



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



⑪ Número de publicación: **2 776 175**

⑮ Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 37/06 (2006.01)

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑥ Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.06.2013 PCT/US2013/045266**

⑦ Fecha y número de publicación internacional: **27.12.2013 WO13191965**

⑨ Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.06.2013 E 13731218 (7)**

⑩ Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.12.2019 EP 2861599**

④ Título: **Pirrolo- o pirazolopirimidinas covalentes reversibles útiles para el tratamiento de cáncer y enfermedades autoinmunes**

⑩ Prioridad:

18.06.2012 US 201261661203 P

⑤ Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

14.08.2020

⑦ Titular/es:

**PRINCPIA BIOPHARMA INC. (100.0%)
220 E. Grand Ave.
S. San Francisco, CA 94080, US**

⑧ Inventor/es:

**GOLDSTEIN, DAVID MICHAEL y
BERNER, BRET**

⑨ Agente/Representante:

DEL VALLE VALIENTE, Sonia

ES 2 776 175 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

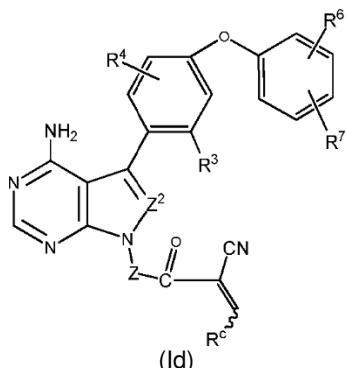
Pirrolo- o pirazolopirimidinas covalentes reversibles útiles para el tratamiento de cáncer y enfermedades autoinmunes

