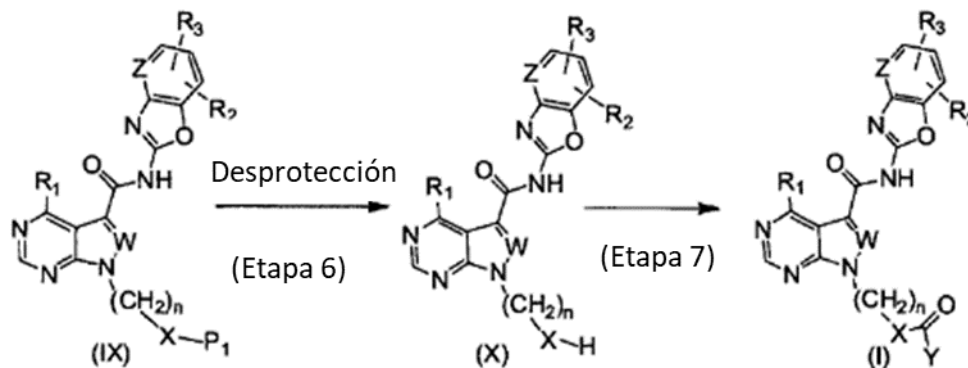
40 El disolvente de reacción no está particularmente limitado siempre que el disolvente de reacción no interrumpa la reacción, y los ejemplos de los mismos incluyen hidrocarburos (por ejemplo, benceno, tolueno y xileno), nitrilos (por ejemplo, acetonitrilo), éteres (por ejemplo, dimetoxietano, tetrahidrofurano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

45 El compuesto representado por la fórmula general (IX) que puede obtenerse como tal se aísla y se purifica mediante medios de separación y purificación conocidos, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida,

crystalización, extracción con disolvente, reprecipitación, y cromatografía, o se puede usar en la producción del compuesto (I) usado en la presente invención sin aislarse y purificarse.

#### Método de producción 4

5



donde P<sub>1</sub>, W, X, Y, Z, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y n respectivamente tienen igual significado como se ha definido anteriormente.

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

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

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

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

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

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

Los ejemplos del agente de condensación incluyen azida de ácido difenilfosfórico, *N,N'*-diclohexilcarbodiimida, sal

de benzotriazol-1-iloxitridimetilaminofosfonio, cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio, 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida, una combinación de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida y 1-hidroxibenzotriazol, cloruro de 2-cloro-1,3-dimetilimidazolinio y hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazo-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilhexauronio.

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

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

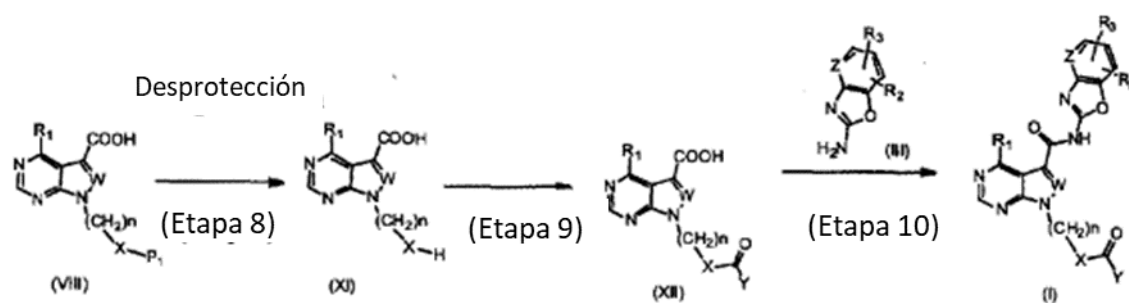
20 El disolvente de reacción no está particularmente limitado, siempre que el disolvente de reacción no interrumpa la reacción y, por ejemplo, agua, tolueno, benceno, cloruro de metileno, cloroformo, tetrahidrofurano, acetonitrilo, 1,4-dioxano, dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metilpirrolidinona,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

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

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

Método de producción 5

40



donde  $\text{P}_1$ , W, X, Y, Z,  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$ ,  $\text{R}_3$  y n respectivamente tienen igual significado como se ha definido anteriormente.

45 (Etapa 8 y Etapa 9)

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

50

(Etapa 10)

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

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

5 Con respecto a los métodos de producción 1 a 5, para un grupo amino, un grupo imino, un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo, un grupo carbonilo, un grupo amida, y un grupo funcional que tiene un protón activo, tales como indol, se puede usar un reactivo protegido en etapas adecuadas en los diversos métodos de producción, o se puede introducir un grupo protector en el grupo pertinente funcional de acuerdo con un método convencional, y a continuación puede eliminarse el grupo protector.

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

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

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

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

55 El "grupo protector para un grupo amino o un grupo funcional que tiene un protón activo, tal como indol" no está particularmente limitado siempre que el grupo tenga su función, y los ejemplos del mismo incluyen, los grupos alquilo inferiores tales como un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, y un grupo *terc*-butilo; por ejemplo, grupos alquilsililo inferiores tales como un grupo trimetilsililo y un grupo *terc*-butildimetilsililo; por ejemplo, grupos alcoximetilo inferiores tales como un grupo metoximetilo y un grupo 2-metoxietoximetilo; por ejemplo, un grupo tetrahidropiranilo; por ejemplo, un grupo trimetilsililetoximetilo; por ejemplo, grupos aralquilo tales como un grupo bencilo, un grupo p-metoxibencilo, un grupo 2,3-dimetoxibencilo, un grupo o-nitrobencilo, un grupo p-nitrobencilo, y un grupo tritilo; y, por ejemplo, grupos acilo tales como un grupo formilo, un grupo acetilo, y un grupo trifluoroacetilo. En particular, se prefieren un grupo metilo, un grupo metoximetilo, un grupo tetrahidropiranilo, un grupo trimetilsililetoximetilo, un grupo *terc*-butildimetilsililo, y un grupo acetilo.

65 El método para retirar un grupo protector puede variar dependiendo del tipo del grupo protector pertinente y la estabilidad del compuesto objetivo. Sin embargo, por ejemplo, la eliminación de un grupo protector se realiza de acuerdo con los métodos descritos en la bibliografía (véase Protective Groups in Organic Synthesis, 3ª Ed., escrito por T.W. Greene, John Wiley & Sons, 1999) o métodos equivalentes al mismo, por ejemplo, mediante un método de llevar



a cabo la solvolisis con un ácido o una base, es decir, por ejemplo, llevando 0,01 mol a un exceso grande de un ácido, preferiblemente ácido trifluoroacético, ácido fórmico o ácido clorhídrico; o una cantidad igual de moles hasta un exceso grande de una base, de forma preferible hidróxido potásico o hidróxido de calcio, en efecto; o mediante reducción química con, por ejemplo, un complejo de hidruro metálico, o mediante reducción catalítica con, por ejemplo, un catalizador de paladio-carbono o un catalizador de níquel Raney.

El compuesto usado en la presente invención puede aislarse y purificarse fácilmente por medio de separación convencional. Los ejemplos de tales medios incluyen extracción con disolvente, recristalización, cromatografía líquida de alta resolución de fase inversa para fraccionamiento, cromatografía en columna, y cromatografía de capa fina para fraccionamiento.

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

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

Un profármaco del compuesto utilizado en la presente invención o una sal del mismo se refiere a un compuesto que se convierte en el compuesto utilizado en la presente invención o una sal del mismo como un resultado de la reacción producida por una enzima o ácido gástrico en el cuerpo vivo en condiciones fisiológicas, es decir, un compuesto que produce enzimáticamente, por ejemplo, oxidación, reducción o hidrólisis y se convierte en el compuesto utilizado en la presente invención o una sal del mismo, o un compuesto que produce, por ejemplo, hidrólisis por medio de ácido gástrico y se convierte en el compuesto utilizado en la presente invención o una sal del mismo. Además, el profármaco del compuesto utilizado en la presente invención o una sal del mismo puede ser también un compuesto que se convierte en el compuesto utilizado en la presente invención o una sal del mismo en las condiciones fisiológicas descritas en Hirokawa Shoten Annual of 1990 "Iyakuhi no Kaihatsu (Development of Pharmaceutical Products)", Vol. 7, Molecule Design, pág. 163-198.

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

Los ejemplos de la sal de adición de base incluyen, por ejemplo, sales de metales alcalinos, tales como sal de sodio y sal de potasio; por ejemplo, sales de metales alcalinotérreos, tales como sal de calcio y sal de magnesio; por ejemplo, sal de amonio; y, por ejemplo, sales de aminas orgánicas, tales como sal de trimetilamina, sal de trietilamina, sal de dicitclohexilamina, sal de etanolamina, sal de dietanolamina, sal de trietanolamina, sal de procaína y sal de N,N'-dibenciletilenodiamina.

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

El compuesto usado en la presente invención o una sal del mismo tiene una excelente actividad inhibidora de BTK, y es útil como un agente preventivo y/o terapéutico de diversas enfermedades inmunitarias, por ejemplo, como un agente preventivo y/o terapéutico de enfermedades alérgicas, enfermedades autoinmunitarias, o enfermedades inflamatorias, particularmente como un agente preventivo y/o terapéutico de enfermedades alérgicas o enfermedades autoinmunitarias. Además, el compuesto o una sal del mismo tiene una excelente selectividad hacia BTK, y tiene la ventaja de tener efectos adversos reducidos que son producidos también por la inhibición de otras quinasas (por ejemplo, EGFR).

"BTK" de acuerdo con la presente memoria descriptiva incluye BTK de mamíferos humano o non-humano, y el BTK es preferentemente BTK humano. Asimismo, el término "BTK" incluye isoformas.

Además, debido a su excelente actividad inhibidora de BTK, el compuesto usado en la presente invención o una sal del mismo es útil como un fármaco médico para la prevención o el tratamiento de enfermedades inmunitarias asociadas con BTK, que son enfermedades alérgicas, enfermedades autoinmunitarias, o enfermedades inflamatorias, particularmente enfermedades alérgicas or enfermedades autoinmunitarias.

5 Los fármacos médicos convencionales para la artritis reumatoide (por ejemplo, Tofacitnib que es un inhibidor pan-JAK) reducen el número de linfocitos NK, con menores inmunocompetencias de un hospedador, y por tanto, se ha apuntado que tienen un problema de alto riesgo de infección con el virus del herpes or carcinogénesis (ACR HOTILINE, 14 de diciembre de 2012).

10 El compuesto utilizado en la presente invención o una sal del mismo tiene una baja capacidad supresora de linfocitos NK o similares debido a su alta selectividad celular, y por tanto, tiene la ventaja de tener una alta seguridad, con un bajo riesgo de supresión del hospedador inmunitario.

15 Además, el compuesto utilizado en la presente invención o una sal del mismo es también útil en un estado mórbido asociado con osteoclastos (por ejemplo, osteoporosis), debido a que suprime la resorción ósea en osteoclastos de ratones y restaura la densidad ósea.

20 Las enfermedades alérgicas objetivo no están particularmente limitadas, y ejemplos de las mismas incluyen, por ejemplo, asma bronquial, rinitis alérgica, polinosis, dermatitis atópica, alergia alimentaria, anafilaxia, alergia a fármacos, urticaria y conjuntivitis. Los ejemplos preferidos incluyen asma bronquial, rinitis alérgica, polinosis, y dermatitis atópica, y los ejemplos particularmente preferidos incluyen rinitis alérgica, polinosis, y dermatitis atópica.

25 Las enfermedades autoinmunitarias objeto no están particularmente limitadas, y ejemplos de las mismas incluyen artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, dermatoesclerosis, polimiositis, síndrome de Sjögren y enfermedad de Behçet. Los ejemplos preferidos incluyen artritis reumatoide y lupus eritematoso sistémico, y los ejemplos particularmente preferidos incluyen artritis reumatoide.

30 Las enfermedades inflamatorias objeto no están particularmente limitadas, y los ejemplos de las mismas incluyen apendicitis, blefaritis, bronquiolitis, bronquitis, bursitis, cervicitis, colangitis, colecistitis, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, síndrome del intestino irritable, cistitis, dacrioadenitis, dermatitis de contacto, dermatomiositis, cerebritis, endocarditis, endometritis, epididimitis, fascitis, fibrositis, gastroenteritis, hepatitis, absceso sudorífico, laringitis, mastitis, meningitis, mielitis, miocarditis, nefritis, ovaritis, didimitis, pancreatitis, parotiditis, pericarditis, peritonitis, faringitis, pleuritis, flebitis, neumonía, rectitis, prostatitis, pielonefritis, salpingitis, nasosinusitis, estomatitis, artrosis, sinovitis, tendinitis, amigdalitis, uveítis, vaginitis, vasculitis y vulvitis. Los ejemplos preferidos incluyen colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, síndrome del intestino irritable, dermatitis de contacto, cistitis y osteoartritis. Los ejemplos particularmente preferidos incluyen dermatitis de contacto, cistitis y osteoartritis.

40 Como para las enfermedades inmunitarias objeto, los ejemplos preferidos incluyen enfermedades alérgicas y enfermedades autoinmunitarias, los ejemplos más preferidos incluyen dermatitis atópica, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, rinitis alérgica, y polinosis, y los ejemplos más preferidos incluyen artritis reumatoide.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Los ejemplos del colorante incluyen óxido de titanio, sesquióxido de hierro, Edible Blue No. 1, y copper chlorophyll.

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

30 Los ejemplos del estabilizante incluyen pirosulfito sódico, edetato de sodio, ácido eritórbico, óxido de magnesio y dibutilhidroxitolueno.

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

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

45 Las cantidades del compuesto utilizado en la presente invención que se van a incorporar en las diversas formas farmacéuticas unitarias pueden variar dependiendo de los síntomas del paciente al cual este compuesto debe aplicarse o dependiendo de la forma de formulación; sin embargo, en general es deseable ajustar la cantidad desde 0,05 a 1.000 mg en una preparación oral, desde 0,01 a 500 mg en una preparación inyectable, y de 1 a 1.000 mg en una preparación en supositorio, por forma farmacéutica unitaria.

50 Además, la dosis diaria de un medicamento que tiene la forma farmacéutica descrita anteriormente puede variar con, por ejemplo, los síntomas, el peso corporal, la edad y el sexo del paciente, y no puede determinarse indiscriminadamente. Sin embargo, la dosis puede utilizarse en una cantidad de entre 0,05 a 5.000 mg, y preferentemente de 0,1 a 1.000 mg, por día para un adulto (peso corporal: 50 kg), y es preferible administrar esta una vez al día, o en porciones divididas en aproximadamente de 2 a 3 veces.

### Ejemplos

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

60 Con respecto a los diversos reactivos usados en los Ejemplos, a menos que se indique en particular otra cosa, se usan productos comercialmente disponibles. Para la cromatografía en columna sobre gel de sílice, se utilizaron PURIF-PACK (marca comercial registrada) SI fabricada por Schott Moritex Corp., KP-Sil (marca comercial registrada) Columna preempaquetada de sílice fabricada por Biotage AB, o HP-Sil (marca comercial registrada) Columna preempaquetada de sílice fabricada por Biotage AB. Para la cromatografía básica en columna sobre gel de sílice, se utilizaron PURIF-PACK (marca comercial registrada) NH fabricada por Moritex Corp., o KP-NH (marca comercial registrada) Columna preempaquetada fabricada por Biotage AB. Para la cromatografía de capa fina para fraccionamiento, KIESELGEL TM60F254, Art. 5744 fabricada por Merck KGaA, o una placa NH2 de gel de sílice

60F254 fabricada por Wako Pure Chemical Industries, Ltd. Se midió el espectro de RMN con un espectrómetro de tipo AL400 (400 MHz; JEOL, Ltd.), de tipo MERCURY400 (400 MHz; Agilent Technologies, Inc.) o un espectrómetro de tipo INOVA400 (400 MHz; Agilent Technologies, Inc.) equipado con una sonda OMRMN (Protasis Corp.), y con tetrametilsilano como la referencia interna cuando el disolvente deuterado contiene tetrametilsilano, aunque en otros casos, utilizando un disolvente de RMN como la referencia interna. Todos los valores de  $\delta$  se expresaron en ppm. La reacción de microondas se realizó utilizando a DISCOVER de clase S fabricado por CEM Corp.

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

Columna: YMC-TRIART C18 fabricada por YMC Co., Ltd., 2,0 x 50 mm, 1,9  $\mu$ m  
 Detección de EM: ESI positiva  
 Detección UV: 254 nm y 210 nm  
 Velocidad de flujo de columna: 0,5 ml/min  
 Fase móvil: Agua/acetonitrilo (ácido fórmico al 0,1 %)  
 Cantidad de inyección: 1  $\mu$ l

Gradiente (Tabla 1)

[Tabla 1]

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

Además, se utilizó la purificación mediante HPLC preparativa en fase inversa que se realizó con un sistema preparativo fabricado por Waters Corp. bajo las condiciones que se describen a continuación. Columna: A YMC-ACTUS TRIART C18 fabricada por YMC Co., Ltd., 20x50 mm, 5  $\mu$ m, conectada con un YMC-ACTUS TRIART C18 fabricado por YMC Co., Ltd. 20x10 mm, 5  $\mu$ m.

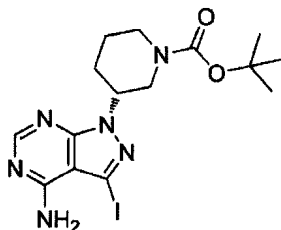
Detección UV: 254 nm  
 Detección de EM: ESI positiva  
 Velocidad de flujo de columna: 25 ml/min  
 Fase móvil: Agua/acetonitrilo (ácido fórmico al 0,1 %)  
 Cantidad de inyección: de 0,1 a 0,5 ml

Los significados de las abreviaturas se muestran a continuación.

s: Singlete  
 d: Doblete  
 t: Triplete  
 c: Cuartete  
 dd: Doble doblete  
 dt: doble triplete  
 td: Triple doblete  
 tt: Triple triplete  
 ddd: Doble doble doblete  
 ddt: Doble doble triplete  
 dtd: doble triple doblete  
 tdd: Triple doble doblete  
 m: Multiplete  
 a: Amplio  
 sa: singlete amplio  
 CDI: Carbonildiimidazol  
 DMSO-d<sub>6</sub>: dimetilsulfóxido deuterado  
 CDCl<sub>3</sub>: cloroformo deuterado  
 CD<sub>3</sub>OD: metanol deuterado  
 THF: Tetrahidrofurano  
 DMF: N,N-dimetilformamida  
 DMA: N,N-dimetilacetamida  
 NMP: 1-Metil-2-pirrolidinona  
 DMSO: Dimetilsulfóxido  
 TFA: Ácido trifluoroacético  
 WSC: clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida

HOBt: monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol  
 HATU: hexafluorofosfato de (dimetilamino)-N,N-dimetil(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-iloxi)metanoiminio  
 DIAD: Azodicarboxilato de diisopropilo  
 TBAF: Fluoruro de tetrabutilamonio  
 DIPEA: Diisopropiletilamina  
 Boc: *Terc*-butoxicarbonilo  
 Boc<sub>2</sub>O: Dicarbonato de di-*terc*-butilo  
 DMAP: Dimetilaminopiridina

- 10 Ejemplo de síntesis 1 Síntesis de (R)-3-(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



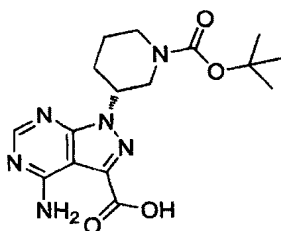
- 15 (Etapa 1) Síntesis de (S)-3-(metilsulfoniloxi)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

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

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

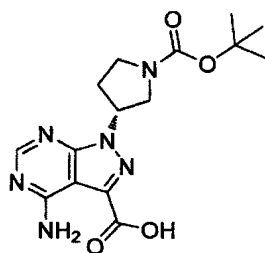
Una solución en suspensión de 14,6 g de 3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina sintetizada mediante el método descrito en el documento WO 2007/126841, 25 g de (S)-3-(metilsulfoniloxi)piperidina-1-carboxilato *terc*-butilo obtenido en la Etapa 1, y 69 g de carbonato potásico en 150 ml de DMA se calentó a 100 °C, y se agitó durante 10 horas. La solución en suspensión se enfrió a temperatura ambiente, y a continuación se añadieron 300 ml de agua. Un sólido obtenido de este modo se recogió por filtración y se lavó con agua, y el sólido se secó. Por lo tanto, se obtuvieron 26,9 g del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. Valor de propiedad física: m/z [M+H]<sup>+</sup> 446,2

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



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

- 50 Ejemplo de síntesis 3 Síntesis de ácido (R)-4-amino-1-(1-(*terc*-butiloxicarbonil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxílico



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

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

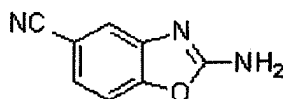
(Etapa 2) Síntesis de (R)-3-(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo

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

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

- 25 2,0 g de 3-(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)pirrolidina-1-carboxilato de (R)-*tert*-butil obtenido en la Etapa 2 anterior, 3,1 ml de 2-dietilaminoetanol, y 163 mg de  $Pd(PPh_3)_2Cl_2$  se disolvieron en 20 ml de NMP. El sistema se purgó sobre monóxido de carbono, y después se calentó a 120 °C. Después de que la solución se hubiera agitado durante 1 hora, la solución se enfrió a temperatura ambiente, y se añadieron 10 ml de metanol a la anterior. Posteriormente, se añadieron a la anterior 6 ml de una solución acuosa 5 N de hidróxido de sodio, y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Se añadió agua a la anterior, posteriormente, la capa acuosa se lavó con cloroformo, y la capa acuosa se ajustó a pH 4 con ácido clorhídrico. Un sólido precipitado de este modo se recogió por filtración, se lavó con agua, y después se secó. Por lo tanto, se obtuvieron 1,35 g del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido. Valor de propiedad física:  $m/z$   $[M+H]^+$  349,1

- 35 Ejemplo de síntesis 4 Síntesis de 5-cianobenzo[d]oxazol-2-amina



- 40 15,1 g de 3-amino-4-hidroxibenzonitrilo se disolvieron en una mezcla de 75 ml de etanol y 75 ml de agua, y 14,7 g de bromocian se añadieron en porciones pequeñas a la solución bajo enfriamiento con hielo. La mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente, y se enfrió con hielo de nuevo. 112 ml de una solución acuosa 2 N de hidróxido sódico se añadieron a la solución, y la mezcla se agitó durante otros 30 minutos. La mayoría del etanol se eliminó de forma grosera con un evaporador, y el residuo se recogió mediante filtración. La torta de filtro se lavó con agua y, de este modo, se obtuvieron 12,12 g del compuesto del título.