- 5 La presente descripción proporciona formulaciones farmacéuticas orales que comprenden compuestos covalentes reversibles que tienen un resto aceptor de Michael, en particular formulaciones para minimizar la exposición de estos compuestos al estómago, un proceso para su producción, y el uso de estas formulaciones para el tratamiento de enfermedades que pueden tratarse con tales compuestos, tales como cáncer y enfermedades autoinmunes.
- 10 La terapia objetivo ha recibido una creciente atención especialmente en el área de la oncología debido al éxito clínico de los inhibidores de quinasa como agentes contra el cáncer. Los desafíos continuos para el desarrollo de terapias objetivo incluyen lograr una alta selectividad para el objetivo primario y la inhibición prolongada para maximizar su eficacia terapéutica. Los fármacos covalentes se han convertido en un enfoque altamente atractivo para diseñar las terapias objetivo de nueva generación debido a su capacidad mejorada para lograr una alta selectividad así como una inhibición prolongada incluso con una exposición sistémica significativamente reducida de los fármacos. Los fármacos covalentes logran su alta selectividad y potencia excepcional debido a la interacción covalente con un residuo de cisteína específico en el sitio activo de las proteínas a las que se une la molécula de fármaco. Además, esta unión covalente proporciona una eficacia prolongada con una acción de mayor duración que la exposición sistémica del fármaco. Se ha prestado especial atención a la incorporación de aceptores de Michael en moléculas de fármaco para permitir la unión covalente de proteínas diana mediante la interacción con residuos cisteína específicos. La naturaleza altamente electrofílica de los aceptores de Michael y su reactividad intrínseca hacia las cisteínas y los tioles están bien documentadas. Los fármacos que contienen aceptores de Michael derivados de un resto acrilamida reaccionan, en general, de manera irreversible con tioles, como el glutatión, y también pueden reaccionar de manera irreversible con proteínas diferentes de la diana deseada, en especial, proteínas con cisteína hiperreactivas.
- 15
- 20
- 25
- 30
- 35
- 40
- 45
- 50
- 55
- 60
- 65
- Para evitar los riesgos toxicológicos potenciales de la formación de aductos covalentes irreversibles, recientemente se ha descrito el diseño de fármacos covalentes reversibles que retienen las ventajas de la localización específica de cisteína covalente, es decir, la duración prolongada de la acción y alta selectividad, sin las capacidades potenciales asociadas con la formación de aducto irreversible (ver. Serafimova I. y col. *Nature Chem. Biol.* publicado en línea el 1 de abril de 2012; DOI: 10.1038/NCHEMBIO.925)). Estos fármacos covalentes reversibles contienen aceptores de Michael con dos grupos captadores de electrones en el mismo carbono de la olefina. La presencia de un segundo grupo captador de electrones sobre el aceptor de Michael, tal como ciano, hace que los aceptores de Michael irreversibles, por ejemplo, acrilato o acrilamida, se vuelvan electrófilos, por ejemplo, cianoacrilato o cianoacrilamida, que son capaces de unirse al tiol y la cisteína que contienen proteínas o péptidos de forma reversible, es decir, aceptores de Michael covalentes reversibles.
- En WO 2008/039218 se describen compuestos que forman enlaces covalentes con tirosina quinasa de Bruton (Btk), inhibidores irreversibles de Btk, métodos para preparar dichos compuestos, composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos, y métodos de uso de dichos inhibidores de Btk, solos o junto con otros agentes terapéuticos, para el tratamiento de enfermedades o afecciones autoinmunes, enfermedades o afecciones heteroautoinmunes, cáncer, y enfermedades o afecciones inflamatorias.
- Los solicitantes han descubierto que las moléculas de fármaco covalentes reversibles, es decir, fármacos que contienen un aceptor de Michael con un segundo grupo captador de electrones, no pueden liberarse o retrasarse bien para la absorción sistémica cuando el fármaco se administra por vía oral. La biodisponibilidad oral de tales fármacos puede ser baja y esto se puede manifestar mediante valores de AUG y/o Cmáx en plasma bajos que limitan la capacidad de los fármacos para lograr una eficacia óptima *in vivo*. La mala biodisponibilidad de esta clase nueva de fármacos se puede atribuir, en parte, a la propiedad electrofílica de los restos aceptores de Michael covalentes reversibles de los mismos fármacos. Sin pretender imponer ninguna teoría en particular, los solicitantes creen que la propiedad electrofílica de los aceptores de Michael covalentes reversibles pueden hacer que este tipo de fármacos sea más propenso a una mala absorción o aclaramiento en el entorno de bajo pH del estómago. De manera adicional, la expresión de enzimas metabolizantes, tales como cisteína proteasas, mucinas, transportadores y moléculas del estómago que contienen tiol reactivo, tales como el glutatión, puede contribuir también a la biodisponibilidad oral baja de fármacos que contienen aceptores de Michael covalentes reversibles (véase Johnson D. S., y col., *Future Med Chem.* 2010 1 Junio; 2(6):949-964 y M. Potashman de H, y col. *J. Med. Chem.*, vol 52, n.º 5, págs. 1231-1246). Por ejemplo, la combinación de enzimas digestivas, tales como la cisteína-proteasa, pepsina, transportadores y enzimas metabolizantes, tales como enzimas CYP de la mucosa gástrica, puede dar lugar a un pH bajo en la transformación química alta y/o metabólica de los aceptores de Michael covalente reversibles. En consecuencia, evitando la exposición de los fármacos covalentes reversibles al estómago, donde se produce la combinación de pH bajo y enzimas digestivas o metabólicas y otras fuentes de tioles, puede obtenerse un aumento significativo en la exposición sistémica del fármaco. Además, evitando la exposición al estómago se pueden reducir o eliminar por completo los posibles efectos secundarios adversos de los mismos fármacos, tales como la diarrea y la emesis, comúnmente denominada vómito.
- En consecuencia, en un aspecto, la presente invención proporciona una formulación oral sólida que comprende (i) una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto, (ii) al menos un recubrimiento seleccionado de un

recubrimiento entérico y/o un recubrimiento de liberación retardada no entérico, y (iii) al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, donde dicho compuesto es:

(a) un compuesto de fórmula (Id) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

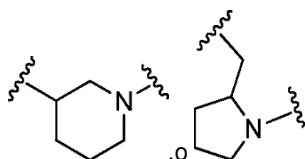
5



en donde:

- 10 Z^2 es $-N$ o $-CR^2$ - donde R^2 es hidrógeno o alquilo;
 R^3 y R^4 son independientemente hidrógeno, metilo, cloro, fluoro, ciclopropilo, hidroxilo, metoxi, ciano, trifluorometilo o trifluorometoxi;
 R^6 y R^7 son independientemente hidrógeno, metilo, metoxi, fluoro, cloro, trifluorometilo, trifluorometoxi o ciano;
 Z es $-(\text{alquilen})-NR^a-$,

15



20 cada anillo está sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo, hidroxilo, y haluro, y donde R^a es independientemente hidrógeno o alquilo; y

25 R^c es alquilo, haloalcoxí, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquileno NR^dR^e o cicloalquilen(alquilen) NR^dR^e (donde R^d y R^e son independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo), o R^c es heterociclico monocíclico saturado de 3 a 6 miembros que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de N, O, y S y está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de hidroxilo, alquilo y fluoro; o

(b) un compuesto seleccionado de:

- 25 N-(2-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-1-ciano-2-ciclopropiletenosulfonamida; N-(2-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-1-ciano-2-ciclopropil-N-metiletenosulfonamida; 2-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil 2-ciano-3-ciclopropilacrilato; 1-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-2-metilpropan-2-il 2-ciano-3-ciclopropilacrilato; 2-((2-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)sulfonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo; y 30 2-(5-((4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)oxazol-2-il)-3-ciclopropilacrilonitrilo; y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

35 En una realización, la formulación según la invención comprende medios para la liberación de dicho compuesto en el intestino.

35

En una realización, una cantidad terapéuticamente eficaz del dicho compuesto (o realizaciones del mismo descritas en la presente memoria); y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se libera en el intestino delgado.

40

En otra realización, la formulación comprende medios para la liberación de una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho compuesto de dicha formulación oral en el intestino. En otra realización, el dicho compuesto (o realizaciones del mismo descritas en la presente memoria); y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se libera a una región del intestino donde el pH es superior a aproximadamente pH 5,5. En otra realización, el dicho compuesto (o realizaciones del mismo descritas en la presente memoria); y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se libera a una región del intestino donde el pH es de aproximadamente 5,5 a aproximadamente 6,5. En otra realización más, el dicho compuesto (o realizaciones del mismo descritas en la presente memoria); y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se libera a una región del intestino donde el pH es de aproximadamente 4,5 o de aproximadamente 5,5 a aproximadamente 7.

45 En otra realización más, el dicho compuesto (o realizaciones del mismo descritas en la presente memoria); y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se libera en uno o más del duodeno, yeyuno o íleon. La liberación a las regiones anteriores del intestino se logra recubriendo el dicho compuesto (o realizaciones del mismo descritas en la