- 45 Valor de propiedad física:  $m/z$   $[M+H]^+$  161,1

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

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

- A una solución en suspensión de 94 mg de ácido (R)-4-amino-1-(1-(*tert*-butiloxicarbonil)piperidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxílico obtenido en el Ejemplo de síntesis 2 en 4 ml de THF, se añadieron 50 mg de CDI, y la mezcla se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. Se añadieron a la anterior 66 mg de 5-clorobenzo[d]oxazol-2-amina

bajo enfriamiento con hielo, y se le añadió una solución de hexametildisilazano de litio 1,0 M en THF gota a gota. La mezcla se agitó durante 30 minutos bajo enfriamiento con hielo, se añadió a la anterior 1 ml de agua, y se retiró el disolvente THF. Un sólido obtenido mediante la adición de 4 ml de agua al residuo se separó por filtración, y se lavó con 5 ml de hexano/acetato de etilo = 1/1. Por lo tanto, se obtuvieron 106 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. Valor de propiedad física: m/z [M+H]<sup>+</sup> 513,2

(Etapa 2) Síntesis del compuesto de ejemplo 1

5,6 g de (R)-3-(4-amino-3-((5-clorobenzo[d]oxazol-2-il)carbamoil)-1H-pirazolo[3,4-d] pirimidin-1-il)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo obtenido en la Etapa 1 se mezcló con 1 ml de ácido clorhídrico/1,4-dioxano 4 N, la mezcla se agitó durante 1 hora, y a continuación el disolvente se eliminó con un evaporador. 2 ml de cloroformo y 7,6 µl de trietilamina se añadieron al residuo, la mezcla se enfrió en hielo, y a continuación 0,9 µl de cloruro de acrilóilo se añadieron a la anterior. Después de que la mezcla se agitara durante 1,5 horas, la reacción se terminó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó con sulfato sódico, y a continuación un residuo obtenido tras la eliminación del disolvente se purificó mediante una columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/metanol). Por lo tanto, se obtuvieron 2,6 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

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

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

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

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

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

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

A una solución en suspensión de 19 mg de ácido (R)-4-amino-1-(1-(*tert*-butiloxicarbonil)piperidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxílico obtenido en el Ejemplo de síntesis 2 en 2 ml de THF, se añadieron 10 mg de CDI, y la mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. 17 mg de 5-(tiofen-2-il)benzo[d]oxazol-2-amina obtenida en la Etapa 1 se añadieron a la anterior bajo enfriamiento con hielo, y 105 µl de una solución 1.0 M de hexametildisilazano de litio en THF se añadieron gota a gota a la anterior. La mezcla se agitó durante 30 minutos bajo enfriamiento con hielo, posteriormente se añadió a la anterior 1 ml de agua, y se eliminó el disolvente THF. Un sólido obtenido mediante la adición de 4 ml de agua al residuo se separó por filtración, y se lavó con 5 ml de hexano/acetato de etilo = 1/1. Por lo tanto, se obtuvieron 13 mg de la sustancia objetivo en forma de un sólido de color pardo pálido. Valor de propiedad física: m/z [M+H]<sup>+</sup> 561,3

(Etapa 3) Síntesis del compuesto de ejemplo 3

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

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

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

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

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

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

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

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

(Etapa 2) Síntesis del compuesto de ejemplo 6

2,1 g de (R)-3-(4-amino-3-((5-cianobenzo[d]oxazol-2-il)carbamoil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo obtenido en la Etapa 1 se suspendieron en 10 ml de diclorometano, y se añadieron 10 ml de TFA al anterior a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 2 horas, y a continuación se eliminó el TFA con un evaporador. Además, el residuo se destiló azeotrópicamente con tolueno, el residuo se mezcló con una mezcla de 20 ml de NMP y 2 ml de agua, y la mezcla enfrió en hielo. Se le añadieron 2,88 g de carbonato de potasio y 0,4 ml de cloruro de acrililo, y la mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo. Después de 2 horas, se le añadieron agua y ácido clorhídrico 2 N para ajustar el pH, y se recogió un sólido obtenido de este modo por filtración. Posteriormente, el sólido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (cloroformo-metanol) y, de este modo, se obtuvieron 0,7 g de la sustancia objetivo en forma de un sólido de color blanco.

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

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

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

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

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

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

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

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

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



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

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

10 (Etapa 1) Síntesis de (R)-3-(4-amino-3-((5-fluorobenzo[d]oxazol-2-il)carbamoil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo

A una solución de 1,0 g de ácido (R)-4-amino-1-(1-*tert*-butiloxicarbonil)piperidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxílico obtenido en el Ejemplo de síntesis 2 en 10 ml de DMA, se añadieron 895 mg de CDI, y la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. 462 mg de 5-fluorobenzo[d]oxazol-2-amina se añadieron al anterior, y 9 ml de una solución de *tert*-butirato de sodio 1,0 M en THF se añadieron gota a gota al anterior. La mezcla se agitó durante 15 30 minutos a temperatura ambiente, y a continuación se añadieron 10 ml de una solución acuosa de hidróxido sódico 1 N al anterior, y el disolvente THF se retiró. Después de que la mezcla se agitara durante 1 hora, ácido clorhídrico 2 N se añadió al residuo para la precipitación, y se añadió agua-metanol para la completa precipitación. Posteriormente, un sólido obtenido de este modo se recogió por filtración y, de este modo, se obtuvieron 1,14 g del compuesto del 20 título en forma de un sólido de color amarillo claro.  
Valor de propiedad física: m/z [M+H]<sup>+</sup> 497,2

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

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

35 (Etapa 3) Síntesis del compuesto de ejemplo 12

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

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

(Etapa 1) Síntesis de

50 (R)-3-(4-amino-3-((benzo[d]oxazol-2-il)carbamoil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo 300 mg de (R)-3-(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo obtenido en el Ejemplo de síntesis 1 se disolvieron en 3 ml de NMP. 118 mg de benzo[d]oxazol-2-amina, 20 mg de xantphos, y 0,15 ml de N-metilmorfolina se añadieron al anterior, y se realizó una operación de desgasificación. Posteriormente, 7,6 mg de acetato de paladio se añadieron al anterior, y en una atmósfera de monóxido de carbono, la mezcla se calentó a 110 °C y se agitó durante 2 horas. Después de que la mezcla se enfriara, se añadieron 4,5 ml de metanol y 55 0,45 ml de una solución acuosa 5 N de hidróxido de sodio a la anterior, y la mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Posteriormente, el pH se ajustó a 5,3 con ácido clorhídrico 2 N, y un sólido obtenido de este modo se recogió por filtración. El producto en bruto se purificó mediante una columna de gel de sílice (cloroformo-metanol), y por tanto, se obtuvieron 257 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.  
Valor de propiedad física: m/z [M+H]<sup>+</sup> 479,3

60 (Etapa 2) Síntesis del compuesto de ejemplo 13

5 g de (R)-3-(4-amino-3-((benzo[d]oxazol-2-il)carbamoil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo obtenido en la Etapa 1 se suspendieron en 50 ml de acetonitrilo, y 7,85 g de yoduro de sodio se añadieron el anterior. Se añadieron 6,65 ml de cloruro de trimetilsililo gota a gota con agitación a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 1 hora. Se añadieron 87,5 ml de agua y 12,5 ml de una solución acuosa de hidróxido de sodio

5 N al anterior, y entonces el sistema se enfrió con hielo. Se añadieron al anterior 0,895 ml de cloruro de acrilóilo gota a gota, y la mezcla se agitó durante 1 hora bajo enfriamiento con hielo. Un sólido obtenido mediante la adición de agua a la misma se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó. Por lo tanto, se obtuvieron 4,13 g del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

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

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

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

15 1 ml de ácido clorhídrico/1,4-dioxano 4 N se añadió a 5 mg de (R)-3-(4-amino-3-((5-clorobenzo[d] oxazol-2-il)carbamoil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo obtenido en la Etapa 1 del Ejemplo 1, y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Posteriormente, el disolvente se eliminó con un evaporador, y el sistema se destiló azeotrópicamente con tolueno. El residuo se disolvió en 1 ml de DMF, y 8,5 µl de DIPEA, 2,4 mg de clorhidrato del ácido (E)-4-(dimetilamino)but-2-enoico, y 5,5 mg de HATU se añadieron al anterior. La mezcla se agitó  
20 durante 1 hora a temperatura ambiente, y a continuación la solución se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante purificación con HPLC preparativa de fase inversa (agua/acetonitrilo (ácido fórmico al 0,1 %)) y, de este modo, se obtuvieron 3,96 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

d]pirimidina-3-carboxamida (compuesto de ejemplo 22)

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

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

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

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

(Etapa 2) Síntesis del compuesto de ejemplo 23

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

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

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

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

(Etapa 2) Síntesis del compuesto de ejemplo 24

15 mg de (R)-3-(4-amino-3-((5-clorobenzo[d]oxazol-2-il)carbamoil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo obtenido en la Etapa 1 se mezcló con 1,5 ml de ácido clorhídrico/1,4-dioxano 4 N, la mezcla se agitó durante 1 hora, y a continuación el disolvente se eliminó con un evaporador. 2 ml de cloroformo y 21 µl de trietilamina se añadieron al residuo, la mezcla se enfrió en hielo, y a continuación 2,4 µl de cloruro de acrilóilo se añadieron a la anterior. Después de que la mezcla se agitara durante 3 horas, la reacción se terminó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó con sulfato sódico, y a continuación un residuo obtenido tras la eliminación del disolvente se purificó mediante una columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/metanol). Por lo tanto, se obtuvieron 6,8 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

(Etapa 2) Síntesis del compuesto de ejemplo 31

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

(Etapa 2) Síntesis del compuesto de ejemplo 41

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

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

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

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

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

30 32 mg del ácido (R)-4-amino-1-(1-(*terc*-butiloxicarbonil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxílico del Ejemplo de síntesis 3 se suspendieron en 2 ml de THF, y se añadieron al anterior 55 mg de CDI a temperatura ambiente con agitación. La mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente, y se añadieron a la anterior 28 mg de 5-(trifluorometil)benzo[d]oxazol-2-amina. Posteriormente, la mezcla se enfrió con hielo, y 183 µl of una solución de hexametildisilazano de litio 1.0 M en THF se añadieron gota a gota a la anterior. Después de que la mezcla  
35 se agitara durante 1 hora, un sólido obtenido mediante la adición de agua a la anterior se recogió por filtración. El sólido se lavó con un disolvente mixto de hexano/acetato de etilo y, de este modo, se obtuvieron 35 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido. Valor de propiedad física: m/z [M+H]<sup>+</sup> 533,3

(Etapa 2) Síntesis del compuesto del Ejemplo 43

40 500 µl de diclorometano se añadieron a 8 mg de (R)-3-(4-amino-3-((5-(trifluorometil)benzo[d]oxazol-2-il)carbamoil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo obtenido en la Etapa 1 anterior, y 200 µl of ácido trifluoroacético se añadieron a la anterior. La mezcla se agitó durante 30 minutos. Posteriormente, el disolvente se retiró, y el residuo se destiló azeotrópicamente con 1 ml de tolueno. se añadieron 2 ml de cloroformo y 11 µl de trietilamina al residuo, y la mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo. se añadieron 1,2 µl de cloruro de acrilóilo a la solución, y la mezcla se agitó durante 1 hora. Posteriormente, la reacción se terminó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio, y a continuación un residuo obtenido después de la retirada del disolvente se purificó mediante purificación con HPLC preparativa en fase inversa (agua/acetonitrilo (ácido fórmico al 0,1 %)). Por lo tanto, se obtuvieron 1,58 mg del compuesto del título  
50 en forma de un sólido de color blanco.

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

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

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

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

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

(Etapa 2) Síntesis del ácido 4-amino-1-(1-(*tert*-butiloxicarbonil)azetidín-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxílico

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

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

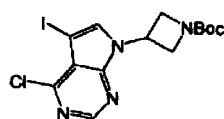
42 mg de ácido 4-amino-1-(1-(*tert*-butiloxicarbonil)azetidín-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxílico obtenido en la Etapa 2 anterior se disolvió en 3 ml de DMF, se le añadieron 24 mg de CDI, y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Se le añadieron adicionalmente 4 mg de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

(Etapa 4) Síntesis del compuesto de ejemplo 45

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

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

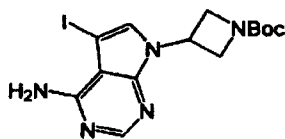
(Etapa 1) Síntesis de 3-(4-cloro-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)azetidina-1-carboxilato de *tert*-butilo



2,3 ml de DEAD se añadió a 80 ml de una solución de 2,00 g de 4-cloro-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina en THF, 1,86 g de N-Boc-3-hidroxiacetidina y 3,75 g de trifenilfosfina, y la reacción líquida se agitó durante 1 hora. El líquido de reacción se concentró y se lavó con acetato de etilo y, de este modo, se obtuvieron 2,55 g del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

Valor de propiedad física:  $m/z$   $[M+H]^+$  435,0

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



5

10 A 1,5 g de 3-(4-cloro-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)azetidina-1-carboxilato de *tert*-butilo obtenido en la Etapa 1 anterior, se añadieron 6 ml de THF y 6 ml de una solución acuosa de amoníaco al 28%, y la reacción líquida se agitó durante 1,5 horas a 100 °C en un aparato de reacción de microondas. Se le añadieron cloroformo y agua, y se separó una capa orgánica. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. Por lo tanto, se obtuvieron 1,5 g del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. Valor de propiedad física:  $m/z$   $[M+H]^+$  416,0

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

20 32 mg de 3-(4-amino-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)azetidina-1-carboxilato de *tert*-butilo obtenido en la Etapa 2 anterior, 20 mg de 5-clorobenzo [d] oxazol-2-amina, y 28  $\mu$ l de diazabicycloundeceno se disolvieron en 1 ml de DMF, y se añadieron además a la anterior 9 mg de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II) en diclorometano. La mezcla se agitó durante 1.5 horas a 80 °C en una atmósfera de monóxido de carbono. La mezcla se repartió con cloroformo y agua, y la capa orgánica se secó con sulfato de sodio. Posteriormente, un residuo obtenido tras la retirada del disolvente se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluyente:hexano/acetato de etilo = 1/1  $\rightarrow$  acetato de etilo/metanol = 10/1) y, de este modo, se obtuvieron 20 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color pardo pálido. Valor de propiedad física:  $m/z$   $[M+H]^+$  484,2

25

(Etapa 4) Síntesis del compuesto de ejemplo 46

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

35

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

40

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

45

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

50

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

55 5,00 g de 4-cloro-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina sintetizado mediante el método descrito en el documento WO 2005/042556, 19,1 g de 3-(metilsulfoniloxi)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-*tert*-butilo, y 23,55 g de carbonato de cesio se suspendieron en 25 ml de acetonitrilo, y la mezcla se calentó durante 3 horas a 60 °C. Después de la suspensión se enfrió, se añadieron agua y metanol a la anterior, y se recogió un sólido obtenido de este modo por filtración y se secó. Por lo tanto, se obtuvieron 5,65 g del compuesto del título en forma de un sólido de color pardo pálido.

60

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



5 A 5 g de (R)-3-(4-cloro-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo obtenido en la Etapa 1 anterior y se añadieron 40 ml de una solución acuosa de amoníaco al 28%, y la reacción líquida se agitó durante 1.5 horas a 100 °C en un aparato de reacción de microondas. La mezcla se agitó durante 1 hora bajo enfriamiento con hielo, y se recogió por filtración un precipitado sólido derivado del anterior y se lavó con metanol frío. Por lo tanto, se obtuvieron 3,91 g del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

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

10 93 mg de 3-(4-amino-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo obtenido en la Etapa 2 anterior, se disolvieron 110 mg de 5-clorobenzo[d]oxazol-2-amina, y 100 µl de diazabicicoundeceno en 2 ml de DMF, y se añadieron al anterior 35 mg de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II) en diclorometano. La mezcla se agitó durante 2.5 horas a 80 °C en una atmósfera de monóxido de carbono. La mezcla se repartió con cloroformo y agua, y la capa orgánica se secó con sulfato de sodio. Posteriormente, un residuo obtenido del disolvente se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 1/1 → acetato de etilo/metanol = 10/1), y de este modo se obtuvieron 106 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color pardo pálido. Valor de propiedad física: m/z [M+H]<sup>+</sup> 498,1

20 (Etapa 4) Síntesis del compuesto de ejemplo 48

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

(Etapa 2) Síntesis del compuesto de ejemplo 55

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- 10 Ejemplo de referencia 1 Síntesis de (R)-1-(3-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (compuesto de referencia 1, PCI-32765)

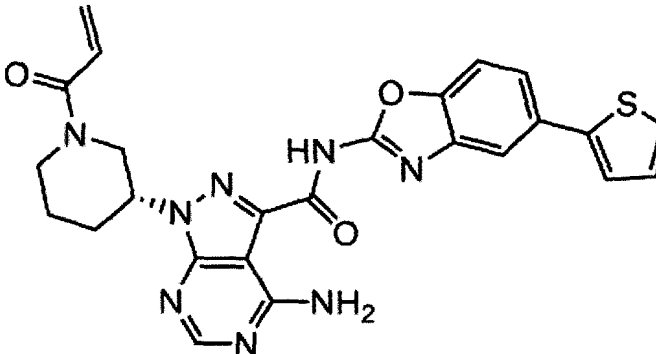
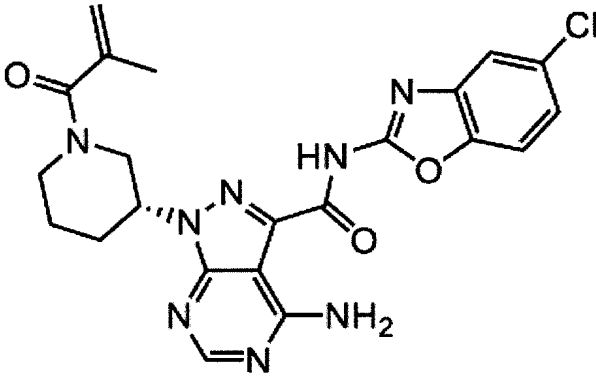
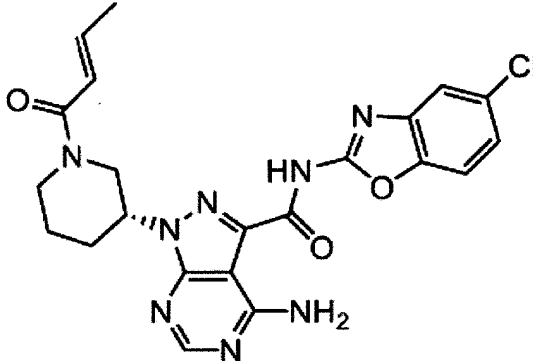
El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco mediante la síntesis del compuesto de acuerdo con el procedimiento descrito en el método del documento WO 2008/121742.

- 15 En lo sucesivo en el presente documento, las fórmulas estructurales y los valores de propiedad física de los compuestos de ejemplo 1 a 61 y el compuesto de referencia 1 se presentan en la Tabla 2 a la Tabla 14.

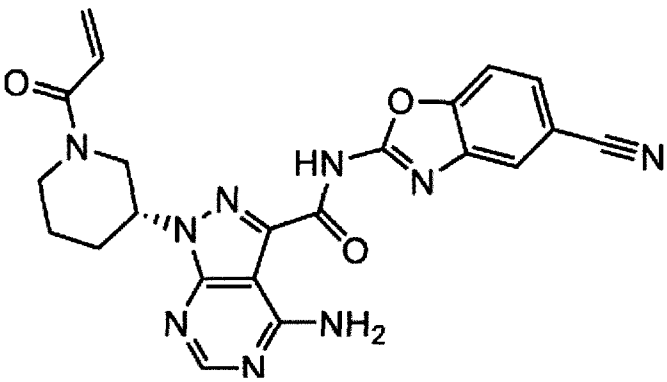
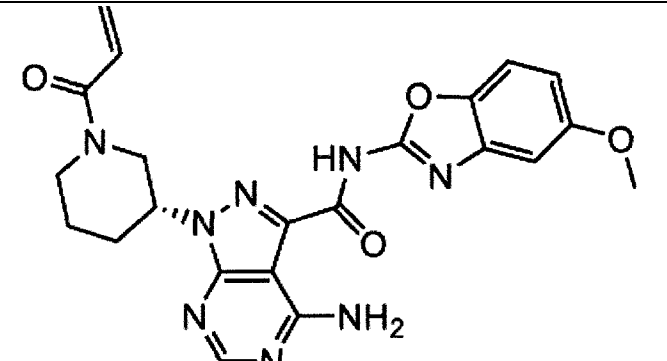
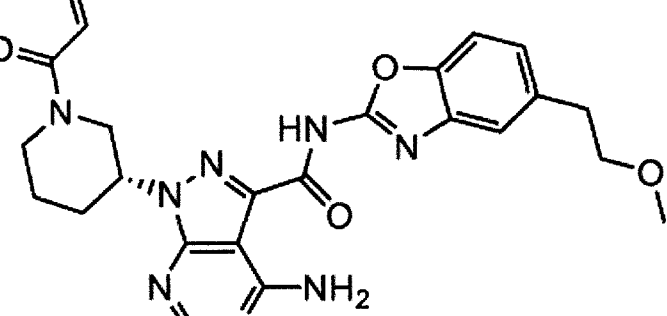
[Tabla 2]

Ejemplo n.º	Estructura	RMN	masa
1		<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,59 (s a, 1 H) 1,95 (s, 1 H) 2,16 (s a, 1 H) 2,32 (s a, 1 H) 2,91 (s a, 0,5 H) 4,11 (s a, 0,5 H) 4,31 (a, s., 1 H) 4,57 (s a, 1 H) 4,73 (s a, 1 H) 5,65 (s a, 1 H) 5,71 (s a, 1 H) 6,08 - 6,18 (m, 1 H) 6,72 - 6,93 (m, 1 H) 6,76 (s a, 1 H) 6,79 (s, 1 H) 6,84 (d, J = 12,44 Hz, 1 H) 7,36 (d, J = 7,56 Hz, 1 H) 7,70 (d, J = 15,12 Hz, 1 H) 8,16 - 8,36 (m, 3 H)	469,1
2		<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,44 - 1,68 (m, 1 H) 1,87 (d, J = 12,30 Hz, 1 H) 2,06 (s a, 1 H) 2,22 (d, J = 9,57 Hz, 1 H) 3,05 - 3,32 (m, 1 H) 4,03 - 4,25 (m, 0,5 H) 4,29 - 4,46 (m, 1 H) 4,60 (d, J = 18,45 Hz, 0,5 H) 5,51 - 5,75 (m, 1 H) 6,09 (s a, 1 H) 6,61 - 6,95 (m, 1 H) 7,12 (s, 1 H) 7,24 (s a, 1 H) 7,85 (s a, 1 H) 8,10 (s a, 1 H) 8,29 (s, 2 H) 11,07 (s a, 1 H)	513,1

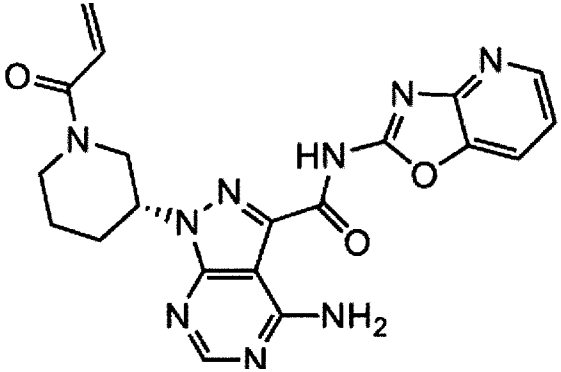
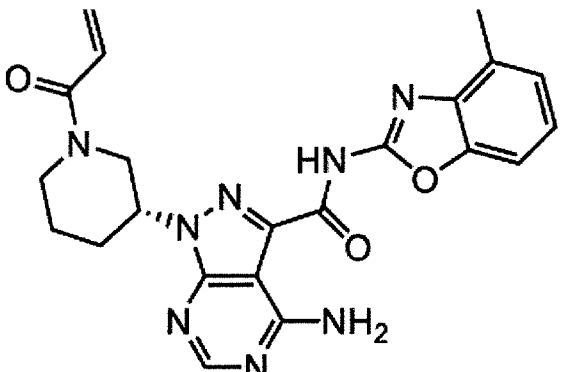
(continuación)

Ejemplo n.º	Estructura	RMN	masa
3		<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,33 - 1,46 (m, 1 H) 1,52 - 1,70 (m, 1 H) 1,90 - 2,03 (m, 1 H) 2,10 - 2,25 (m, 1 H) 2,85 - 2,98 (m, 1 H) 3,69 - 3,85 (m, 1 H) 4,05 - 4,43 (m, 2 H) 4,51 - 4,86 (m, 2 H) 5,61 - 5,77 (m, 1 H) 6,05 - 6,22 (m, 1 H) 6,71 - 6,95 (m, 1 H) 7,17 (d, J = 4,63 Hz, 1 H) 7,58 (d, J = 4,88 Hz, 2 H) 7,62 - 7,69 (m, 1 H) 7,70 - 7,78 (m, 1 H) 7,83 - 8,00 (m, 1 H) 8,16 - 8,27 (m, 1 H) 8,27 - 8,37 (m, 1 H) 8,32 (s, 2 H)	515,2
4		<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,73 (s a, 1 H) 1,98 (s a, 3 H) 2,27 (s a, 2 H) 2,40 (d, J = 9,02 Hz, 1 H) 3,35 - 3,57 (m, 1 H) 3,64 - 4,14 (m, 2 H) 4,31 (s a, 1 H) 4,94 (tt, J = 8,81,4,24 Hz, 1 H) 5,09 (s, 1 H) 5,20 (s a, 1 H) 6,58 (s a, 1 H) 7,28 - 7,30 (m, 1 H) 7,45 (d, J = 8,78 Hz, 1 H) 7,68 (d, J = 1,95 Hz, 1 H) 8,34 - 8,42 (m, 2 H) 8,49 (s a, 1 H)	481,1
5		<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,51 (s a, 1 H) 1,75 (s a, 1 H) 1,82 (s a, 1 H) 2,05 (s a, 1 H) 2,20 (d, 3=9,57 Hz, 1 H), 3,47 (s, 3 H) 4,09 (s a, 3 H) 4,56 (s a, 2 H) 6,37 - 6,74 (m, 1 H) 7,00 (d, J = 8,20 Hz, 1 H) 7,31 (d, J = 8,20 Hz, 1 H) 7,40 (s, 1 H) 7,79 (d, J = 4,10 Hz, 1 H) 8,09 (s a, 1 H) 8,16 (s, 2 H) 10,89 (s a, 2 H)	481,2

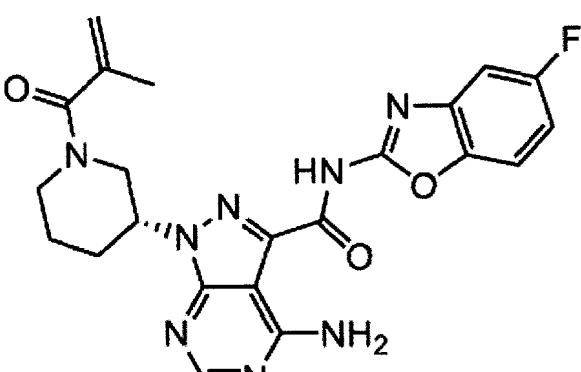
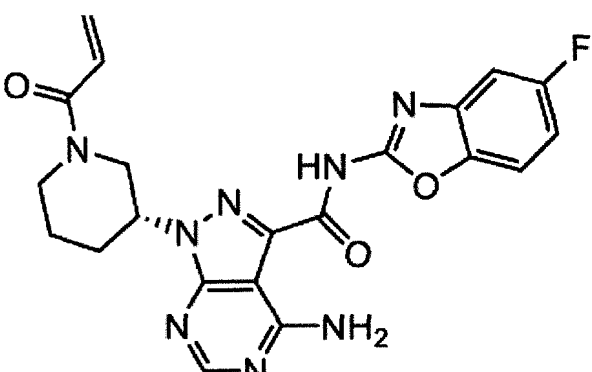
[Tabla 3]

6		<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,21 - 1,28 (m, 1 H) 1,63 (d, J = 12,93 Hz, 1 H) 1,90 - 1,98 (m, 1 H) 2,18 (s a, 1 H) 2,27 - 2,44 (m, 1 H) 2,82 - 2,95 (m, 0,5 H) 3,17 (s a, 0,5 H) 3,66 - 3,82 (m, 0,5 H) 4,13 (d, J = 12,68 Hz, 0,5 H) 4,32 (d, J = 15,37 Hz, 1 H) 4,62 (d, J = 11,95 Hz, 0,5 H) 4,74 (s a, 1 H) 5,62 - 5,75 (m, 1 H) 6,09 - 6,24 (m, 1 H) 6,89 (dd, J = 16,59, 10,49 Hz, 1 H) 7,83 (dd, J = 8,41, 1,59 Hz, 1 H) 7,93 (d, J = 8,54 Hz, 1 H) 8,09 - 8,34 (m, 3 H) 12,24 - 12,68 (m, 1H)	459,2
7		<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,49 - 1,74 (m, 1 H) 1,81 - 2,00 (m, 2 H) 2,09 - 2,40 (m, 2 H) 2,80 - 2,96 (m, 0,5 H) 3,07 - 3,23 (m, 0,5 H) 3,29 - 3,37 (m, 1 H) 3,69 - 3,84 (m, 4 H) 4,00 - 4,21 (m, 0,5 H) 4,21 - 4,43 (m, 1 H) 4,52 - 4,67 (m, 0,5 H) 4,64 - 4,84 (m, 1 H) 5,57 - 5,78 (m, 1 H) 6,04 - 6,24 (m, 1 H) 6,66 - 7,02 (m, 1 H) 7,74 - 7,96 (m, 1 H) 8,10 - 8,37 (m, 3 H) 12,37 - 12,62 (m, 1 H)	464,0
8		<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,49 - 1,75 (m, 1 H) 1,85 - 2,00 (m, 1 H) 2,08 - 2,24 (m, 1 H) 2,24 - 2,42 (m, 1 H) 2,92 (s, 2 H) 2,92 (t, J = 13,20 Hz, 2 H) 3,25 (s, 3 H) 3,24 - 3,27 (m, 1 H) 3,51 - 3,61 (m, 2 H) 3,92 - 4,46 (m, 3 H) 4,50 - 4,90 (m, 2 H) 5,54 - 5,81 (m, 1 H) 6,02 - 6,24 (m, 1 H) 6,64 - 6,98 (m, 2 H) 7,14 - 7,29 (m, 1 H) 7,41 - 7,69 (m, 1 H) 8,11 - 8,45 (m, 3 H)	492,2

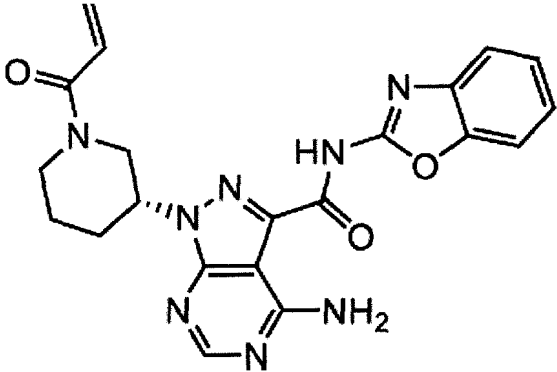
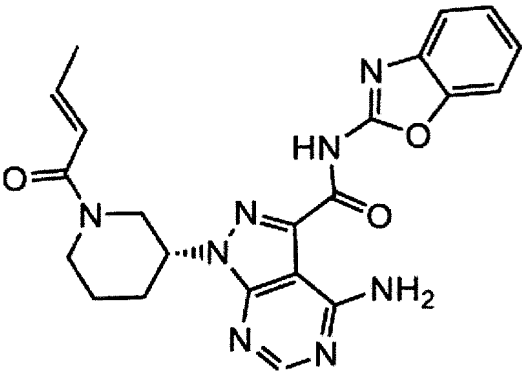
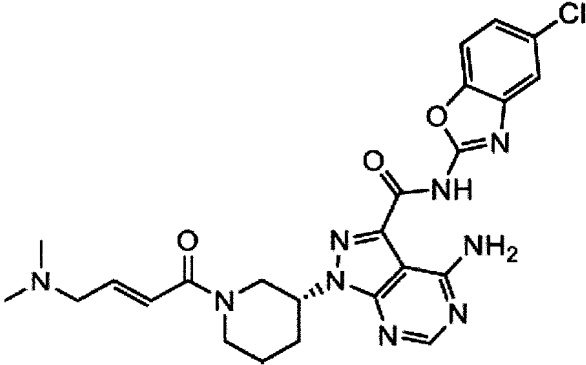
(continuación)

9		$^1\text{H}$ RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm 1,49 - 1,67 (m, 1 H) 1,86 - 2,13 (m, 2 H) 2,21 - 2,34 (m, 1 H) 2,74 - 2,86 (m, 0,5 H) 3,07 - 3,21 (m, 0,5 H) 3,55 - 3,67 (m, 0,5 H) 4,01 - 4,30 (m, 0,5 H) 4,37 - 4,49 (m, 1 H) 4,52 - 4,74 (m, 2 H) 5,59 - 5,76 (m, 1 H) 6,03 - 6,20 (m, 1 H) 6,73 - 6,94 (m, 1 H) 6,95 - 7,04 (m, 1 H) 7,59 - 7,68 (m, 1 H) 7,88 (s a, 1 H) 8,10 - 8,15 (m, 2 H) 10,81 - 10,89 (m, 1 H)	434,3
10		$^1\text{H}$ RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm 1,57 (s a, 1 H) 1,83 - 1,98 (m, 1 H) 2,14 (s a, 1 H) 2,23 - 2,38 (m, 1 H) 2,50 (s, 3H) 2,87 (s a, 0,5 H) 3,71 (s a, 0,5 H) 4,06 (s a, 0,5 H) 4,28 (s a, 0,5 H) 4,54 (s a, 1 H) 4,72 (s a, 1 H) 5,62 (s a, 1 H) 5,67 (s a, 1 H) 6,09 (s, 1 H) 6,14 (s, 1 H) 6,73 (s a, 1 H) 6,84 (s a, 1 H) 7,12 - 7,24 (m, 2 H) 7,45 (d, J = 7,52 Hz, 2 H) 8,09 - 8,21 (m, 2 H) 8,22 - 8,30 (m, 2 H)	447,2

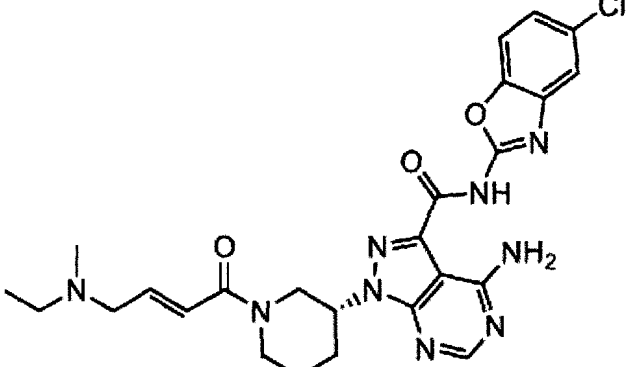
[Tabla 4]

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

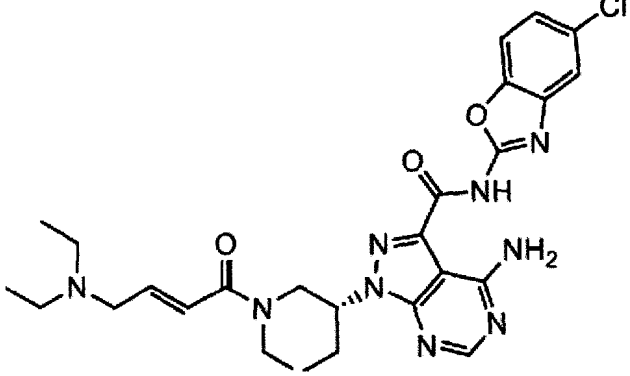
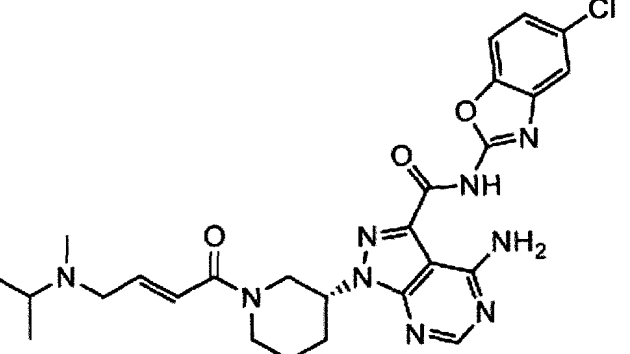
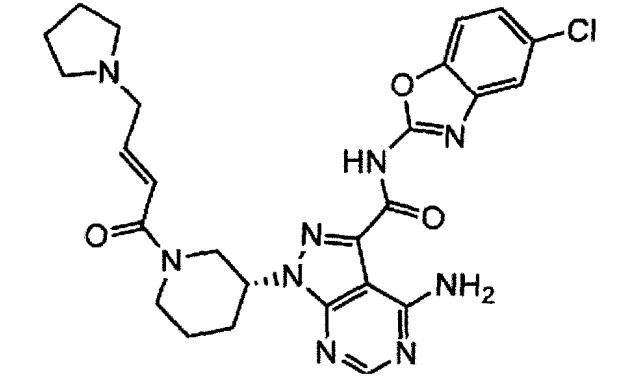
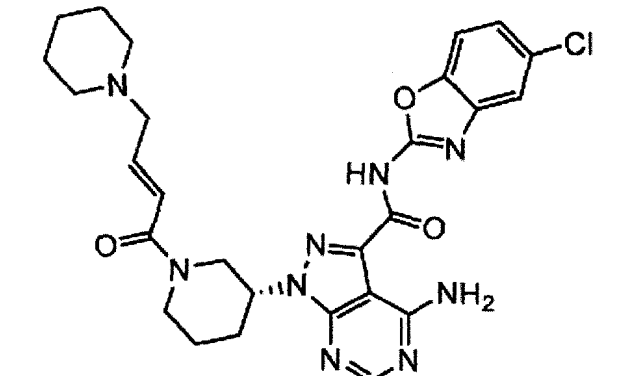
(continuación)

13		$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm 1,52 - 1,69 (m, 1 H) 1,89 - 2,02 (m, 1 H) 2,09 - 2,25 (m, 1 H) 2,28 - 2,42 (m, 1 H) 2,83 - 2,98 (m, 0,5 H) 3,07 - 3,25 (m, 0,5 H) 3,23 - 3,37 (m, 0,5 H) 3,65 - 3,87 (m, 0,5 H) 4,06 - 4,17 (m, 0,5 H) 4,22 - 4,38 (m, 1 H) 4,56 - 4,65 (m, 0,5 H) 4,69 - 4,81 (m, 1 H) 5,55 - 5,81 (m, 1 H) 6,07 - 6,19 (m, 1 H) 6,73 - 6,92 (m, 1 H) 7,33 - 7,41 (m, 2 H) 7,59 - 7,76 (m., 2 H) 8,23 (s a, 2 H) 8,30 (s, 1 H) 12,15 (s a, 1 H)	433,0
14		$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm 1,14 - 1,52 (m, 1 H) 1,63 - 1,80 (m, 1 H) 1,91 - 2,00 (m, 1 H) 2,03 (s a, 3 H) 2,08 - 2,19 (m, 1 H) 2,97 (s a, 1 H) 3,45 (s a, 1 H) 3,78 (s a, 2 H) 4,58 (s a, 1 H) 4,72 - 4,97 (m, 1 H) 5,50 - 5,89 (m, 1 H) 6,54 - 6,83 (m, 1 H) 7,65 - 8,10 (m, 1 H) 8,15 - 8,29 (m, 1 H)	446,3
15		$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm 1,53 (s a, 2 H) 1,88 (d, J = 12,98 Hz, 2 H) 2,09 (s a, 3 H) 2,15 (s a, 3 H) 2,84 (s a, 1 H) 2,96 (s a, 1 H) 3,05 (s a, 2 H) 3,13 (s a, 2 H) 4,05 (s a, 2 H) 4,14 (s a, 3 H) 4,26 (s a, 4 H) 4,61 (s a, 6 H) 6,53 (s a, 2 H) 6,62 (s a, 2 H) 7,01 (d, J = 8,20 Hz, 1 H) 7,32 (d, J = 8,20 Hz, 1 H) 7,44 (s, 1 H) 7,83 (s a, 2 H) 8,09 (s, 1 H) 8,16 (s, 3 H)	524,1

[Tabla 5]

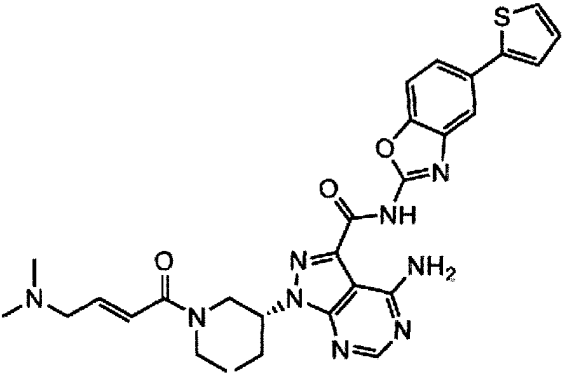
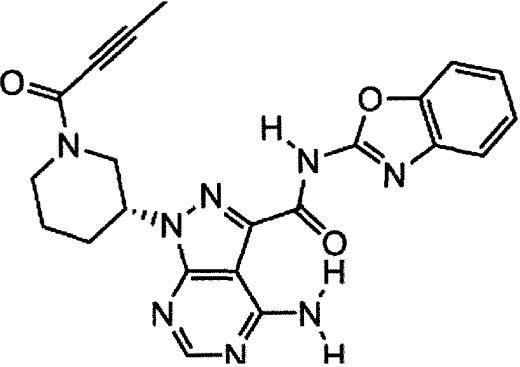
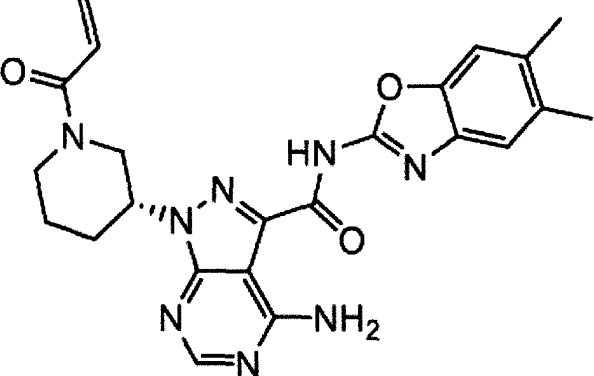
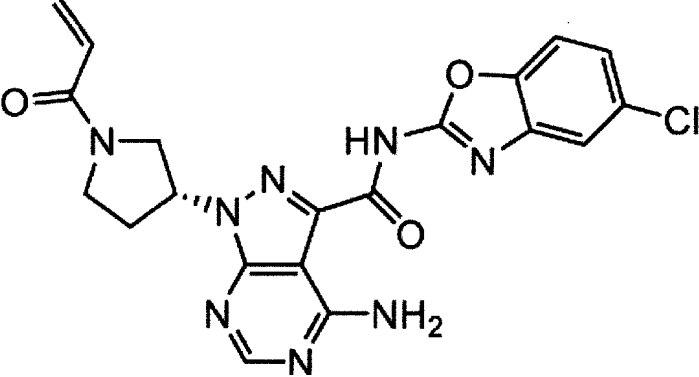
16		$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm 0,91 (s a, 3 H) 0,98 (s a, 4 H) 1,54 (s a, 2 H) 1,88 (d, J = 12,30 Hz, 1 H) 2,09 (s a, 3 H) 2,21 (s a, 3 H) 2,34 (s, 3 H) 2,37 (s, 3 H) 3,05 (s a, 2 H) 3,98 - 4,73 (m, 6 H) 6,53 (s a, 2 H) 6,63 (s a, 2 H) 7,01 (dd, J = 8,20, 2,05 Hz, 1 H) 7,33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

(continuación)

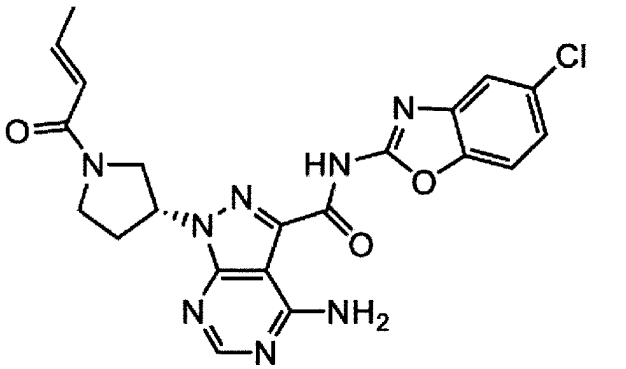
17		<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 0,88 (s a, 3 H) 0,95 (s a, 3 H) 1,54 (s a, 2 H) 1,89 (d, J = 11,62 Hz, 2 H) 2,06 (s a, 2 H) 2,22 (s a, 2 H) 2,63 (s a, 1 H) 2,69 (s a, 1 H) 4,10 (d, J = 15,72 Hz, 4 H) 4,26 (m, 3 H) 4,62 (m, 4 H) 6,56 (s a, 2 H) 6,65 (s a, 2 H) 7,01 (dd, J = 8,20, 2,05 Hz, 1 H) 7,33 (d, J = 8,20 Hz, 1 H) 7,45 (s, 1 H) 7,83 (d, J = 4,10 Hz, 2 H) 8,09 (s, 1 H) 8,15 (s, 2 H) 10,82 (s a, 1 H)	552,3
18		<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 0,91 (s, 5 H) 0,95 (s, 5 H) 1,19 - 1,26 (m, 1 H) 1,53 (s a, 1 H) 1,87 (s a, 1 H) 2,08 (s a, 4 H) 2,13 (s a, 3 H) 2,20 (s a, 2 H) 2,72 - 2,94 (m, 3 H) 4,00 - 4,32 (m, 2 H) 4,41 - 4,70 (m, 4 H) 6,48 - 6,72 (m, 3 H) 7,00 - 7,04 (m, 1 H) 7,33 (d, J = 8,20 Hz, 1 H) 7,45 (s, 1 H) 7,84 (s a, 2 H) 8,09 - 8,18 (m, 2 H) 10,79 (s a, 1 H)	552,3
19		<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,62 (s a, 4 H) 1,67 (s a, 3 H) 1,89 (d, J = 13,67 Hz, 2 H) 2,06 (s a, 2 H) 2,22 (s a, 2 H) 2,85 (s a, 2 H) 3,13 (s a, 2 H) 3,23 (s a, 2 H) 3,97 - 4,33 (m, 4 H) 4,45 - 4,68 (m, 4 H) 6,53 (s a, 1 H) 6,63 (s a, 1 H) 7,01 (dd, J = 8,20, 2,05 Hz, 1 H) 7,32 (d, J = 8,20 Hz, 1 H) 7,45 (s, 1 H) 7,82 (d, J = 4,78 Hz, 1 H) 8,09 (s, 1 H) 8,18 (s, 2 H) 10,86 (s a, 1 H)	550,2
20		<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,34 (s a, 3 H) 1,40 (s a, 3 H) 1,47 (s a, 6 H) 1,88 (d, J = 13,67 Hz, 1 H) 2,05 (d, J = 8,20 Hz, 1 H) 2,25 (s a, 4 H) 2,32 (s a, 4 H) 2,85 (s a, 1 H) 2,95 (s a, 2 H) 4,00 - 4,37 (m, 4 H) 4,47 - 4,69 (m, 4 H) 6,50 (s a, 1 H) 6,61 (s a, 2 H) 7,01 (dd, J = 8,20, 2,05 Hz, 1 H) 7,32 (d, J = 8,20 Hz, 1 H) 7,45 (s, 1 H) 7,82 (d, J = 4,10 Hz, 1 H) 8,09 (s, 1 H) 8,17 (s, 2 H) 10,86 (s a, 1 H)	564,3