50

- presente memoria); y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o la forma de dosificación que comprende el dicho compuesto (o realizaciones del mismo descritas en la presente memoria); y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo con al menos un recubrimiento seleccionado de un recubrimiento entérico y/o un recubrimiento de liberación retardada no entérico. En una realización, cuando el compuesto y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o la forma de dosificación que comprende el compuesto y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo está recubierto con un recubrimiento entérico, el recubrimiento entérico es un polímero. En otra realización, cuando el compuesto y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se recubre con un recubrimiento entérico, el recubrimiento entérico es un polímero aniónico seleccionado, por ejemplo, de polimetacrilatos (p. ej., polietacrilato de ácido metacrílico, polimetilmetacrilato de ácido metacrílico); polímeros basados en celulosa (p. ej., acetato-ftalato de celulosa CAP, acetato-trimetilato de celulosa CAT, acetato succinato de celulosa CAS, ftalato de hidroxipropilmetylcelulosa HPMCP, acetato succinato de hidroxipropilmetylcelulosa HPMCAS) o derivados polivinílicos tales como acetato ftalato de polivinilo PVAP. En una realización, cuando se emplea un recubrimiento no entérico, las formas de dosificación de liberación retardada no entéricas se pueden administrar en estado de ayuno y el recubrimiento de liberación retardada se puede diseñar de modo que se erosione, reviente, o se torne altamente permeable en un período de aproximadamente 0,3 a aproximadamente 3 horas, o en un período de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2 horas después de la administración para liberar el dicho compuesto (o realizaciones del mismo descritas en la presente memoria); y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- En otra realización, la formulación según la invención comprende medios para aumentar la biodisponibilidad oral de dicho compuesto.
- En una realización, el aumento de la biodisponibilidad oral del dicho compuesto (o realizaciones del mismo descritas en la presente memoria); y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se debe a la liberación de dicho compuesto y/o sal farmacéuticamente aceptable del mismo en el intestino.
- En otra realización, el aumento de la biodisponibilidad oral del dicho compuesto (o realizaciones del mismo descritas en la presente memoria); y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se debe a la liberación de dicho compuesto y/o sal farmacéuticamente aceptable del mismo en el intestino delgado.
- En otra realización más, el aumento de la biodisponibilidad oral del dicho compuesto (o realizaciones del mismo descritas en la presente memoria); y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se debe a la liberación de dicho al menos un compuesto y/o sal farmacéuticamente aceptable del mismo a una región del tracto gastrointestinal en la que el pH es superior a pH 4,5. En una realización, el pH es superior a aproximadamente 5.
- En otra realización, el pH es de aproximadamente 5,5 a aproximadamente 6,5. En otra realización más, el pH es de aproximadamente 4,5 o aproximadamente 5,5 a aproximadamente 7. En una realización, la liberación tiene lugar en uno o más del duodeno, yeyuno o íleon. La liberación a las regiones anteriores del intestino se logra mediante el recubrimiento del dicho compuesto (o realizaciones del mismo descritas en la presente memoria); y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o la forma de dosificación que comprende el dicho compuesto (o realizaciones del mismo descritas en la presente memoria); y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo con al menos un recubrimiento seleccionado de un recubrimiento entérico o un recubrimiento de liberación retardada no entérico. En una realización, cuando el compuesto y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o la forma de dosificación que comprende el compuesto y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo está recubierto con un recubrimiento entérico, el recubrimiento entérico es un polímero. En otra realización, cuando el compuesto y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o la forma de dosificación que comprende el compuesto y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se recubre con un recubrimiento entérico, el recubrimiento entérico es un polímero aniónico, tal como el seleccionado de polimetacrilatos (p. ej., polietacrilato de ácido metacrílico, polimetilmetacrilato de ácido metacrílico); polímeros basados en celulosa (p. ej., acetato ftalato de celulosa CAP, acetato trimetilato de celulosa CAT, acetato succinato de celulosa CAS, ftalato de hidroxipropilmetylcelulosa HPMCP, acetato succinato de hidroxipropilmetylcelulosa HPMCAS) o derivados polivinílicos tales como acetato ftalato de polivinilo PVAP.
- En una realización, las formas de dosificación de liberación retardada no entéricas se pueden administrar en estado de ayuno y el recubrimiento de liberación retardada se puede diseñar de modo que se erosione, reviente, o se torne muy permeable en un período de aproximadamente 0,3 a aproximadamente 3 horas, o en un período de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2 horas después de la administración para liberar el dicho compuesto (o realizaciones del mismo descritas en la presente memoria); y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Cuando la forma de dosificación que comprende el dicho compuesto lleva un recubrimiento entérico, generalmente se administra en estado de ayuno para evitar la variabilidad en el vaciado gástrico y la variabilidad resultante en el inicio de los niveles de plasma eficaces.
- En otra realización más, el recubrimiento entérico se disuelve a un pH de aproximadamente 4,5 a aproximadamente 7 o de aproximadamente 5,5 a aproximadamente 7.
- En una realización, el recubrimiento entérico es un polímero que se erosiona a aproximadamente pH 5,5 y superior, o de aproximadamente pH 5,5 a aproximadamente 6,5. En otra realización, el recubrimiento entérico es un polímero que se erosiona a aproximadamente pH 4,5 y superior, o de aproximadamente pH 4,5 a aproximadamente 7.