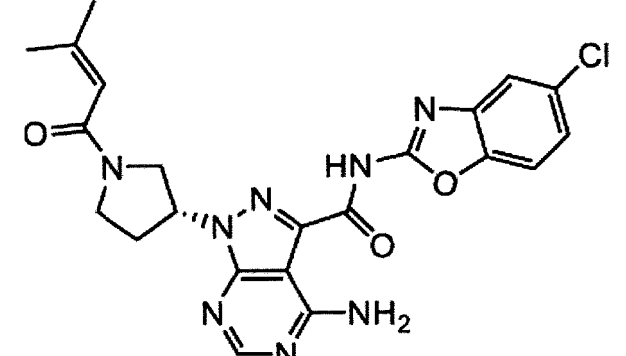
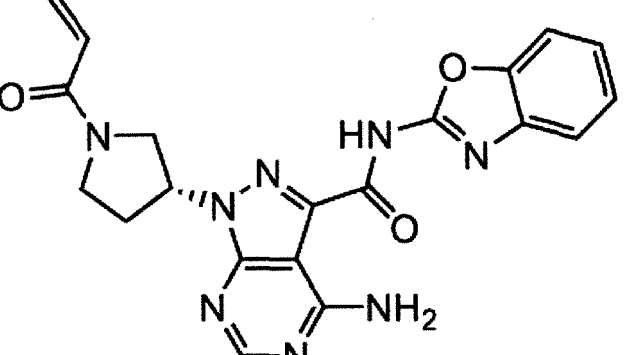
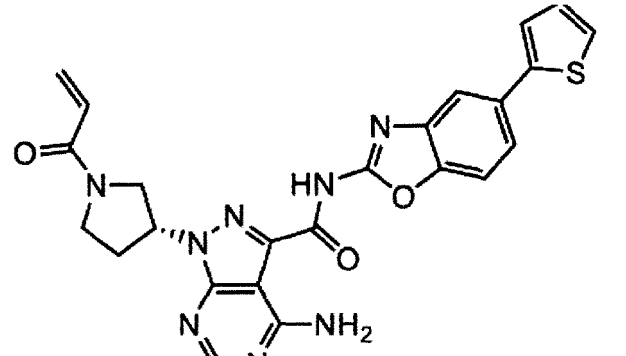
[Tabla 6]

21		<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,46 - 1,64 (m, 1 H) 1,82 - 1,94 (m, 1 H) 2,00 - 2,10 (m, 4 H) 2,13 (s a, 3 H) 2,17 - 2,27 (m, 1 H) 2,79 - 2,90 (m, 0,5 H) 3,06 - 3,12 (m, 0,5 H) 3,57 - 3,66 (m, 5 H) 3,99 - 4,35 (m, 4 H) 4,47 - 4,70 (m, 2 H) 4,48 - 6,68 (m, 2 H) 7,05 - 7,12 (m, 1 H) 7,29 - 7,40 (m, 2 H) 7,41 - 7,47 (m, 1 H) 7,68 (s, 1 H) 7,79 - 7,86 (m, 1 H) 8,09 (s, 2 H) 8,19 (s, 1 H) 10,95 (s a, 1 H)	469,2
22		<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,42 - 1,77 (m, 1 H) 1,95 - 2,02 (m, 1 H) 2,06 (s, 3 H) 2,10 - 2,22 (m, 1 H) 2,23 - 2,40 (m, 1 H) 2,95 - 3,10 (m, 0,5 H) 3,83 - 3,95 (m, 0,5 H) 4,09 - 4,19 (m, 0,5 H) 4,22 - 4,35 (m, 1 H) 4,37 - 4,56 (m, 1 H) 4,61 - 4,93 (m, 1 H) 7,26 - 7,44 (m, 2 H) 7,55 - 7,76 (m, 2 H) 7,95 - 8,49 (m, 3 H)	445,9
23		<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,44 - 1,68 (m, 1 H) 1,87 (d, J = 12,30 Hz, 1 H) 2,06 (s a, 1 H) 2,22 (d, J = 9,57 Hz, 8 H) 3,05 - 3,32 (m, 4 H) 4,03 - 4,25 (m, 3 H) 4,29 - 4,46 (m, 1 H) 4,60 (d, J = 18,45 Hz, 2 H) 5,51 - 5,75 (m, 1 H) 6,09 (s a, 1 H) 6,61 - 6,95 (m, 1 H) 7,12 (s, 1 H) 7,24 (s a, 1 H) 7,85 (s a, 1 H) 8,10 (s a, 1 H) 8,29 (s, 2 H) 11,07 (s a, 1 H)	461,2
24		<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2,35 - 2,46 (m, 2 H) 3,60 (s a, 1 H) 3,78 (s a, 1 H) 3,84 (s a, 1 H) 3,93 (s a, 1 H) 4,02 (s a, 1 H) 4,11 (d, J = 5,47 Hz, 1 H) 5,39 - 5,76 (m, 2 H) 6,00 - 6,29 (m, 1 H) 6,11 (s, 1 H) 6,15 (s, 1 H) 6,50 - 6,68 (m, 1 H) 7,35 (d, J = 8,88 Hz, 1 H) 7,69 (d, J = 8,88 Hz, 2 H) 8,11 - 8,38 (m, 2 H) 12,32 (s a, 1 H)	453,1

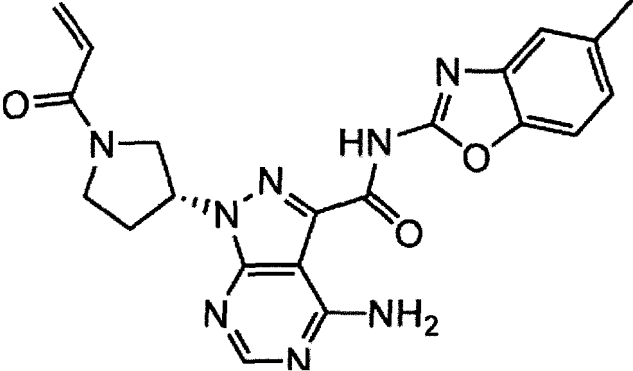
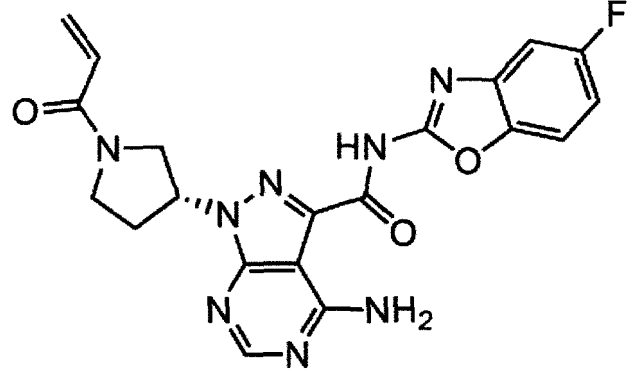
(continuación)

25		<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,80 (dd, J = 15,72, 6,15 Hz, 5 H) 1,92 (s a, 1 H) 2,28 - 2,42 (m, 1 H) 2,50 (s a, 1 H) 3,37 - 3,61 (m, 5 H) 3,65 - 3,78 (m, 2 H) 3,78 - 3,99 (m, 4 H) 4,01 - 4,15 (m, 1 H) 5,43 (t, J = 5,81 Hz, 1 H) 5,48 - 5,56 (m, 1 H) 6,21 - 6,34 (m, 1 H) 6,63 - 6,73 (m, 1 H) 7,24 (s a, 1 H) 7,61 (s a, 3 H) 8,02 - 8,15 (m, 2 H) 8,22 (s, 1 H) 12,38 (s a, 1 H)	469,2
----	---	--	-------

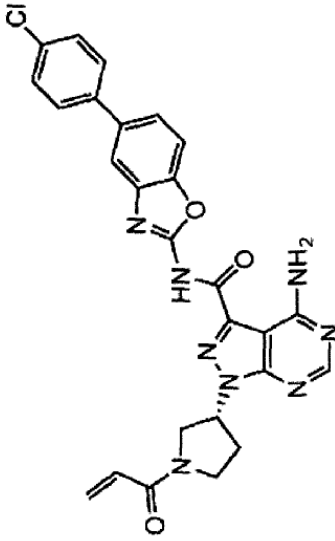
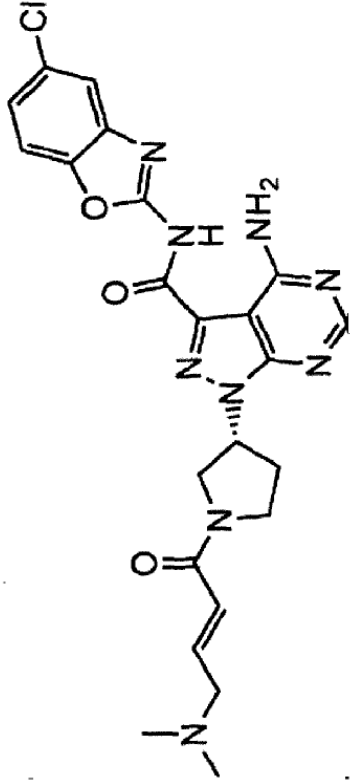
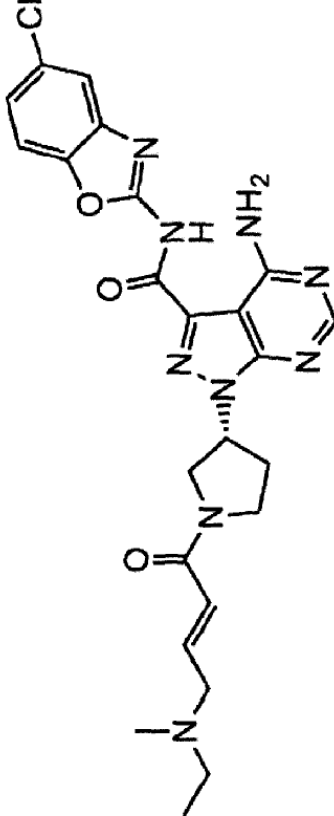
[Tabla 7]

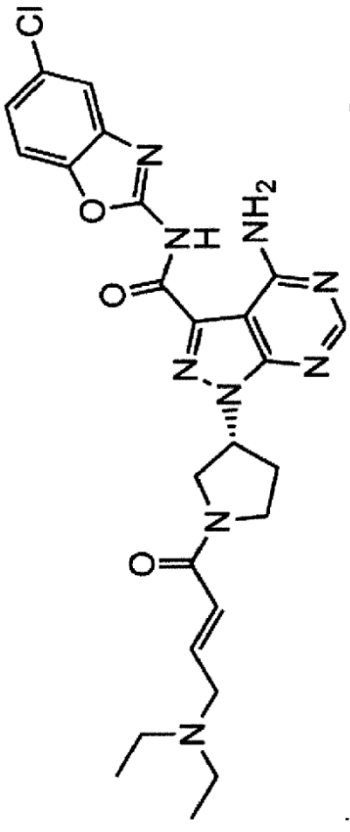
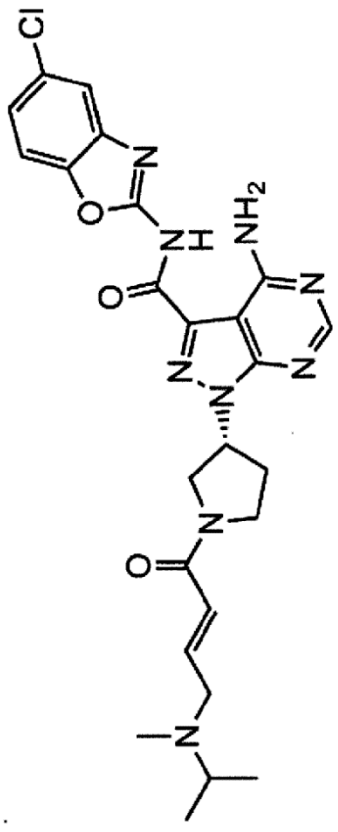
26		<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,80 (d, J = 19,80 Hz, 3 H) 1,94 - 2,01 (m, 3 H) 3,45 - 3,57 (m, 1 H) 3,59 - 3,71 (m, 1 H) 3,76 - 3,94 (m, 3 H) 3,95 - 4,07 (m, 1 H) 5,32 - 5,64 (m, 1 H) 5,82 - 6,02 (m, 1 H) 7,19 - 7,44 (m, 1 H) 7,51 - 7,80 (m, 2 H) 8,08 - 8,16 (m, 1 H) 8,19 - 8,35 (m, 2 H)	483,2
27		<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2,39 - 2,52 (m, 2 H) 3,51 - 3,67 (m, 1 H) 3,70 - 3,86 (m, 3 H) 3,88 - 3,98 (m, 3 H) 4,03 - 4,16 (m, 1 H) 5,41 - 5,55 (m, 1 H) 5,65 (ddd, J = 17,77, 10,25, 2,05 Hz, 1 H) 6,10 - 6,17 (m, 1 H) 6,51 - 6,67 (m, 1 H) 7,09 - 7,21 (m, 2 H) 7,40 - 7,51 (m, 1 H) 7,95 (s a, 2 H) 8,11 (s, 1 H) 8,17 (s, 2 H)	420,1
28		<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2,23 - 2,39 (m, 3 H) 3,57 - 3,94 (m, 4 H) 3,99 - 4,16 (m, 2 H) 5,39 - 5,46 (m, 1 H) 5,48 - 5,55 (m, 1 H) 5,61 - 5,70 (m, 2 H) 6,10 - 6,17 (m, 2 H) 6,51 - 6,67 (m, 2 H) 7,07 - 7,10 (m, 1 H) 7,32 - 7,41 (m, 1 H) 7,45 (d, J = 4,78 Hz, 1 H) 7,72 (s, 2 H) 7,88 (s a, 2 H) 8,13 (s, 1 H) 10,57 - 10,99 (m, 1 H)	501,2

(continuación)

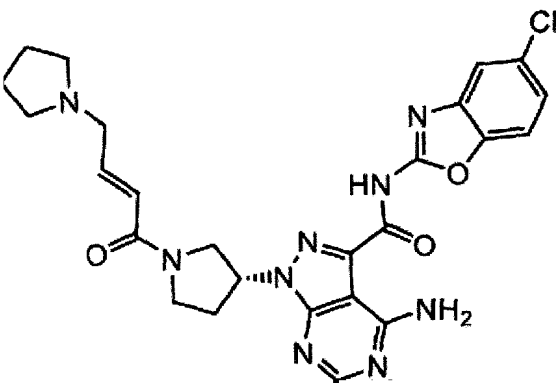
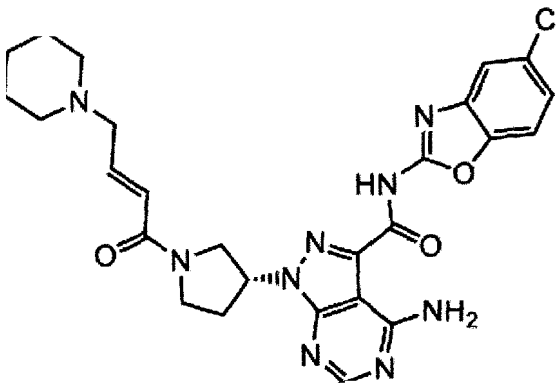
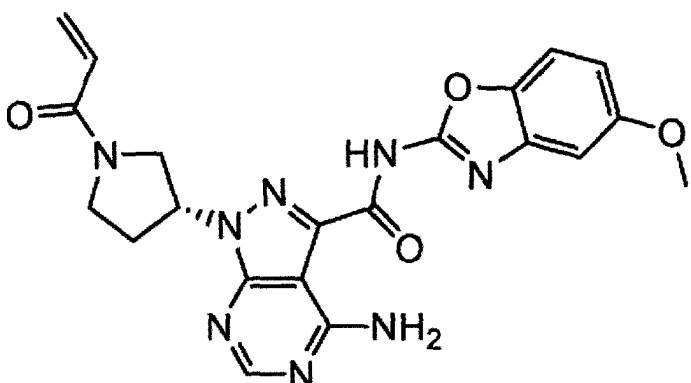
29		<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2,37 (s, 3 H) 3,47 (s, 4 H) 3,51 - 3,66 (m, 1 H) 3,73 - 4,01 (m, 3 H) 4,05 - 4,15 (m, 1 H) 5,42 - 5,57 (m, 1 H) 5,65 (ddd, J = 17,08, 10,25, 2,05 Hz, 1 H) 6,13 (dd, J = 19,13, 5,47 Hz, 1 H) 6,13 (dd, J = 14,69, 5,81 Hz, 1 H) 6,51 - 6,67 (m, 1 H) 7,03 (d, J = 7,52 Hz, 1 H) 7,34 (s a, 1 H) 7,41 (d, J = 8,20 Hz, 1 H) 8,06 (s, 1 H) 8,10 (s, 1 H) 8,22 (s, 2 H)	433,2
30		<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2,36 (dd, J = 12,98, 6,15 Hz, 1 H) 2,54 (d, J = 5,47 Hz, 2 H) 3,51 - 3,68 (m, 0,5 H) 3,73 - 4,11 (m, 4 H) 5,45 (t, J = 6,15 Hz, 1 H) 5,54 (t, J = 6,15 Hz, 1 H) 5,65 (ddd, J = 17,08, 10,25, 2,05 Hz, 2 H) 6,09 - 6,17 (m, 1 H) 6,51 - 6,67 (m, 1 H) 7,02 (s a, 2 H) 7,39 (s a, 1 H) 7,54 (s a, 1 H) 8,01 - 8,15 (m, 3 H) 8,21 (s, 1 H)	437,1

[Tabla 8]

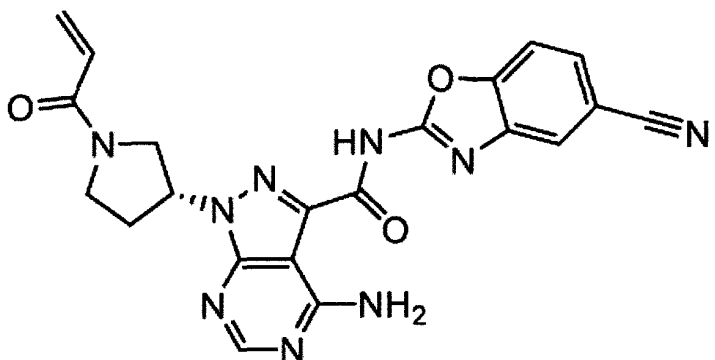
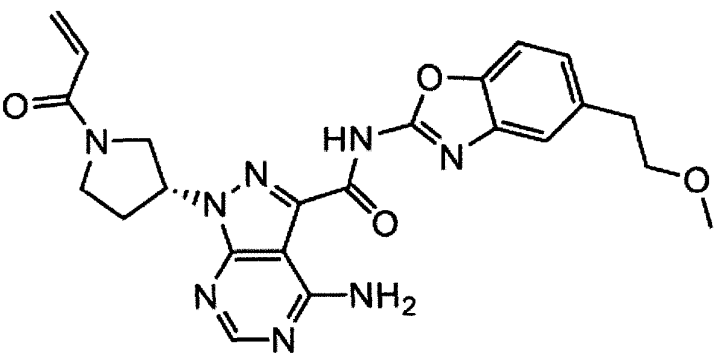
31		<p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2,20 - 2,42 (m, 2 H) 3,59 (s a, 3 H) 3,64 - 4,00 (m, 4 H) 4,09 (d, J = 7,52 Hz, 1 H) 5,38 - 5,56 (m, 1 H) 5,58 - 5,75 (m, 1 H) 6,05 - 6,22 (m, 1 H) 6,46 - 6,71 (m, 1 H) 7,47 (d, J = 8,88 Hz, 2 H) 7,62 - 7,72 (m, 3 H) 7,77 - 7,89 (m, 1 H) 8,08 - 8,13 (m, 1 H) 8,30 (s a, 2 H) 11,05 - 11,16 (m, 1 H)</p>	529,1
32		<p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2,14 (s, 3 H) 2,17 (s, 3 H) 2,34 (s a, 2 H) 2,43 (s a, 2 H) 3,03 - 3,14 (m, 2 H) 3,88 (s a, 5 H) 4,07 (s a, 5 H) 5,41 (s a, 1 H) 5,48 (s a, 1 H) 6,33 - 6,45 (m, 1 H) 6,61 (d, J = 6,83 Hz, 1 H) 7,02 (d, J = 8,20 Hz, 1 H) 7,33 (d, J = 8,20 Hz, 1 H) 7,45 (s a, 1 H) 7,85 (s a, 1 H) 8,10 - 8,15 (m, 2 H) 10,76 (s a, 2 H)</p>	510,1
33		<p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 0,91 - 0,99 (m, 3 H) 2,06 - 2,14 (m, 3 H) 2,28 - 2,38 (m, 3 H) 2,41 (d, J = 6,83 Hz, 2 H) 3,04 - 3,13 (m, 2 H) 4,07 (s a, 4 H) 5,41 (s a, 1 H) 5,49 (s a, 1 H) 6,31 - 6,44 (m, 1 H) 6,62 (d, J = 6,15 Hz, 1 H) 7,01 (d, J = 8,88 Hz, 1 H) 7,32 (d, J = 8,20 Hz, 1 H) 7,48 (s a, 1 H) 7,84 (s a, 2 H) 8,11 (s, 1 H) 8,22 (s, 2 H) 10,94 (s a, 2 H)</p>	524,1

34	<p>(continuación)</p> 	<p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 0,92 (dt, J = 14,35, 7,18 Hz, 6 H) 2,38 - 2,44 (m, 5 H) 3,09 - 3,23 (m, 3 H) 3,96 - 4,23 (m, 3 H) 5,26 - 5,58 (m, 1 H) 6,28 - 6,50 (m, 1 H) 6,56 - 6,72 (m, 1 H) 6,96-7,06 (m, 1 H) 7,27 - 7,36 (m, 1 H) 7,43-7,51 (m, 1 H) 7,79-7,88 (m, 1 H) 8,03(s, 1 H) 8,22 (s, 2 H) 10,85 - 11,00 (m, 1 H)</p>
35		<p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2,07 (d, J = 15,03 Hz, 6H) 2,33(d, J = 7,52 Hz, 2 H) 2,60-2,91 (m, 1 H) 3,03-3,20 (m, 2 H) 4,00 - 4,14 (m, 1 H) 5,31 - 5,58 (m, 2 H) 6,25 - 6,46 (m, 2 H) 6,52 - 6,68 (m, 2 H) 6,95 - 7,06 (m, 1 H) 7,27 - 7,36 (m, 1 H) 7,41 - 7,53 (m, 1 H) 7,80 - 7,91 (m, 2 H) 8,03 (s, 1 H) 8,22 (s, 2 H)</p>