- 5 En una realización, las formulaciones orales sólidas descritas en la presente memoria son comprimidos o cápsulas con recubrimiento entérico que comprenden el dicho compuesto (o realizaciones del mismo descritas en la presente memoria) y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable; o un compuesto de la presente invención (o realizaciones del mismo descritas en la presente memoria) y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 10 En otra realización, las formulaciones orales sólidas descritas en la presente memoria es un comprimido o cápsula que comprende dicho compuesto con recubrimiento entérico (o realizaciones del mismo descritas en la presente memoria) y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable; o un compuesto con recubrimiento entérico de la presente invención (o realizaciones del mismo descritas en la presente memoria) y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. En una realización, el recubrimiento entérico es un polímero. En otra realización, el recubrimiento entérico es un polímero aniónico, tal como el seleccionado de polimetacrilatos (p. ej., polietacrilato de ácido metacrílico, polimetilmétacrilato de ácido metacrílico); polímeros basados en celulosa (p. ej., acetato ftálico de celulosa CAP, acetato trimetilato de celulosa CAT, acetato succinato de celulosa CAS, ftálico de hidroxipropilmétacelulosa HPMCP, acetato succinato de hidroxipropilmétacelulosa HPMCAS) o derivados de polivinilo, tales como acetato ftálico de polivinilo PVAP. En una realización, cualquiera de las formulaciones descritas en la presente memoria contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención (o realizaciones del mismo descritas en la presente memoria) y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 15 En una realización, cualquiera de las formulaciones descritas en la presente memoria contienen, salvo que se indique lo contrario, uno o más excipiente(s) farmacéuticamente aceptable(s) tales como aglutinantes, tensioactivos, diluyentes, agentes tamponadores, antiadherentes, agentes deslizantes, polímeros hidrófilos o hidrófobos, retardantes, agentes estabilizantes o estabilizantes, disgragantes o superdisagrágantes, antioxidantes, agentes antiespumantes, cargas, sabores, colores, lubricantes, absorbentes, conservantes, plastificantes, o edulcorantes, o mezclas de los mismos, que facilitan el procesamiento del compuesto de la presente invención (o sus realizaciones descritas en la presente memoria) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en las preparaciones que pueden utilizarse farmacéuticamente. Cualquiera de las técnicas y excipientes bien conocidos se pueden usar como adecuados y tal como se entienden en la técnica, ver, por ejemplo, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, vigesimoprimer ed., (Pharmaceutical Press, 2005); Liberman, H. A., Lachman, L., y Schwartz, J.B. eds., Pharmaceutical Dosage Forms, vol. 1-2 Tailor & Francis 1990; y R.I. Mahato, Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, segunda ed. (Tailor & Francis, 2012).
- 20 En una realización, las formulaciones pueden incluir uno o más agentes reguladores del pH o agentes tamponadores, por ejemplo, ácidos, tales como el ácido acético, bórico, cítrico, láctico, fosfórico y clorhídrico; bases, tales como hidróxido de sodio, fosfato de sodio, borato de sodio, citrato de sodio, acetato de sodio, lactato de sodio y tris-hidroximetilaminometano; y tampones tales como citrato/dextrosa, bicarbonato de sodio, cloruro de amonio, y lo similar. Estos ácidos, bases y tampones se incluyen en una cantidad necesaria para mantener el pH de la composición en un intervalo aceptable.