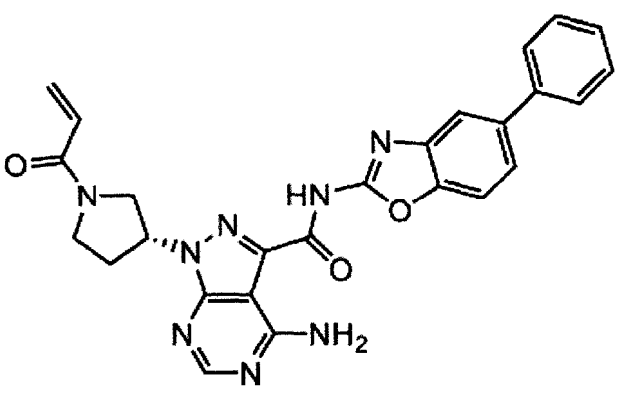
[Tabla 9]

36		<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,60 - 1,70 (m, 1 H) 1,65 (d, J = 12,30 Hz, 4H) 2,33 (d, J = 6,83 Hz, 2 H) 2,41 (s a, 2 H) 3,12 - 3,25 (m, 2 H) 3,19 (d, J = 12,30 Hz, 2 H) 3,68 - 3,79 (m, 2 H) 3,79 - 3,96 (m, 2 H) 3,97 - 4,24 (m, 2 H) 4,02 - 4,15 (m, 1 H) 5,40 (s a, 1 H) 5,49 (s a, 1 H) 6,31 - 6,44 (m, 2 H) 6,62 - 6,68 (m, 2 H) 7,01 (d, J = 8,20 Hz, 2 H) 7,31 (d, J = 8,20 Hz, 2 H) 7,47 (s, 1 H) 7,79 - 7,90 (m, 1 H) 7,84 (s a, 1 H) 8,07 - 8,13 (m, 1 H) 8,07 - 8,14 (m, 1 H) 8,03 (s, 1 H) 8,22 (s, 2 H) 10,93 (s a, 1 H)	536,1
37		<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,34 (s a, 2 H) 1,40 - 1,52 (m, 4 H) 2,33 (s a, 4 H) 2,39 - 2,44 (m, 1 H) 2,93 - 3,20 (m, 2 H) 3,80 - 3,97 (m, 2 H) 4,06 (d, J = 7,52 Hz, 2 H) 5,40 (s a, 1 H) 5,49 (s a, 1 H) 6,31 - 6,44 (m, 1 H) 6,57 - 6,66 (m, 1 H) 7,01 (d, J = 8,20 Hz, 1 H) 7,32 (d, J = 8,20 Hz, 1 H) 7,45 (s, 1 H) 7,84 (s a, 1 H) 8,03 (s, 1 H) 8,22 (s, 2 H) 10,81 (s a, 1 H)	550,1
38		<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2,43 (d, J = 5,61 Hz, 1 H) 3,50 - 3,70 (m, 2 H) 3,74 - 3,88 (m, 2 H) 3,81 (s, 3 H) 3,96 (d, J = 7,07 Hz, 1 H) 4,05 (s a, 1 H) 4,15 (d, J = 7,32 Hz, 1 H) 5,51 (d, J = 6,10 Hz, 1 H) 5,60 (s, 1 H) 5,69 (ddd, 3=15,98, 10,37, 2,44 Hz, 1 H) 6,17 (ddd, J = 16,65, 4,94, 2,32 Hz, 1 H) 6,55 - 6,71 (m, 1 H) 6,92 (dd, J = 8,90, 2,56 Hz, 1 H) 7,20 (s a, 1 H) 7,59 (d, J = 9,02 Hz, 1 H) 8,33 (s, 2 H)	450,2

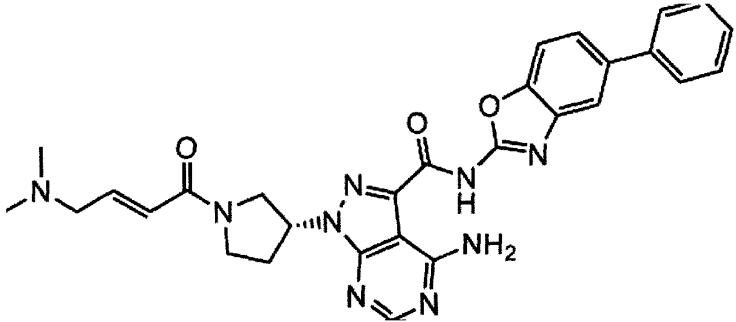
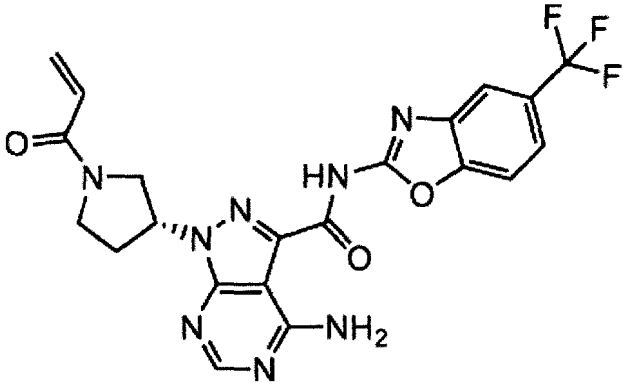
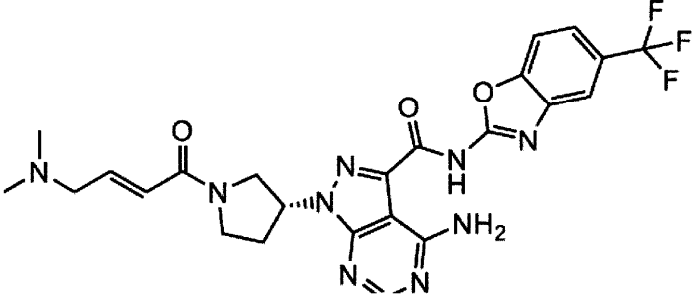
(continuación)

39		<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2,33 (s a, 1 H) 2,66 - 2,70 (m, 1 H) 3,35 (s a, 2 H) 3,74 - 3,90 (m, 3 H) 3,94 (d, J = 7,80 Hz, 1 H) 4,14 (s, 1 H) 5,48 (s, 1 H) 5,56 (s, 1 H) 5,63 - 5,74 (m, 1 H) 6,11 - 6,20 (m, 1 H) 6,54 - 6,68 (m, 1 H) 7,61 (s a, 1 H) 7,67 (s a, 1 H) 7,98 (s a, 1 H) 8,09 - 8,25 (m, 2 H)	444,2
40		<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2,39 (d, J = 6,83 Hz, 2 H) 2,89 (t, J = 6,49 Hz, 2 H) 3,22 (s, 3 H) 3,54 (t, J = 6,49 Hz, 2 H) 3,73 - 3,88 (m, 1 H) 3,93 (d, J = 6,15 Hz, 1 H) 4,01 (s a, 1 H) 4,06 - 4,15 (m, 1 H) 5,45 - 5,70 (m, 2 H) 6,10 - 6,17 (m, 1 H) 6,51 - 6,67 (m, 1 H) 7,19 (m, J = 8,20 Hz, 1 H) 7,47 (s a, 1 H) 7,54 (m, J = 8,20 Hz, 1 H) 8,20 (s a, 2 H) 8,27 (s a, 1 H) 12,13 (s a, 1 H)	477,2

[Tabla 10]

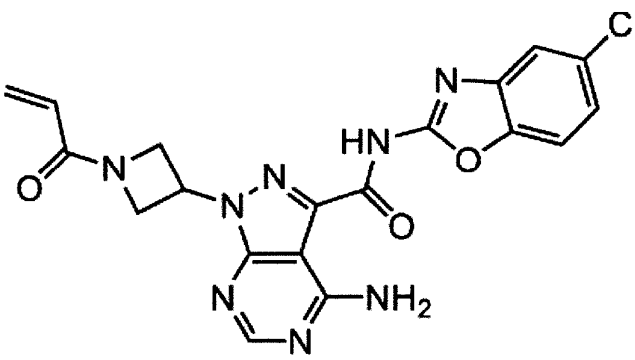
41		<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2,32 - 2,43 (m, 1 H) 3,52 - 3,63 (m, 1 H) 3,74 - 4,02 (m, 2 H) 4,06 - 4,16 (m, 1 H) 5,43 - 5,58 (m, 1 H) 5,62 - 5,70 (m, 2 H) 6,10 - 6,17 (m, 2 H) 6,51 - 6,67 (m, 1 H) 7,31 - 7,37 (m, 1 H) 7,41 - 7,54 (m, 3 H) 7,66 (d, J = 7,52 Hz, 3 H) 7,79 (s a, 1 H) 8,00 - 8,16 (m, 2 H) 8,03 (s, 1 H) 8,22 (s, 2 H)	496,1
----	---	--	-------

(continuación)

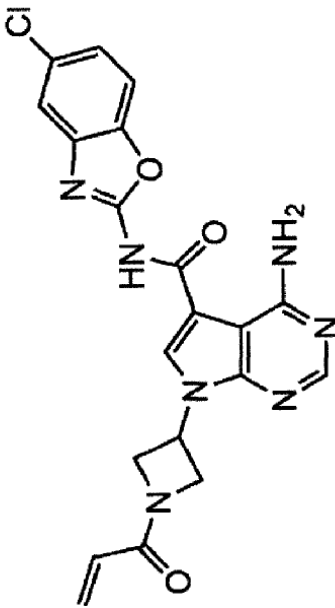
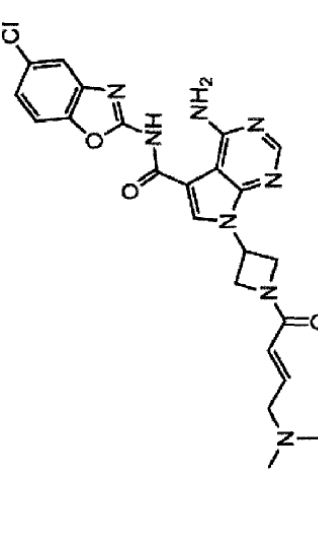
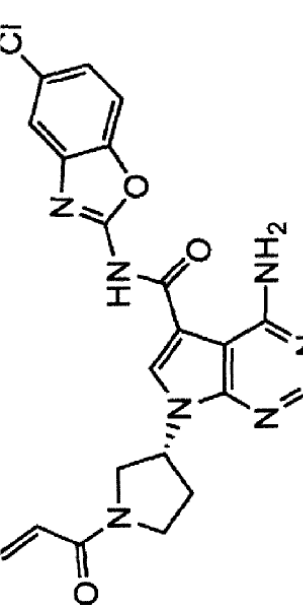
42		<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2,11 (s, 3 H) 2,14 (s, 3 H) 2,34 (s a, 3 H) 2,42 (d, J = 6,83 Hz, 1 H) 3,02 (dd, J = 16,40, 6,15 Hz, 3 H) 3,81 - 3,96 (m, 6 H) 3,97 - 4,23 (m, 4 H) 5,45 (dt, J = 33,50, 6,80 Hz, 1 H) 6,31 - 6,44 (m, 1 H) 6,57 - 6,64 (m, 1 H) 7,30 (d, J = 8,20 Hz, 3 H) 7,40 (d, J = 8,20 Hz, 3 H) 7,59 (s a, 2 H) 7,72 (s, 1 H) 7,87 (s a, 1 H) 8,03 (s, 1 H) 8,22 (s, 2 H) 10,86 (s a, 1 H)	552,1
43		<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2,41 (s a, 1 H) 2,61 (s a, 1 H) 3,62 (s a, 2 H) 3,81 (s a, 1 H) 3,87 (s a, 1 H) 3,96 (s a, 1 H) 4,06 (d, J = 10,25 Hz, 1 H) 4,16 (s a, 1 H) 5,46 - 5,63 (m, 1 H) 5,63 - 5,74 (m, 1 H) 6,10 - 6,23 (m, 1 H) 6,55 - 6,70 (m, 1 H) 7,68 (d, J = 7,52 Hz, 1 H) 7,88 (d, J = 7,52 Hz, 1 H) 8,01 (s a, 1 H) 8,20 (s a, 1 H) 8,30 (s a, 2 H)	487,2
44		<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2,19 (s, 3 H) 2,22 (s, 3 H) 2,28 - 2,39 (m, 1 H) 2,85 (s a, 1 H) 2,98 - 3,00 (m, 1 H) 3,55 (d, J = 11,62 Hz, 1 H) 3,63 - 3,82 (m, 5 H) 3,89 (dd, J = 12,30, 6,83 Hz, 3 H) 3,99 - 4,18 (m, 2 H) 5,39 - 5,52 (m, 1 H) 6,36 - 6,48 (m, 1 H) 6,57 - 6,66 (m, 1 H) 7,36 (d, J = 8,20 Hz, 1 H) 7,52 (d, J = 8,20 Hz, 1 H) 7,74 (s, 1 H) 7,87 (s a, 1 H) 8,12 (d, J = 5,47 Hz, 1 H) 10,68 (s a, 1 H)	544,3

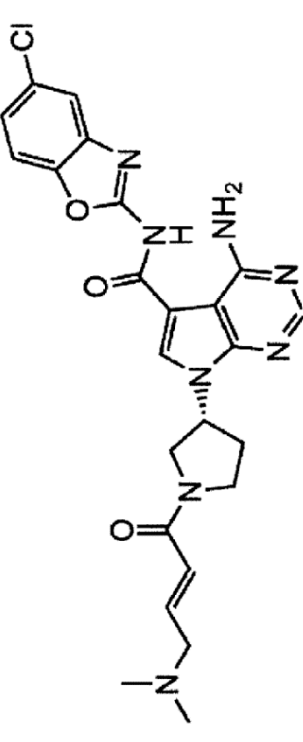
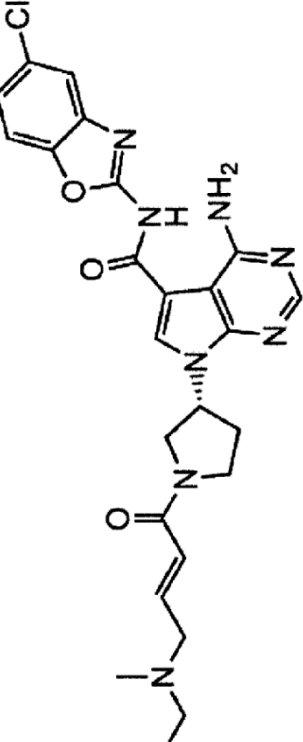


(continuación)

45		$^1\text{H}$ RMN (400 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) $\delta$ ppm 4,33 (d, $J$ = 4,78 Hz, 1 H) 4,41 (d, $J$ = 9,57 Hz, 1 H) 4,58 (s a, 1 H) 4,72 (t, $J$ = 8,54 Hz, 1 H) 5,70 (d, $J$ = 10,25 Hz, 2 H) 6,14 (d, $J$ = 17,08 Hz, 1 H) 6,37 (dd, $J$ = 17,08, 10,25 Hz, 1 H) 6,96 - 7,02 (m, 1 H) 6,99 (d, $J$ = 6,15 Hz, 1 H) 7,31 (d, $J$ = 8,88 Hz, 1 H) 7,38 (s, 1 H) 7,85 (s a, 1 H) 8,03 (s, 1 H) 8,22 (s, 2 H) 10,97 (s a, 1 H)	466,2
----	---	---	-------

[Tabla 11]

46		<p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 4,21 - 4,34 (m, 1 H) 4,42 (t, J = 9,23 Hz, 1 H) 4,61 (d, J = 5,47 Hz, 1 H) 4,65 - 4,74 (m, 1 H) 5,52 (d, J = 5,47 Hz, 1 H) 5,69 (dd, J = 10,25, 2,05 Hz, 1 H) 6,13 (dd, J = 17,08, 2,05 Hz, 1 H) 6,36 (dd, J = 17,08, 10,25 Hz, 1 H) 6,99 (d, J = 8,20 Hz, 1 H) 7,31 (d, J = 8,20 Hz, 1 H) 7,39 (s, 1 H) 7,98 - 8,05 (m, 1 H) 8,18 (s a, 1 H) 8,22 (s, 2H)</p>	438,2
47		<p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2,10 - 2,17 (m, 6 H) 3,02 (d, J = 5,47 Hz, 2 H) 4,20 - 4,27 (m, 2 H) 4,40 (t, J = 9,23 Hz, 2 H) 4,57 (d, J = 5,47 Hz, 2 H) 4,69 (t, J = 8,54 Hz, 2 H) 5,52 (s a, 1 H) 6,15 (d, J = 15,72 Hz, 1 H) 6,58 - 6,66 (m, 1 H) 7,04 (d, J = 8,20 Hz, 1 H) 7,35 (d, J = 8,20 Hz, 1 H) 7,43 (s, 1 H) 8,11 (s a, 1 H) 8,18 (s, 2 H)</p>	495,2
48		<p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2,25 - 2,43 (m, 2 H) 3,73 - 3,81 (m, 2 H) 3,86 - 3,97 (m, 2 H) 4,06 - 4,15 (m, 1 H) 5,23 (s a, 1 H) 5,34 (d, J = 6,15 Hz, 2 H) 5,63 - 5,73 (m, 3 H) 6,12 - 6,21 (m, 2 H) 6,55 - 6,67 (m, 2 H) 6,95 (d, J = 8,20 Hz, 2 H) 7,10 (s a, 1 H) 7,25 (d, J = 8,20 Hz, 2 H) 7,39 (s a, 2 H) 7,63 (s, 1 H) 7,67 (s, 2 H) 8,02 (s, 1 H) 8,27 (s a, 4 H) 10,29 (s a, 1 H)</p>	452,1

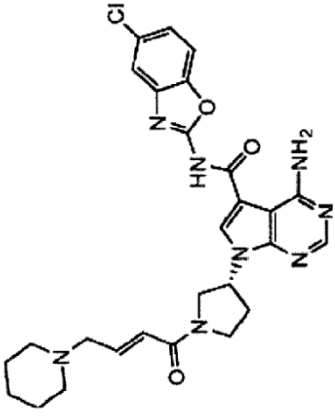
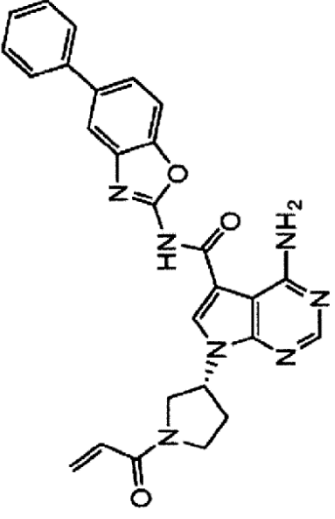
49		<p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2,10 (s, 3 H) 2,15 (s, 3 H) 2,95 - 3,09 (m, 4 H) 3,02 (d, J = 17,77 Hz, 4 H) 3,13 (s, 17 H) 5,16 - 5,40 (m, 3 H) 6,26 - 6,51 (m, 1 H) 6,56 - 6,74 (m, 1 H) 6,90 - 7,06 (m, 1 H) 7,22 - 7,32 (m, 1 H) 7,36 - 7,48 (m, 1 H) 7,59 - 7,76 (m, 1 H) 7,96 - 8,09 (m, 1 H) 8,25 (s, 2 H)</p>	509,1
50		<p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 0,95 (dt, 3=11,28, 7,00 Hz, 3 H) 2,11 (d, J = 12,98 Hz, 2 H) 2,27 - 2,45 (m, 2 H) 3,13 (m, 2 H) 3,87 - 3,97 (m, 1 H) 3,98 - 4,24 (m, 1 H) 5,12 - 5,42 (m, 1 H) 6,30 - 6,50 (m, 1 H) 6,58 - 6,73 (m, 1 H) 6,99 - 7,07 (m, 1 H) 7,31 - 7,38 (m, 1 H) 7,40 - 7,46 (m, 1 H) 7,77 - 7,85 (m, 1 H) 8,02 - 8,08 (m, 1 H) 8,19 (s, 2 H)</p>	523,2

(continuación)

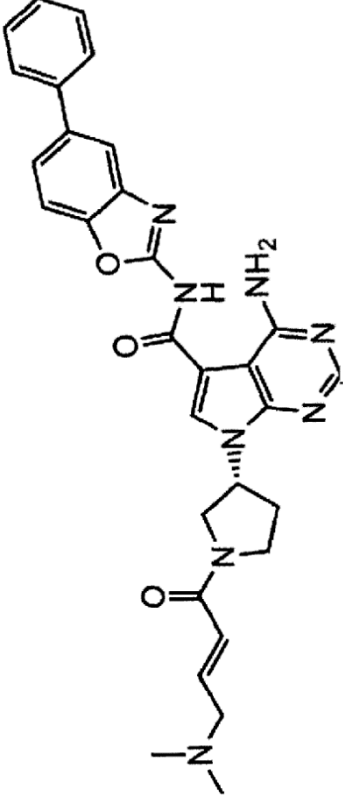
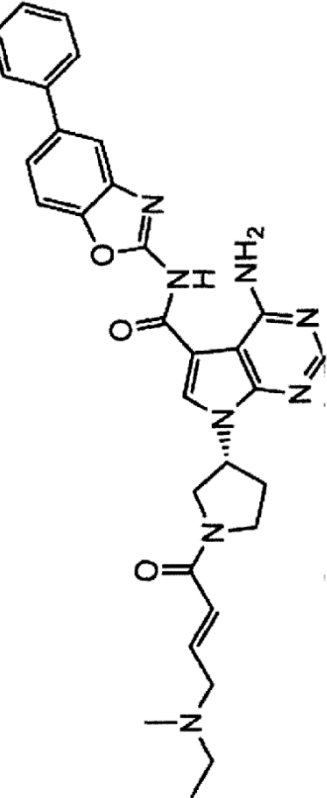
[Table 12]

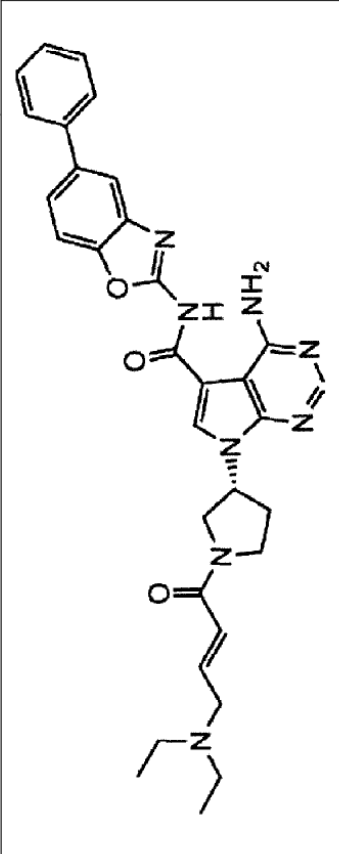
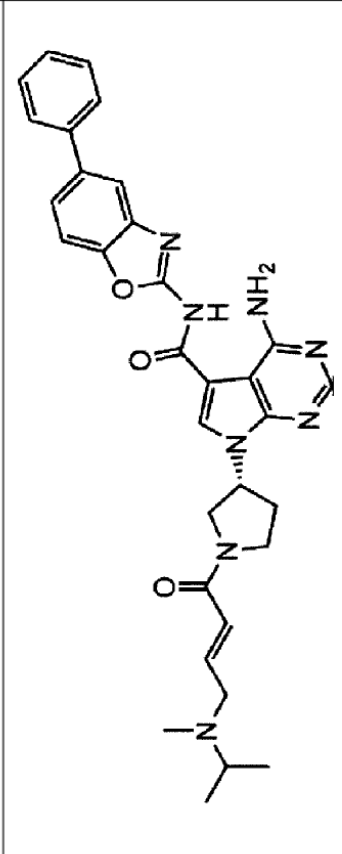
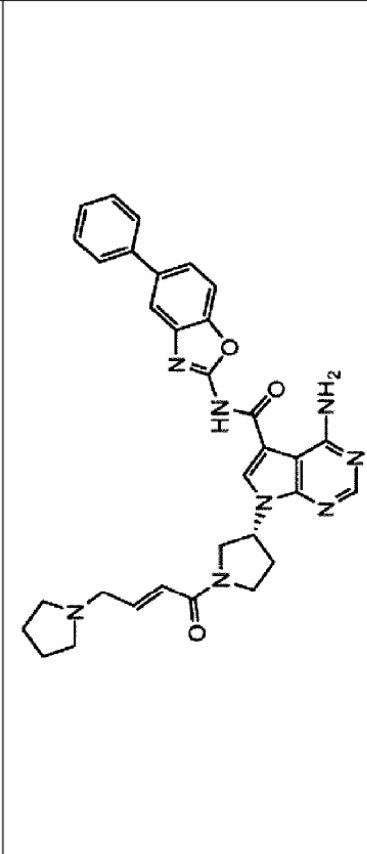
51		<p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 0,88 - 0,97 (m, 6 H) 2,38 - 2,52 (m, 4 H) 3,13 - 3,34 (m, 2 H) 3,70 (d, J = 6,83 Hz, 1 H) 3,78 - 3,96 (m, 1 H) 3,97 - 4,23 (m, 1 H) 5,14 - 5,41 (m, 1 H) 6,32 - 6,49 (m, 1 H) 6,67 (tt, J = 13,84, 7,00 Hz, 1 H) 6,99 (d, J = 8,20 Hz, 1 H) 7,30 (dd, J = 8,54, 2,39 Hz, 1 H) 7,41 (s a, 1 H) 7,74 (d, J = 13,67 Hz, 1 H) 8,03 (s, 1 H) 8,21 (s, 2 H)</p>	537,2
52		<p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 0,92 (dd, J = 11,28, 6,49 Hz, 6 H) 2,02 - 2,14 (m, 1 H) 2,08 (d, J = 13,67 Hz, 3 H) 2,76 (dt, J = 12,98, 6,49 Hz, 1 H) 3,14 (dd, J = 17,08, 6,15 Hz, 1 H) 3,71 (s a, 1 H) 3,79 - 3,96 (m, 1 H) 3,97 - 4,26 (m, 1 H) 5,13 - 5,37 (m, 1 H) 6,30 - 6,47 (m, 1 H) 6,54 - 6,70 (m, 1 H) 6,94 - 7,06 (m, 1 H) 7,27 - 7,36 (m, 1 H) 7,39 - 7,45 (m, 1 H) 7,71 - 7,80 (m, 1 H) 8,04 (s, 1 H) 8,20 (s, 2 H)</p>	537,2
53		<p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,61 - 1,72 (m, 4 H) 3,09 - 3,34 (m, 2 H) 3,86 (d, J = 6,83 Hz, 1 H) 3,95 - 4,22 (m, 1 H) 5,09 - 5,37 (m, 1 H) 6,30 - 6,48 (m, 1 H) 6,58 - 6,76 (m, 1 H) 6,89 - 7,01 (m, 1 H) 7,20 - 7,29 (m, 1 H) 7,38 - 7,44 (m, 1 H) 7,59 - 7,69 (m, 1 H) 7,98 - 8,06 (m, 1 H) 8,03 (s, 1 H) 8,22 (s, 2 H)</p>	535,2

(continuación)

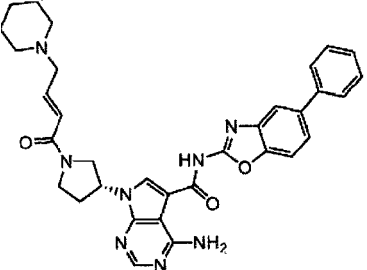
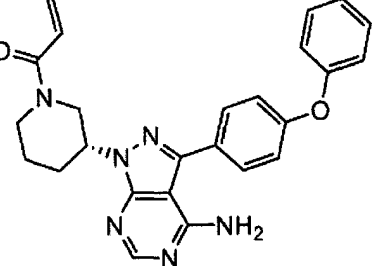
54		<p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,19-1,30 (m, 1 H) 1,33 (s a, 3 H) 1,40-1,51 (m, 6 H) 2,24 - 2,36 (m, 7 H) 2,41 -2,51 (m, 12H)3,04 (dd, J = 17,77, 6,15 Hz, 3 H) 3,13 (s a, 2 H) 3,47 (s a, 16 H) 3,71 (s a, 11 H) 3,88 (dd, J = 12,64, 6,49 Hz, 10 H) 3,96 - 4,22 (m, 6 H) 5,09 - 5,46 (m, 1 H) 6,33 - 6,44 (m, 1 H) 6,52 - 6,78 (m, 1 H) 6,93 - 7,03 (m, 1 H) 7,22-7,34 (m, 1 H) 7,36 - 7,48 (m, 1 H)7,72 (d, J = 15,03 Hz, 1 H) 8,03 (s, 1 H) 8,22 (s, 2 H)</p>	549,3
55		<p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2,36 (s a, 1 H) 3,76 (s a,2H) 3,91 - 4,09 (m 4 H) 5,26 (s a, 1 H) 5,36 (s a, 1 H) 5,64 - 5,73 (m, 2 H) 6,12 - 6,21 (m, 2 H) 6,62 (d, J = 9,57 Hz, 1 H) 7,29 - 7,38 (m, 3 H) 7,43 (d, J = 7,52 Hz, 6 H) 7,62 (d, J = 6,83 Hz, 4 H) 7,68 (s a, 3 H) 7,90 (s a, 2 H) 8,07 (s, 1 H) 8,21 (s, 2 H)</p>	494,3

[Tabla 13]

56		<p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2,11 (s, 3 H) 2,14 (s, 3 H) 2,35 (s a, 1 H) 3,02 (dd, J = 17,08, 5,47 Hz, 2 H) 4,07 (s a, 5 H) 5,14 - 5,41 (m, 1 H) 6,34 - 6,45 (m, 1 H) 6,56 - 6,72 (m, 1 H) 7,31 (s a, 1 H) 7,43 (s a, 2 H) 7,48 (s a, 1 H) 7,63 (d, J = 5,47 Hz, 2 H) 7,71 (s a, 1 H) 7,97 (s a, 1 H) 8,06 - 8,11 (m, 1 H) 8,21 (s, 2 H)</p>	551,3
57		<p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 0,99 (dt, J = 10,93, 7,18 Hz, 3 H) 2,13 (s, 3 H) 2,29 - 2,45 (m, 2 H) 3,07 - 3,19 (m, 2 H) 4,10 (s a, 1 H) 5,29 (s a, 1 H) 5,38 (s a, 1 H) 6,38 - 6,49 (m, 1 H) 6,64 - 6,74 (m, 1 H) 7,36 (d, J = 19,82 Hz, 2 H) 7,47 (s a, 4 H) 7,65 (s a, 2 H) 7,73 (s a, 2 H) 7,93 (s a, 1 H) 8,10 (s, 1 H) 8,26 (s, 2 H)</p>	565,3

58	<p>(continuación)</p> 	<p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 0,85 - 1,00 (m, 6 H) 2,35 - 2,45 (m, 4 H) 3,09 - 3,34 (m, 1 H) 3,17 (d, J = 10,93 Hz, 1 H) 4,06 (s a, 1 H) 5,17 - 5,43 (m, 1 H) 6,36 - 6,47 (m, 1 H) 6,62 - 6,72 (m, 1 H) 7,27 - 7,38 (m, 1 H) 7,31 (s, 1 H) 7,36 (s, 1 H) 7,44 (s a, 3 H) 7,62 (d, J = 6,15 Hz, 2 H) 7,70 (s a, 1 H) 7,90 (s a, 1 H) 8,07 (s, 1 H) 8,18 - 8,26 (m, 1 H) 8,22 (s, 2 H)</p>
59		<p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 0,92 (dd, J = 11,28, 6,49 Hz, 6 H) 2,07 (d, J = 13,67 Hz, 3 H) 2,60 - 2,87 (m, 2 H) 3,13 (dd, J = 17,08, 5,47 Hz, 2 H) 4,06 (s a, 1 H) 5,14 - 5,45 (m, 1 H) 6,28 - 6,50 (m, 1 H) 6,52 - 6,73 (m, 1 H) 7,29 - 7,39 (m, 3 H) 7,43 (s a, 4 H) 7,62 (d, J = 6,83 Hz, 3 H) 7,70 (s a, 2 H) 7,89 (s a, 1 H) 8,07 (s, 1 H) 8,23 (s, 2 H)</p>
60		<p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,60 - 1,72 (m, 4 H) 2,43 (d, J = 6,15 Hz, 4 H) 3,09 - 3,35 (m, 2 H) 4,07 (s a, 1 H) 5,25 (s a, 1 H) 5,34 (s a, 1 H) 6,34-6,73 (m, 1 H) 7,31 (s a, 1 H) 7,36 (s a, 1 H) 7,43 (d, J = 6,83 Hz, 2 H) 7,61 (s a, 2 H) 7,70 (s a, 1 H) 7,91 (s a, 1 H) 8,07 (s, 1 H) 8,22 (s, 2 H)</p>

[Tabla 14]

61		RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,34 (s a, 2 H) 1,46 (s a, 4 H) 2,29 (s a, 4 H) 3,04 (dd, J = 17,43, 5,81 Hz, 2 H) 4,06 (s a, 1 H) 5,20 - 5,40 (m, 1 H) 6,32 - 6,44 (m, 1 H) 6,59 - 6,68 (m, 1 H) 7,31 (s a, 1 H) 7,37 (s a, 1 H) 7,43 (d, J = 8,20 Hz, 2 H) 7,62 (d, J = 6,15 Hz, 2 H) 7,70 (s a, 1 H) 7,92 (s a, 1 H) 8,07 (s, 1 H) 8,22 (s, 2 H)	591,4
Compuesto de referencia 1		<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,47 - 1,69 (m, 1 H) 1,86 - 1,97 (m, 1 H) 2,05 - 2,17 (m, 1 H) 2,17 - 2,32 (m, 1 H) 2,93 - 3,06 (m, 0,5 H) 3,12 - 3,26 (m, 1 H) 3,27 - 3,36 (m, 0,5 H) 3,64 - 3,75 (m, 0,5 H) 4,03 - 4,13 (m, 0,5 H) 4,15 - 4,27 (m, 1 H) 4,49 - 4,60 (m, 0,5 H) 4,62 - 4,79 (m, 1 H) 5,53 - 5,75 (m, 1 H) 6,02 - 6,17 (m, 1 H) 6,65 - 6,93 (m, 1,5 H) 7,08 - 7,23 (m, 5,5 H) 7,38 - 7,49 (m, 2 H) 7,61 - 7,71 (m, 2 H) 8,23 - 8,34 (m, 1 H)	441,5

Ejemplo ensayo 1 medición de la actividad inhibidora de BTK (*in vitro*)

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

10 En referencia a la medición de la actividad inhibidora de los compuestos, en primer lugar, los compuestos usados en la presente invención se diluyeron por etapas con DMSO. Posteriormente, proteína BTK, un péptido sustrato (la concentración final era 1 μM), cloruro de magnesio (la concentración final era 10 mM), ATP (la concentración final era 45 μM), y una solución DMSO de los compuestos usados en la presente invención (la concentración final de DMSO era de 5%) se añadieron a una solución tampón para la reacción quinasa (HEPES 20 mM (pH 7,5), ditiotreitól 2 mM, Triton X-100 al 0,01 %), y después de que la solución se hubiera incubado durante 40 minutos a 25 °C, se realizó una reacción de la quinasa. La reacción se terminó añadiendo EDTA al anterior con el fin de obtener una concentración final de 30 mM. Por último, un péptido sustrato que no se fosforiló (S) y un péptido fosforilado (P) se separaron y detectaron mediante electroforesis capilar en microcanal con un Lector II LabChip EZ (PerkinElmer, Inc.). Las cantidades de la reacción de fosforilación se determinaron a partir de las alturas de los picos respectivos de S y P, y la concentración del compuesto a la que la reacción de fosforilación podría suprimirse en un 50% se definió como el valor de la CI50 (nM). Los resultados se muestran en la Tabla 15 a la Tabla 17 a continuación.

[Tabla 15]

Ejemplo n.º	Valor de CI50 de la actividad inhibidora de BTK (nM)
1	0,415
2	0,464
3	0,443
4	0,888
5	1,253
6	0,738
7	0,457
8	1,266
9	1,37
10	2,384
11	2,143
12	0,433
13	0,813
14	14,141
15	0,786



(continuación)

Ejemplo n.º	Valor de CI50 de la actividad inhibidora de BTK (nM)
16	0,733
17	0,811
18	0,788
19	0,69
20	0,801
21	0,777
22	14,209
23	1,583
24	0,591
25	1,166
26	2,788

[Tabla 16]

Ejemplo n.º	Valor de CI50 de la actividad inhibidora de BTK (nM)
27	1,433
28	0,559
29	0,485
30	0,566
31	1,671
32	0,634
33	0,887
34	0,79
35	0,792
36	0,867
37	0,786
38	0,888
39	1,12
40	2,087
41	0,442
42	0,771
43	0,546
44	0,877
45	1,249
46	3,272
47	7,345
48	0,836
49	1,529
50	1,407
51	1,48
52	1,195

[Tabla 17]

Ejemplo n.º	Valor de CI50 de la actividad inhibidora de BTK (nM)
53	1,675
54	1,436
55	0,799
56	1,337
57	1,507
58	1,844
59	1,507
60	1,88
61	2,341

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

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

10 1) Medición de la actividad inhibidora de BTK

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

2) Medición de la actividad inhibidora de EGFR

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

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

3) Selectividad de inhibición de BTK

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

[Tabla 18]

Ejemplo n.º	Valor de CI50 de la actividad inhibidora de EGFR (nM)/Valor de CI50 de la actividad inhibidora de BTK (nM)
4	929,2
5	241,0
6	33,3
8	22,9
9	28,4

(continuación)

Ejemplo n.º	Valor de CI50 de la actividad inhibidora de EGFR (nM)/Valor de CI50 de la actividad inhibidora de BTK (nM)
11	1294,6
12	84,2
13	28,8
14	128,1
15	145,0
16	158,1
17	157,2
18	121,3
19	144,8
20	138,2
21	147,4
22	260,1
25	173,7
26	642,8
30	21,3
32	43,1
33	43,4
34	79,3
35	35,1
36	59,8

[Tabla 19]

Ejemplo n.º	Valor de CI50 de la actividad inhibidora de EGFR (nM)/Valor de CI50 de la actividad inhibidora de BTK (nM)
37	70,5
39	37,5
40	10,0
42	19,4
44	17,1
47	20,4
49	24,8
50	22,1
51	31,1
52	20,6
53	25,5
54	37,1
56	17,6
57	19,3
58	23,5
59	16,3
60	32,4
61	67,5
Compuesto de referencia 1	1,3

- 5 A partir de estos resultados de ensayo, Resultó evidente que la selectividad del compuesto utilizado en la presente invención hacia la inhibición de BTK sobre la quinasa EGFR *in vitro* fue de aproximadamente 7,5 veces o más en comparación con la del compuesto de referencia 1, y los compuestos utilizados en la presente invención tienen una excelente selectividad de inhibición de BTK. Estos resultados muestran que los compuestos usados en la presente invención pueden reducir los efectos adversos en comparación con los inhibidores de BTK existentes.

Ejemplo de ensayo 3 Ensayo para medir la actividad inhibidora frente a las líneas de células que expresan BTK y EGFR(*in vitro*), y comparación con su selectividad para

linfocitos TMD8, que son de una línea celular del linfoma difuso de linfocitos B grandes que expresan BTK, se suspendieron en medio RPMI1640 (Life Technologies Corp.) que contenía suero de feto de bovino al 10%. linfocitos A431, que expresan en exceso EGFR, una línea de células de carcinoma epidermoide humano muy activado, se suspendieron en DMEM, medio con una elevada concentración de glucosa (Life Technologies Corp.) que contiene suero de feto de bovino al 10%. Las suspensiones celulares se inocularon en cada pocillo de microplacas de fondo plano de 384 pocillos, y se cultivaron las células durante un día a 37 °C en una estufa incubadora que contiene dióxido de carbono gas al 5%. Los compuestos usados en la presente invención y el compuesto de referencia 1 se disolvieron cada uno en DMSO, y las soluciones se diluyeron hasta una concentración de 500 veces la concentración final del compuesto de ensayo con DMSO. Una solución de DMSO de los compuesto de ensayo se diluyó con el medio utilizado en la suspensión de cada célula, y esta se añadió a cada uno de los pocillos de las placas de cultivo celular de tal manera que la concentración final de DMSO sería de 0,2%. Las células se cultivaron adicionalmente durante tres días a 37 °C en una estufa incubadora que contiene dióxido de carbono gas al 5%. El recuento del número de células antes de la adición de los compuestos y después del cultivo durante tres días en presencia de los compuestos, se realizó con un CELLTITER GLO (Promega Corp.) sobre la base del protocolo recomendado por Promega Corp. La relación de inhibición de la proliferación se calculó mediante la siguiente fórmula, y se determinó la concentración del compuesto de ensayo que inhibe el 50% (GI50 (nM)).

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

T: Intensidad de luminiscencia de un pocillo en el que se añadió el compuesto de ensayo

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

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

Cuando se realiza una comparación entre la actividad inhibidora de la proliferación celular frente a células A431 que depende de la señalización de la proliferación de EGFR y la actividad inhibidora de la proliferación celular frente a células TMD8 que depende de la señalización de la proliferación de BTK, se puede evaluar la influencia de las quinasas respectivas a un nivel celular. Es decir, cuando se calcula la "relación de inhibición de proliferación celular de A431/relación de inhibición de proliferación celular de TMD8", se contempla que, a medida que el valor de la relación es más grande, la selectividad para BTK por encima de EGFR en las células es mayor. Los valores de "relación de inhibición de proliferación celular de A431/relación de inhibición de proliferación celular de TMD8" se indican en la Tabla 20 y Tabla 21.

[Tabla 20]

Ejemplo n.º	Relación de inhibición de la proliferación de células A431/Relación de inhibición de la proliferación de células TMD8
1	1062,9
2	> 1033,6
6	2786,0
7	5440,9
8	25303,8
9	8196,7
10	5860,5
12	3077,4
13	4872,2
14	> 1400,6
15	16442,0
16	> 16313,2
17	> 12345,7
18	> 15625,0
19	> 17825,3
20	> 19120,5
21	4909,1
22	> 12468,8
23	> 10680
24	3266,5
25	2793,0
27	4155,9

(continuación)

Ejemplo n.º	Relación de inhibición de la proliferación de células A431/Relación de inhibición de la proliferación de células TMD8
28	2040,3
29	1243,4
30	5164,3
32	> 11123,5
33	> 18281,5
34	> 22471,9
35	> 18691,6
38	2868,1
39	> 3510,0
40	> 3159,6
41	1667,7
42	3934,1

[Tabla 21]

Ejemplo n.º	Relación de inhibición de la proliferación de células A431/Relación de inhibición de la proliferación de células TMD8
44	10905,1
46	7662,2
48	2496,4
49	> 3260,5
50	> 2767,8
51	> 2044,6
52	> 3617,9
53	> 1535,4
54	> 2675,9
Compuesto de referencia 1	117,9

- 5 A partir de estos resultados de ensayo, resultó evidente que la selectividad de la inhibición de BTK de los compuestos utilizados en la presente invención sobre la quinasa EGFR en la relación de inhibición de la proliferación celular (*in vitro*) es aproximadamente de 8,5 veces o más en comparación con el Compuesto de referencia 1, y los compuestos usados en la presente invención tienen también una excelente selectividad de inhibición de BTK no solo en los niveles de la quinasa, sino también en niveles celulares. Estos resultados muestran que los compuestos usados en la presente  
10 invención pueden reducir los efectos adversos en comparación con los inhibidores de BTK existentes.

#### Ejemplo de ensayo 4 Actividad inhibidora frente activación de linfocitos B usando células Ramos

- 15 Línea celular derivada del linfoma de linfocitos B humanos, Se suspendieron células Ramos en medio RPMI1640, y a continuación las células se inocularon en una placa de cultivo a una concentración de  $2,0 \times 10^6$  (células/pocillo). Se cultivaron las células en una estufa incubadora de CO<sub>2</sub> (Sanyo Electric Biomedical Co., Ltd.) a 37 °C durante 12 horas. Cada uno del Compuesto de referencia 1, el Compuesto de ejemplo 12, y el Compuesto de ejemplo 13 se diluyó por etapas con DMSO, la dilución se añadió a la placa inoculada con las células, y las células se cultivaron en una estufa incubadora con CO<sub>2</sub> durante 1 hora. Después, se proporcionaron 10 minutos de estimulación con anticuerpo F(ab')<sub>2</sub>  
20 de cabra dirigido contra IgM humana-UNLB (southern biotech Corp.). Posteriormente, se recogieron las células, y 50 µl de (un extracto celular (NP-40; Invitrogen, Inc.) que contenía un inhibidor 1 x de la proteasas (Hoffmann-La Roche AG) y un cóctel inhibidor 1 x de la fosfatasa (Sigma-Aldrich Co.)) se añadió a los aglomerados celulares. Los aglomerados celulares se dejaron reposar durante 10 minutos sobre hielo. La cantidad de proteína en el extracto celular recogido se analizó cuantitativamente mediante un ensayo de proteína DC (Bio-Rad Laboratories, Inc.), y 20 µg de proteínas por hilera se aplicaron a un Criterion TGXTM (Bio-Rad Laboratories, Inc.). Después de que se realizara la electroforesis, se realizó una transferencia Western con Trans-Blot™ Turbo™ (Bio-Rad Laboratories, Inc.). Posteriormente, Se detectaron la proteína BTK fosforilada y la proteína BTK con LAS4000 (GE Healthcare, Inc.) con anticuerpo BTK fosfor (pY223) (EPITOMICS Inc.) y un anticuerpo BTK (Abcam, plc.). Después, se obtuvo una relación de proteína BTK fosforilada a proteína BTK a partir de una intensidad de luminiscencia de cada una de las proteínas detectadas, y la concentración del compuesto a la que podría suprimirse en un 50% la proteína BTK fosforilada se definió como el valor de la CI50. La Tabla 22 muestra la concentración inhibidora de BTK fosforilada (CI50; (nM)).  
30

La Tabla 22 mostró que el Compuesto de referencia 1 presentó la inhibición de la fosforilación de BTK a 0,70 (nM), mientras que los compuestos usados en la presente invención presentaron inhibiciones de la fosforilación de BTK equivalentes o mayores, y se encontró que los compuestos usados en la presente invención inhiben una señal de activación de un linfocito B a través de la estimulación de un receptor de linfocitos B.

5 Se sabe que Rituxán dirigido linfocitos B presenta un efecto en enfermedades autoinmunitarias inducido por autoanticuerpos, incluyendo artritis reumatoide (Bibliografía no de patente: Rastetter et al., Annu Rev Med, 55, 2004).

10 Debido a que se confirmó a partir del ensayo que los compuestos usados en la presente invención suprimen la activación de los linfocitos B a través de la estimulación de un receptor de linfocitos B, se consideró que los compuestos usados en la presente invención presentaban una excelente eficacia farmacológica frente a las enfermedades autoinmunitarias asociadas con linfocitos B implicados en la producción de autoanticuerpos.

[Tabla 22]

Ejemplo n.º	Concentración inhibidora de BTK fosforilada (CI50; (nM))
12	0,18
13	0,25
Compuesto de referencia 1	0,70

15 Ejemplo de ensayo 5 Actividad inhibidora frente a la reacción alérgica usando células RBL-2H3

20 Células de leucemia basófila de rata, RBL-2H3, se suspendieron en medio MEM que contenía FBS al 10%, y a continuación las células se inocularon en una placa de cultivo, y se cultivaron en una estufa incubadora con CO<sub>2</sub> (Sanyo Electric Biomedical Co., Ltd.) a 37 °C durante 12 horas. Después que se retiró un cultivo sobrenadante y se lavaron las células, una solución de IgE de ratón dirigida contra DNP (Alpha Diagnostic Inc.) se añadió a la anterior, y las células se cultivaron en la estufa incubadora con CO<sub>2</sub> durante 1 hora. Después que se retiró un cultivo sobrenadante y se lavaron las células, se añadió un medio MEM al anterior. Cada uno del Compuesto de referencia 1, el Compuesto de ejemplo 1, el Compuesto de ejemplo 12, y el Compuesto de ejemplo 13 se diluyó por etapas con DMSO, la dilución se añadió a la placa inoculada con células, y las células se cultivaron en la estufa incubadora con CO<sub>2</sub> durante 30 minutos.

30 Además, una solución de DNP-BSA (LSL, Inc.) se añadió a la anterior y las células se cultivaron en la estufa incubadora de CO<sub>2</sub> durante 15 minutos. Se recogió un cultivo sobrenadante y se hizo reaccionar, con un kit PGD<sub>2</sub>-MOX EIA kit (Cayman Chemical Inc.) sobre la base del protocolo adjunto al anterior, y se midió la absorbancia mediante SUNRISE RAINBOW THERMO (TECAM Inc.). La cantidad de PGD<sub>2</sub> en el cultivo sobrenadante se calculó sobre la base de la absorbancia medida, y la concentración del compuesto en que la cantidad de producción de PGD<sub>2</sub> que podría suprimirse en un 50% en comparación con el control se definió como el valor de la CI50 (nM). La Tabla 23 muestra las concentraciones en las que la producción de PGD<sub>2</sub> está inhibida (CI50; (nM)).

35 La Tabla 23 mostró que el compuesto de Referencia 1 presentó una inhibición de la producción de PGD<sub>2</sub> a aproximadamente 350 (nM), aunque los compuestos usados en la presente invención presentaron una propiedades de inhibición de la producción de PGD<sub>2</sub> mucho más fuerte que la del Compuesto de referencia 1.

40 Cuando los anticuerpos IgE se unen a los receptores de FCε sobre los mastocitos, y aquellos anticuerpos están reticulados por un antígeno, los mastocitos se activan y diversos mediadores químicos (histamina, PGD<sub>2</sub>, or leucotrieno) se excretan o secretan. Estos se sabe que están significativamente asociados con la incidencia de enfermedades alérgicas, por ejemplo, asma bronquial y rinitis alérgica (Bibliografía no de patente: Ellmeier W., et al., FEBS Journal., 278, 2011).

45 Debido a que se confirmó que los compuestos usados en la presente invención regulan la excreción o secreción de los mediadores químicos de los mastocitos posteriormente al receptor de FCε, los compuestos usados en la presente invención se consideró que presentaban una excelente eficacia farmacológica frente a las enfermedades alérgica.

[Tabla 23]

Ejemplo n.º	Concentración inhibidora de la producción de PGD <sub>2</sub> (CI50; (nM))
1	37
12	15
13	26
Compuesto de referencia 1	348

Ejemplo de ensayo 6 Modelo de artritis inducida por colágeno en ratón (efecto preventivo)

El ensayo se realizó de acuerdo con el método descrito en la bibliografía no de patente (Brand DD, et al., Nat Protoc. 2007; 2,1269-1275, Xu D. et al., JPET, abril de 2012; 341(1): 90-103). Se inyectó por vía intracutánea a ratones/DBA/1

macho de siete semanas de edad (CHARLES RIVER LABORATORIES JAPAN, INC.) en el dorso con 100 µl/cuerpo de una cantidad igual de solución mixta (emulsión) de 4 mg/ml de una solución de colágeno de tipo 2 de bovino (emulsión) (Collagen Research Center) y un adyuvante de freund completo (DIFCO Inc.) (inmunización inicial). Después de 21 días del anterior, se inyectaron intracutáneamente los ratones en la base de la cola con 100 µl/cuerpo de la cantidad igual de solución mixta (emulsión) de una solución de 4 mg/ml de colágeno de tipo 2 de bovino (Collagen Research Center) y un adyuvante de freund completo (DIFCO Inc.) para llevar a cabo una inmunización adicional. La administración oral, una vez al día de vehículo, el Compuesto de ejemplo 12, Compuesto de ejemplo 13, o Compuesto de referencia 1 se continuó durante 21 días incluyendo el día en el que se realizó la inmunización adicional (tomado como día 0). Se puntuaron los síntomas de la artritis en el día 0, día 4, día 7, día 10, día 14, día 17, y día 21 a simple vista (0: Sin cambios, 1: Hinchamiento de un dedo, 2: Hinchamiento de dos dedos o más, 3: Hinchamiento en etapas, 4: Hinchamiento de todos los dedos además del hinchamiento que se extiende al tobillo/muñeca), y se obtuvieron un total de extremidades como un punto de un individuo (máximo 16 puntos) para comparar el efecto en el mismo modelo en cada uno de los grupos de administración. Los resultados se muestran en la Fig. 1.

En referencia a la Fig. 1, se ha confirmado que los compuestos utilizados en la presente invención suprimieron por completo el aumento de la puntuación de la artritis tras la inmunización adicional, en comparación con el Compuesto de referencia 1, y que los compuestos usados en la presente invención tienen un excelente efecto de prevención frente a la incidencia de la artritis reumatoide. Por casualidad, la toxicidad que produce, por ejemplo, una remarcable disminución en el peso corporal o en los trastornos de la piel incluyendo la depilación no se observó a las dosis de los Compuestos de ejemplo usados en el ensayo.

#### Ejemplo de ensayo 7 Modelo de artritis inducida por colágeno en ratón (efecto terapéutico)

El ensayo se realizó de acuerdo con el método descrito en la bibliografía no de patente (Brand DD, et al., Nat Protoc. 2007; 2, 1269-1275, Xu D. et al., JPET, abril de 2012; 341(1): 90-103). Ratones DBA/1 macho de siete semanas de edad (CHARLES RIVER LABORATORIES JAPAN, INC.) se inyectaron por vía intracutánea en el dorso con 100 µl/cuerpo de una cantidad igual e solución mixta (emulsión) de una solución de 4 mg/ml de colágeno de tipo 2 de bovino (Collagen Research Center) y un adyuvante de freund completo (DIFCO Inc.) (Inmunización inicial). Después de 21 días del anterior, los ratones se inyectaron por vía intracutánea en la base de la cola con 100 µl/cuerpo de una cantidad igual de solución mixta (emulsión) de una solución de 4 mg/ml de colágeno de tipo 2 de bovino (Collagen Research Center) y un adyuvante de freund completo (DIFCO Inc.) para llevar a cabo una inmunización adicional. La administración oral, una vez al día de vehículo, Compuesto de ejemplo 13, o Compuesto de referencia 1 se continuó durante 15 días, tomando el sexto día a partir de la inmunización adicional como el día de inicio de la administración (día 0). Se puntuaron los síntomas de la artritis en el día 0, día 4, día 7, día 11, y día 14 a simple vista (0: Sin cambios, 1: Hinchamiento de un dedo, 2: Hinchamiento de dos dedos o más, 3: Hinchamiento en etapas, 4: el hinchamiento de todos los dedos además del hinchamiento que se extiende al tobillo/muñeca), y un total de cuatro extremidades se obtuvo como un punto de un individuo (máximo 16 puntos). Los resultados se muestran en la Fig. 2.

En referencia a la Fig. 2, se ha confirmado que los compuestos usados en la presente invención disminuyeron la puntuación de la artritis mientras que el Compuesto de referencia 1 retrasó el aumento adicional de la puntuación de la artritis aumentada, y que los compuestos usados en la presente invención tienen un excelente efecto terapéutico frente a la artritis reumatoide que se ha establecido ya. Por casualidad, la toxicidad que produce, por ejemplo, una disminución remarcable en el peso corporal o trastornos de la piel incluyendo que la depilación no se reconoció a las dosis de los Compuestos de ejemplo.

#### Ejemplo de ensayo 8 Modelo de artritis inducida por colágeno en ratón (efecto terapéutico)

Se realizó un ensayo similar al ejemplo de ensayo 7, usando el Vehículo, Compuesto de ejemplo 12, y Compuesto de referencia 1. Los resultados se muestran en la Fig. 3.

En referencia a la Fig. 3, se ha confirmado que los compuestos usados en la presente invención disminuyeron de forma remarcable la puntuación de la artritis mientras que el compuesto de referencia 1 retrasaron el aumento adicional de la puntuación de artritis aumentada, y que los compuestos utilizados en la presente invención tienen un excelente efecto terapéutico, frente a la artritis reumatoide que se ha establecido ya. Por casualidad, la toxicidad que produce, por ejemplo, una disminución remarcable en el peso corporal o trastornos de la piel incluyendo que la depilación no se reconoció a las dosis de los Compuestos de ejemplo.

#### Ejemplo de ensayo 9 Modelo de dermatitis inducida por antígeno de ratón

Se produjeron modelos de alergia de Tipo I acompañados por un síntoma de la piel (un modelo de dermatitis) se produjeron, con ratones TNP-IgE (CLEA Japan, Inc.). Los ratones eran ratones BALB/c modificados genéticamente que producían de forma constante una IgE específica de hapteno TNP (trinitrofenol) que es ampliamente usada como un alérgeno (antígeno). Es posible inducir una reacción alérgica en los ratones, administrando solo un alérgeno, sin llevar a cabo una inmunización. una solución de cloruro de picirilo al 0,025% en acetona (NACALAI TESQUE, INC.) que es un alérgeno se aplicó a la piel de la oreja de ambas orejas de los ratones a 10 µl/oreja, y en 2 horas después de la aplicación del antígeno, se midió el engrosamiento de las orejas mediante un calibre de grosor analógico (Ozaki

Mfg., PEACOCK G-2M). Se obtuvo un valor promedio de los valores de engrosamiento de ambas orejas como un valor de un individuo (con la condición de que un valor previo antes de la aplicación del alérgeno fuera de 0 mm). El Vehículo, el Compuesto de referencia 1, el Compuesto de ejemplo 1, el Compuesto de ejemplo 6, el Compuesto de Ejemplos 12, o el Compuesto de Ejemplo 13 se administró por vía oral 30 minutos antes de la aplicación del alérgeno.

5 La relación de control del hinchamiento de la oreja (%) se calculó mediante la siguiente fórmula. Los resultados se muestran en la Tabla 24.

10 La relación de control de hinchamiento de la oreja (%) =  $(1 - (\text{valor promedio de engrosamiento de la oreja del grupo al que se administraron los compuestos}) / (\text{Valor promedio del engrosamiento de la oreja del grupo al que se administraron los compuestos})) \times 100$

[Tabla 24]

Ejemplo n.º	Dosificación (mg/kg)	Relación de control de hinchamiento de la oreja (%)
1	1	66
	3	81
	12,5	91
6	3	45
12	1	64
	3	80
	12,5	83
13	1	54
	3	79
	12,5	77
Compuesto de referencia 1	12,5	49

15 En referencia a la Tabla 24, se confirmó que el Compuesto de ejemplo 1, el Compuesto de ejemplo 6, el Compuesto de ejemplo 12, y el Compuesto de ejemplo 13 suprimieron de forma equivalente o fuertemente los hinchamientos de las orejas inducidos por la aplicación del alérgeno de las dosis bajas de cada compuesto inducidas por la aplicación del alérgeno en comparación con el Compuesto de referencia 1, y que los compuestos usados en la presente invención presentan una excelente eficacia farmacológica frente a la dermatitis atópica.

20 Ejemplo de ensayo 10 Modelo de rinitis inducida por antígeno en cobaya

25 Se produjo un modelo de alergia de tipo I acompañado por una rinocleisis (un modelo de rinitis), usando una cobaya (Japan SLC, Inc.). El modelo se sensibilizó mediante inyección subcutánea con 1 ml/cuerpo de solución salina fisiológica que contenía 1 mg/ ml de ovoalbúmina (solución OVA) mediante el uso de una jeringuilla de 1 ml con una aguja de 23 G, y el día de la sensibilización se tomó como día 0. es posible inducir una reacción alérgica administrando de 20 µl de 10 mg/ ml de una solución OVA a ambas cavidades nasales cada uno de los días en el día 7, el día 14 y el día 21. Una única administración oral de vehículo o Compuesto de ejemplo 13 se realizó dos horas antes de la inducción del antígeno en el día 21. En el día 20, se midieron los valores de la resistencia en las cavidades nasales de los individuos varias veces como un valor previo de un individuo y en el día 21, 15 minutos y 240 minutos después de la inducción del antígeno, se midieron los valores de la resistencia en las cavidades nasales.

30 Los valores de la resistencia en las cavidades nasales (relación de cambio; %) se calcularon mediante la siguiente fórmula. Los resultados se muestran en la Fig. 4.

35 Valor de resistencia en la cavidad nasal (relación de cambio; %) =  $((\text{Valores de resistencia en la cavidad nasal del grupo al que se administró el vehículo (15 min. o 240 min.; día 21)}) / (\text{Valor de resistencia en la cavidad nasal del grupo al que se administró el vehículo o del grupo al que se administró el Compuesto de ejemplo(pre; día 20)}) - 1) \times 100$

40 En comparación con el grupo al que se administró el vehículo, que presentó aumentos en la resistencia en las cavidades nasales debido a la inducción del antígeno, El compuesto de ejemplo 13 suprimió el aumento de la resistencia en las cavidades nasales en la fase inicial y en la fase tardía en una manera de respuesta a la dosis, de acuerdo con la Fig. 4. Por lo tanto, se ha confirmado que los compuestos usados en la presente invención presentan una eficacia excelente frente a la rinitis alérgica or polinosis.

45 Ejemplo de ensayo 11 Influencia sobre el peso corporal de la rata SD mediante la administración repetida con los compuestos utilizados en la presente invención (*in vivo*)

50 La influencia en el aumento del peso corporal de las ratas SD mediante la administración repetida con el compuesto



de referencia 1 y los compuestos usados en la presente invención durante dos semanas, se comparó con la de un grupo al que se ha administrado vehículo. Las ratas se agruparon como sigue, con cuatro animales en cada grupo, mediante un método de clasificación aleatoria de tal manera que los pesos corporales promedio de los grupos respectivos serán casi uniformes (Día 1).

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

10 El cambio de peso corporal (BWC) se usó como un índice indicando la toxicidad sistémica producida por la administración del compuesto. El BWC se calculó mediante la siguiente fórmula.

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

15 Las relaciones de cambio de peso corporal relativas a cada uno de los grupos a los que se ha administrado compuesto se calcularon mediante la siguiente fórmula donde el BWC en el grupo al que se ha administrado vehículo se estableció como 1, y los resultados se indican en la Tabla 25.

20 Relación de cambio de peso corporal relativo (%) = (BWC en el grupo al que se administró compuesto)/BWC en el grupo al que se administró vehículo) × 100

Tabla 25]

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

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

35 Como se ha descrito anteriormente, Resultó evidente que los compuestos usados en la presente invención son compuestos que tienen perfiles superiores con reducida toxicidad en comparación con el Compuesto de referencia 1.

Ejemplo de ensayo 12 Modelo de lupus eritematoso sistémico en ratón

40 Ratones MRL/lpr (Japan SLC, Inc.) se usaron para evaluar la eficacia del fármaco en este ensayo, debido a que los ratones se usaron ampliamente en modelos de ratones en los cuales los síntomas de enfermedades autoinmunitarias similares al lupus eritematoso sistémico se expresan espontáneamente. Se realizó un agrupamiento sobre la base del hinchamiento de los ganglios linfáticos en el submaxilar y la axila a las 14 semanas de edad, y se continuó la administración oral una vez al día durante 42 días a partir del día del agrupamiento, con un vehículo o suspensión del Compuesto de ejemplo 13. Se midieron la concentración de nitrógeno en urea y la concentración de anticuerpo dirigido contra ADNbc en sangre periférica en el día final de la administración. Los resultados se muestran en la Fig. 5.

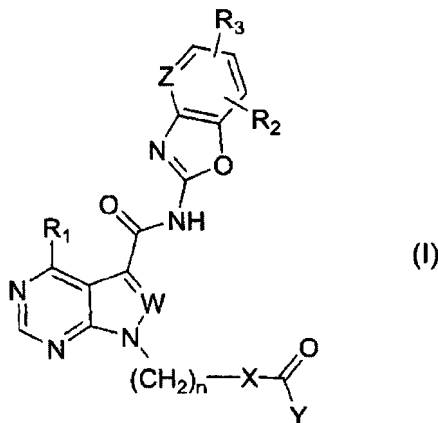
50 En referencia a la Fig. 5, se ha confirmado que el Compuesto de ejemplo 13 suprimió el aumento de nitrógeno en urea que fue un marcador de la función renal o el aumento del anticuerpo dirigido contra el ADNbc, que fue un autoanticuerpo en comparación con el grupo al que se administró el vehículo, y que los compuestos utilizados en la presente invención presentan una eficacia excelente frente al lupus eritematoso sistémico que se ha establecido ya. Por casualidad, una disminución remarcable en el peso corporal no se reconoció en las dosis del Compuesto de ejemplo utilizadas en el ensayo.

55

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la siguiente fórmula general (I), o una sal del mismo para su uso en la prevención o el tratamiento de una enfermedad inmunitaria:

5



en la que X representa un heterocicloalquileno C3-C10 que contiene nitrógeno que puede tener uno o más sustituyentes;

10 Y representa -C(R<sub>4</sub>)=C(R<sub>5</sub>)(R<sub>6</sub>) o -C≡C-R<sub>7</sub>;

W y Z representan cada uno independientemente N o CH;

n representa un número entero de 0 a 2;

R<sub>1</sub> representa un grupo amino que puede tener uno o más sustituyentes;

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

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

25 en donde los sustituyentes se seleccionan entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo alquilo, un grupo haloalquilo, un grupo cicloalquilo, un grupo cicloalquilalquilo, un grupo aralquilo, un grupo alqueno, un grupo alquino, un grupo alcoxi, un grupo haloalcoxi, un grupo cicloalcoxi, un grupo cicloalquilalcoxi, un grupo aralquilo, un grupo alquilo, un grupo alquino, un grupo alquilo, un grupo cicloalquilalquilo, un grupo amino, un grupo monoalquilamino o dialquilamino, un grupo cicloalquilalquilamino, un grupo acilo, un grupo aciloxi, un grupo oxo, un grupo carboxilo, un grupo alcoxycarbonilo, un grupo aralquilo, un grupo carboxilo, un grupo heterocíclico saturado o insaturado, un grupo hidrocarburo aromático, y un grupo oxo heterocíclico saturado, y en donde la enfermedad inmunitaria es una enfermedad alérgica, una enfermedad autoinmunitaria o una enfermedad inflamatoria.

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

35

X representa un heterocicloalquileno C3-C10 que contiene nitrógeno;

n representa 0; y

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

40

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

45

X representa azetidileno, pirrolidinileno o piperidinileno;

n representa 0; y

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

4. El compuesto o una sal del mismo para el uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que en la fórmula general (I),

50

X representa azetidileno, pirrolidinileno o piperidinileno;

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

n representa 0;

$R_1$  representa un grupo amino;

5 uno cualquiera de  $R_2$  y  $R_3$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1-C6, y el otro representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C1-C6, un grupo haloalquilo C1-C6, un grupo alquilo C1-C6 sustituido con alcoxi C1-C4, un grupo alcoxi C1-C6, un grupo fenilo que puede tener uno o más sustituyentes con un átomo de halógeno, un grupo heterocíclico monocíclico insaturado de 4 a 6 miembros que contiene un átomo de azufre, o un grupo ciano;

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

10  $R_4$ ,  $R_5$  y  $R_6$ , que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C1-C6, un grupo alquilo C1-C6 que está sustituido con un grupo amino sustituido con dos grupos alquilo C1-C6 (los grupos alquilo C1-C6 pueden formar un grupo heterocicloalquilo de 4 a 8 miembros junto con el átomo de nitrógeno al que estos grupos alquilo están unidos); y

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

15  $R_7$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1-C6.

5. El compuesto o una sal del mismo para el uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que en la fórmula general (I),

20 X representa 1,3-azetidileno, 1,3-pirrolidinileno o 1,3-piperidinileno;

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

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

n representa 0;

$R_1$  representa un grupo amino;

25 uno cualquiera de  $R_2$  y  $R_3$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1-C4, y el otro representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C1-C4, un grupo haloalquilo C1-C4, un grupo alquilo C1-C4 sustituido con alcoxi C1-C4, un grupo alcoxi C1-C4, un grupo fenilo que puede tener uno o más sustituyentes con un átomo de halógeno, un grupo heterocíclico monocíclico insaturado de 4 a 6 miembros que contiene un átomo de azufre, o un grupo ciano;

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

$R_4$ ,  $R_5$  y  $R_6$ , que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C1-C6, un grupo alquilo C1-C6 que está sustituido con un grupo amino sustituido con dos grupos alquilo C1-C6 (los grupos alquilo C1-C6 pueden formar un grupo heterocicloalquilo de 4 a 8 miembros junto con el átomo de nitrógeno al que estos grupos alquilo están unidos); y cuando Y representa  $-C\equiv C-R_7$ ,

35  $R_7$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1-C4.

6. El compuesto o una sal del mismo para el uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que en la fórmula general (I),

40 X representa 1,3-azetidileno, 1,3-pirrolidinileno o 1,3-piperidinileno;

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

cuando Z representa N, W representa N, y cuando Z representa CH, W representa N o CH;

n representa 0;

$R_1$  representa un grupo amino;

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

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

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

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

$R_7$  representa un grupo metilo.

55 7. El compuesto o una sal del mismo para el uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que en la fórmula general (I),

(1)

60 cuando Z representa N, y W representa N,

X representa 1,3-piperidinileno, y

Y representa un grupo vinilo;

(2)

65 cuando Z representa CH, y W representa N,

X representa 1,3-pirrolidinileno o 1,3-piperidinileno,  
e Y representa  $-C(R_4)=C(R_5)(R_6)$  o  $-C\equiv C-(R_7)$ , y  
cuando Y representa  $-C(R_4)=C(R_5)(R_6)$ ,

5 R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub>, que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno un átomo de hidrógeno, un grupo metilo,  
un grupo dimetilaminometilo, un grupo metiletilaminometilo, un grupo dietilaminometilo, un grupo  
metilisopropilaminometilo, un grupo 1-piperidinilmetilo o un grupo 1-pirrolidinilmetilo;  
cuando Y representa  $-C\equiv C-(R_7)$ ,  
R<sub>7</sub> representa un grupo metilo; y

10 (3)

cuando Z representa CH, y W representa CH,  
X representa 1,3-azetidileno o 1,3-pirrolidinileno,  
e Y representa  $-C(R_4)=C(R_5)(R_6)$ , y

15 R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub>, que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno un átomo de hidrógeno, un grupo  
dimetilaminometilo, un grupo metiletilaminometilo, un grupo dietilaminometilo, un grupo  
metilisopropilaminometilo, un grupo 1-piperidinilmetilo o un grupo 1-pirrolidinilmetilo;  
n representa 0;

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

uno de R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, y el otro representa un átomo de hidrógeno,  
un átomo de halógeno, un grupo trifluorometilo, un grupo metoxietilo, un grupo fenilo, un grupo 2-tienilo o un  
grupo ciano.

25 8. El compuesto o una sal del mismo para el uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el  
que en la fórmula general (I),

X representa 1,3-piperidinileno;

Y representa un grupo vinilo;

30 Z representa CH;

W representa N;

n representa 0;

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

35 uno de R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> representa un átomo de hidrógeno, y el otro representa un átomo de hidrógeno, un átomo de  
halógeno o un grupo ciano.

9. El compuesto o una sal del mismo para el uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el  
que el compuesto representado por la fórmula general (I) se selecciona entre los siguientes compuestos:

40 (1) (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-N-(5-clorobenzo[d]oxazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-  
carboxamida,

(2) (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-N-(5-bromobenzo[d]oxazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-  
carboxamida,

45 (3) (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-N-(5-(tiofen-2-yl)benzo[d]oxazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-  
carboxamida,

(4) (R)-4-amino-N-(5-clorobenzo[d]oxazol-2-il)-1-(1-metacriloylpiperidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-  
carboxamida,

(5) (R,E)-4-amino-N-(5-clorobenzo[d]oxazol-2-il)-1-(1-(but-2-enoil)piperidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-  
carboxamida,

50 (6) (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-N-(5-cianobenzo[d]oxazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-  
carboxamida,

(7) (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-N-(5-metoxibenzo[d]oxazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-  
carboxamida,

55 (8) (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-N-(5-(2-metoxietil)benzo[d]oxazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-  
carboxamida,

(9) (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-N-(oxazolo[4,5-b]piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida,

(10) (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-N-(4-metilbenzo[d]oxazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-  
carboxamida,

60 (11) (R)-4-amino-N-(5-fluorobenzo[d]oxazol-2-il)-1-(1-metacriloylpiperidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-  
carboxamida,

(12) (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-N-(5-fluorobenzo[d]oxazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-  
carboxamida,

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

65 (14) (R,E)-4-amino-N-(benzo[d]oxazol-2-il)-1-(1-(but-2-enoil)piperidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-  
carboxamida,

(15) (R,E)-4-amino-N-(5-clorobenzo[d]oxazol-2-il)-1-(1-(4-(dimetilamino)but-2-enoil)piperidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-

- d]pirimidina-3-carboxamida,  
 (16) (R,E)-4-amino-N-(5-clorobenzo[d]oxazol-2-il)-1-(1-(4-etil(metil)amino)but-2-enoil)piperidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida,  
 5 (17) (R,E)-4-amino-N-(5-clorobenzo[d]oxazol-2-il)-1-(1-(4-dietilamino)but-2-enoil)piperidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida,  
 (18) (R,E)-4-amino-N-(5-clorobenzo[d]oxazol-2-il)-1-(1-(4-isopropil(metil)amino)but-2-enoil)piperidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida,  
 (19) (R,E)-4-amino-N-(5-clorobenzo[d]oxazol-2-il)-1-(1-(4-(pirrolidin-1-il)but-2-enoil)piperidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida,  
 10 (20) (R,E)-4-amino-N-(5-clorobenzo[d]oxazol-2-il)-1-(1-(4-(piperidin-1-il)but-2-enoil)piperidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida,  
 (21) (R,E)-4-amino-N-(5-(tiofen-2-il)benzo[d]oxazol-2-il)-1-(1-(4-(dimetilamino)but-2-enoil)piperidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida,  
 (22) (R)-4-amino-N-(benzo[d]oxazol-2-il)-1-(1-but-2-inoil)piperidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida,  
 15 (23) (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-N-(5,6-dimetilbenzo[d]oxazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida,  
 (24) (R)-1-(1-acriloilpirrolidin-3-il)-4-amino-N-(5-clorobenzo[d]oxazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida,  
 20 (25) (R,E)-4-amino-N-(5-clorobenzo[d]oxazol-2-il)-1-(1-(but-2-enoil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida,  
 (26) (R,E)-4-amino-N-(5-clorobenzo[d]oxazol-2-il)-1-(1-(3-metilbut-2-enoil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida,  
 (27) (R)-1-(1-acriloilpirrolidin-3-il)-4-amino-N-(benzo[d]oxazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida,  
 25 (28) (R)-1-(1-acriloilpirrolidin-3-il)-4-amino-N-(5-(tiofen-2-il)benzo[d]oxazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida,  
 (29) (R)-1-(1-acriloilpirrolidin-3-il)-4-amino-N-(5-metilbenzo[d]oxazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida,  
 (30) (R)-1-(1-acriloilpirrolidin-3-il)-4-amino-N-(5-fluorobenzo[d]oxazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida,  
 30 (31) (R)-1-(1-acriloilpirrolidin-3-il)-4-amino-N-(5-(4-clorofenil)benzo[d]oxazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida,  
 (32) (R,E)-4-amino-N-(5-clorobenzo[d]oxazol-2-il)-1-(1-(4-(dimetilamino)but-2-enoil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida,  
 35 (33) (R,E)-4-amino-N-(5-clorobenzo[d]oxazol-2-il)-1-(1-(4-etil(metil)amino)but-2-enoil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida,  
 (34) (R,E)-4-amino-N-(5-clorobenzo[d]oxazol-2-il)-1-(1-(4-dietilamino)but-2-enoil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida,  
 (35) (R,E)-4-amino-N-(5-clorobenzo[d]oxazol-2-il)-1-(1-(4-isopropil(metil)amino)but-2-enoil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida,  
 40 (36) (R,E)-4-amino-N-(5-clorobenzo[d]oxazol-2-il)-1-(1-(4-(pirrolidin-1-il)but-2-enoil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida,  
 (37) (R,E)-4-amino-N-(5-clorobenzo[d]oxazol-2-il)-1-(1-(4-(piperidin-1-il)but-2-enoil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida,  
 45 (38) (R)-1-(1-acriloilpirrolidin-3-il)-4-amino-N-(5-metoxibenzo[d]oxazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida,  
 (39) (R)-1-(1-acriloilpirrolidin-3-il)-4-amino-N-(5-cianobenzo[d]oxazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida,  
 (40) (R)-1-(1-acriloilpirrolidin-3-il)-4-amino-N-(5-(2-metoxietil)benzo[d]oxazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida,  
 50 (41) (R)-1-(1-acriloilpirrolidin-3-il)-4-amino-N-(5-fenilbenzo[d]oxazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida,  
 (42) (R,E)-4-amino-N-(5-fenilbenzo[d]oxazol-2-il)-1-(1-(4-(dimetilamino)but-2-enoil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida,  
 55 (43) (R)-1-(1-acriloilpirrolidin-3-il)-4-amino-N-(5-(trifluorometil)benzo[d]oxazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida,  
 (44) (R,E)-4-amino-N-(5-(trifluorometil)benzo[d]oxazol-2-il)-1-(1-(4-(dimetilamino)but-2-enoil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida,  
 (45) 1-(1-acriloilazetidina-3-il)-4-amino-N-(5-clorobenzo[d]oxazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida,  
 60 (46) 7-(1-acriloilazetidina-3-il)-4-amino-N-(5-clorobenzo[d]oxazol-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carboxamida,  
 (47) (E)-4-amino-N-(5-clorobenzo[d]oxazol-2-il)-7-(1-(4-(dimetilamino)but-2-enoil)azetidina-3-il)7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carboxamida,  
 (48) (R)-7-(1-acriloilpirrolidin-3-il)-4-amino-N-(5-clorobenzo[d]oxazol-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carboxamida,  
 65 (49) (R,E)-4-amino-N-(5-clorobenzo[d]oxazol-2-il)-7-(1-(4-(dimetilamino)but-2-enoil)pirrolidin-3-il)7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carboxamida,

- (50) (R,E)-4-amino-N-(5-clorobenzo[d]oxazol-2-il)-7-(1-(4-(etil(metil)amino)but-2-enoil)pirrolidin-3-il)7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carboxamida,
- (51) (R,E)-4-amino-N-(5-clorobenzo[d]oxazol-2-il)-7-(1-(4-(dietilamino)but-2-enoil)pirrolidin-3-il)7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carboxamida,
- 5 (52) (R,E)-4-amino-N-(5-clorobenzo[d]oxazol-2-il)-7-(1-(4-(isopropil(metil)amino)but-2-enoil)pirrolidin-3-il)7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carboxamida,
- (53) (R,E)-4-amino-N-(5-clorobenzo[d]oxazol-2-il)-7-(1-(4-(pirrolidin-1-il)but-2-enoil)pirrolidin-3-il)7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carboxamida,
- 10 (54) (R,E)-4-amino-N-(5-clorobenzo[d]oxazol-2-il)-7-(1-(4-(piperidin-1-il)but-2-enoil)pirrolidin-3-il)7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carboxamida,
- (55) (R)-7-(1-acriloilpirrolidin-3-il)-4-amino-N-(5-fenilbenzo[d]oxazol-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carboxamida,
- (56) (R,E)-4-amino-N-(5-fenilbenzo[d]oxazol-2-il)-7-(1-(4-(dimetilamino)but-2-enoil)pirrolidin-3-il)7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carboxamida,
- 15 (57) (R,E)-4-amino-N-(5-fenilbenzo[d]oxazol-2-il)-7-(1-(4-(etil(metil)amino)but-2-enoil)pirrolidin-3-il)7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carboxamida,
- (58) (R,E)-4-amino-N-(5-fenilbenzo[d]oxazol-2-il)-7-(1-(4-(dietilamino)but-2-enoil)pirrolidin-3-il)7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carboxamida,
- 20 (59) (R,E)-4-amino-N-(5-fenilbenzo[d]oxazol-2-il)-7-(1-(4-(isopropil(metil)amino)but-2-enoil)pirrolidin-3-il)7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carboxamida,
- (60) (R,E)-4-amino-N-(5-fenilbenzo[d]oxazol-2-il)-7-(1-(4-(pirrolidin-1-il)but-2-enoil)pirrolidin-3-il)7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carboxamida,
- (61) (R,E)-4-amino-N-(5-fenilbenzo[d]oxazol-2-il)-7-(1-(4-(piperidin-1-il)but-2-enoil)pirrolidin-3-il)7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carboxamida, o una sal del mismo.

25

10. El compuesto o una sal del mismo para el uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde la enfermedad inmunitaria es dermatitis atópica, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, rinitis alérgica o polinosis.

30

11. Un agente para el uso en la prevención o el tratamiento de una enfermedad inmunitaria, comprendiendo dicho agente el compuesto representado por la fórmula (I) tal como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o una sal del mismo y un vehículo farmacéutico, en donde la enfermedad inmunitaria es una enfermedad alérgica, una enfermedad autoinmunitaria o una enfermedad inflamatoria.

35

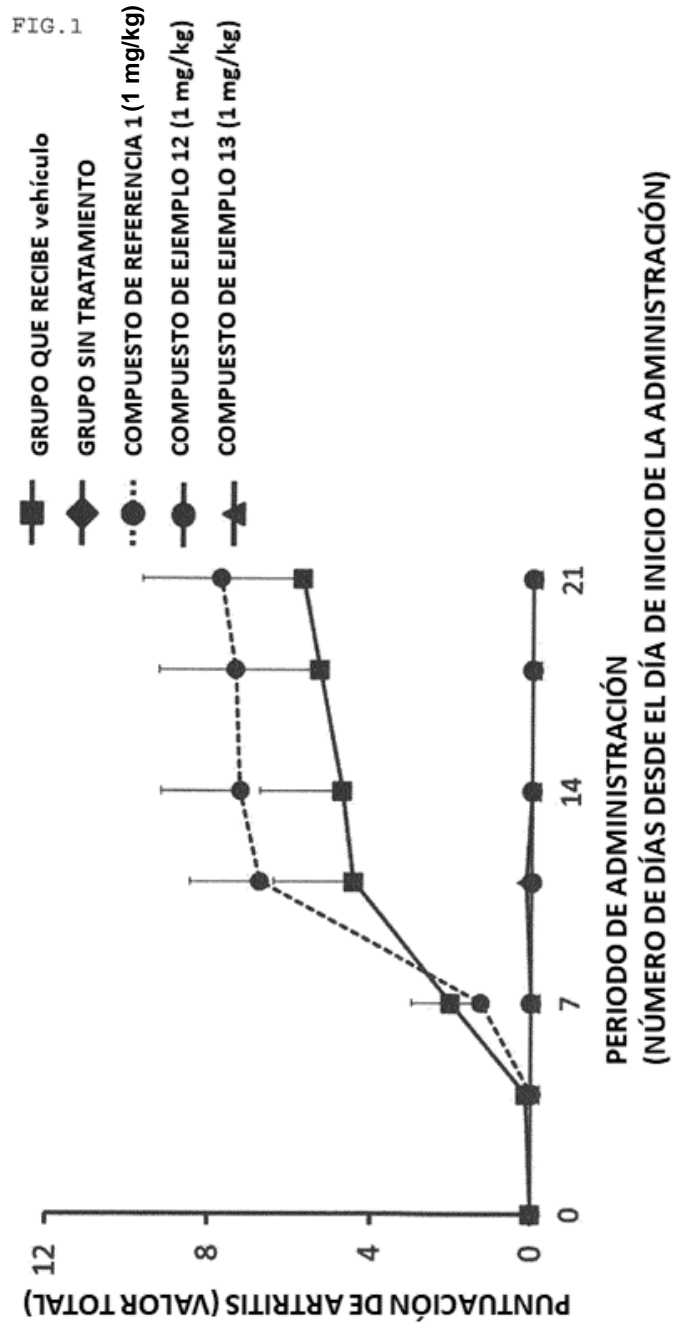


FIG. 2

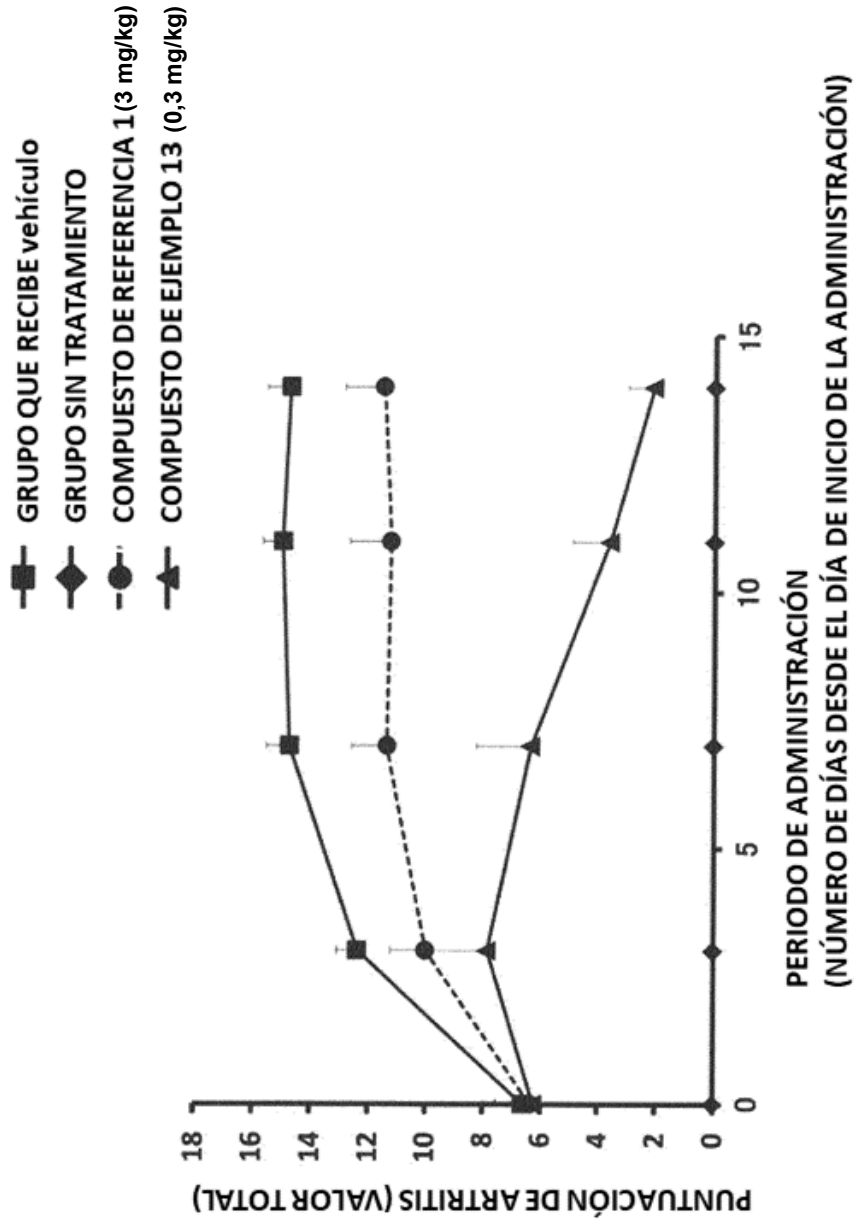




FIG. 3

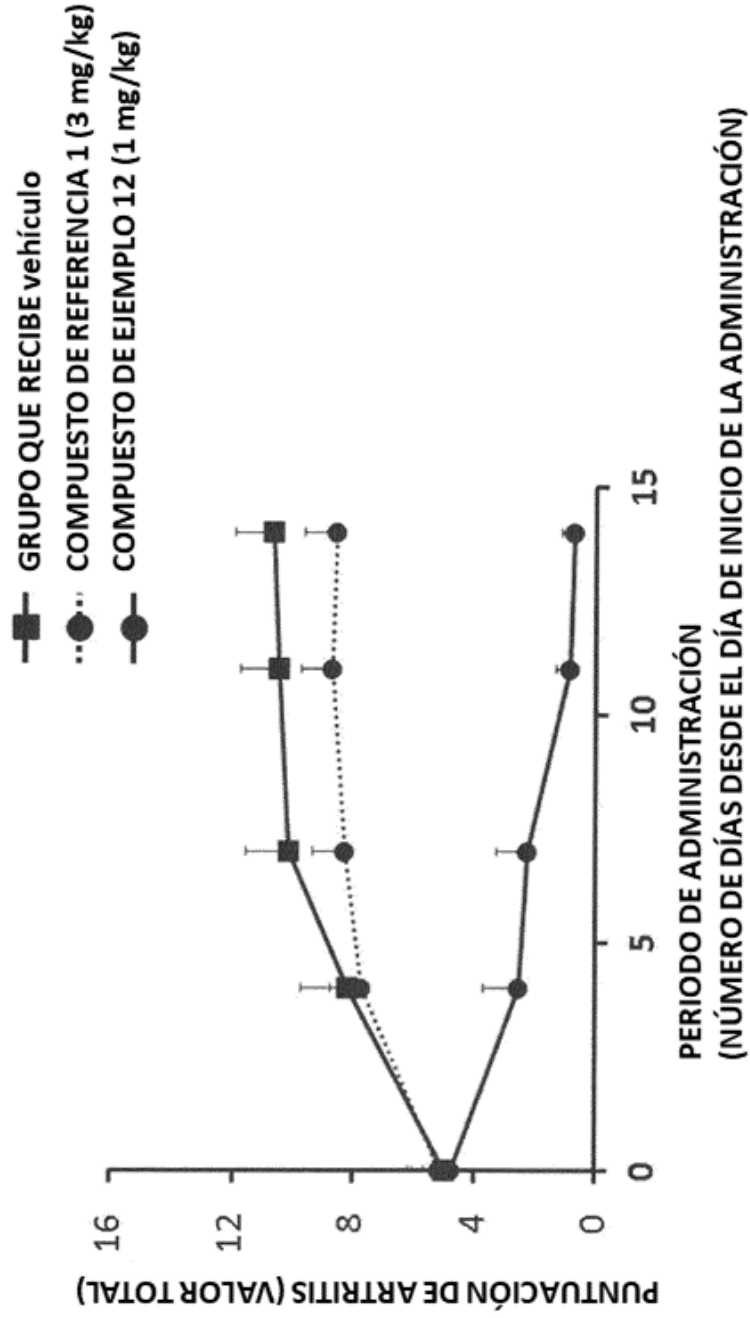
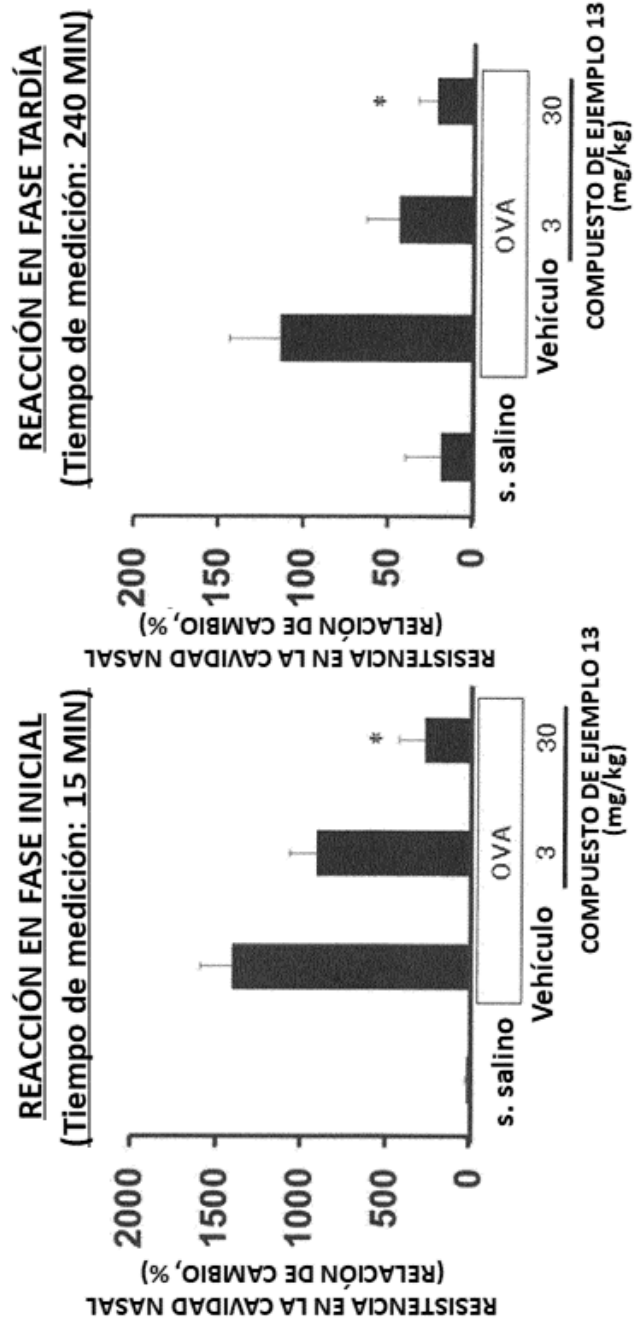


FIG. 4



\*; p < 0,05 vs vehículo (prueba múltiple de Dunnett)

FIG. 5