- 25 En determinadas realizaciones, las formulaciones pueden incluir una o más sales en una cantidad necesaria para llevar la osmolalidad de la composición a un intervalo aceptable. Estas sales incluyen las que tienen cationes de sodio, potasio o amonio y aniones cloruro, citrato, ascorbato, borato, fosfato, bicarbonato, sulfato, tiosulfato o bisulfito; las sales adecuadas incluyen cloruro de sodio, cloruro de potasio, tiosulfato de sodio, bisulfito de sodio y sulfato de amonio.
- 30 En determinadas realizaciones, las formulaciones pueden también incluir uno o más agentes antiespumantes para reducir la formación de espuma durante el procesamiento, lo que puede dar lugar a la coagulación de dispersiones acuosas, burbujas en la película acabada, o generalmente perjudicar de procesamiento. Los agentes antiespumantes ilustrativos incluyen emulsiones de silicio o sesquioleato de sorbitán.
- 35 En determinadas realizaciones, las formulaciones pueden también incluir uno o más antioxidantes, tales como antioxidantes no tiólicos, por ejemplo, hidroxitolueno butilado (BHT), ascorbato de sodio, ácido ascórbico y tocoferol; en determinadas realizaciones, los antioxidantes mejoran la estabilidad química cuando es necesario.
- 40 En determinadas realizaciones, las formulaciones pueden también incluir uno o más conservantes para inhibir la actividad microbiana. Los conservantes adecuados incluyen sustancias que contienen mercurio tales como merfen y tiomersal; dióxido de cloro estabilizado y compuestos de amonio cuaternario tales como cloruro de benzalconio, bromuro de cetiltrimetilamonio y cloruro de cetilpiridinio.
- 45 En determinadas realizaciones, las formulaciones pueden también incluir uno o más conservantes para inhibir la actividad microbiana. Los conservantes adecuados incluyen sustancias que contienen mercurio tales como merfen y tiomersal; dióxido de cloro estabilizado y compuestos de amonio cuaternario tales como cloruro de benzalconio, bromuro de cetiltrimetilamonio y cloruro de cetilpiridinio.
- 50 En determinadas realizaciones, las formulaciones pueden también incluir uno o más conservantes para inhibir la actividad microbiana. Los conservantes adecuados incluyen sustancias que contienen mercurio tales como merfen y tiomersal; dióxido de cloro estabilizado y compuestos de amonio cuaternario tales como cloruro de benzalconio, bromuro de cetiltrimetilamonio y cloruro de cetilpiridinio.
- 55 En determinadas realizaciones, las formulaciones pueden también incluir uno o más conservantes para inhibir la actividad microbiana. Los conservantes adecuados incluyen sustancias que contienen mercurio tales como merfen y tiomersal; dióxido de cloro estabilizado y compuestos de amonio cuaternario tales como cloruro de benzalconio, bromuro de cetiltrimetilamonio y cloruro de cetilpiridinio.
- 60 En determinadas realizaciones, las formulaciones pueden también incluir uno o más aglutinantes. Los aglutinantes confieren cualidades cohesivas e incluyen, p. ej., ácido algínico y sales del mismo; derivados de celulosa, tales como carboximetilcelulosa, metilcelulosa (p. ej., Methocel®), hidroxipropilmétacelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilmétacelulosa (p. ej., Klucel®), etilcelulosa (p. ej., Ethocel®) y celulosa microcristalina (p. ej., Avicel®); dextrosa microcristalina; amilosa; silicato de aluminio y magnesio; ácidos polisacáridos; bentonitas; gelatina; copolímero de polivinilpirrolidona/acetato de vinilo; crospovidona; povidona; almidón; almidón pregelatinizado; tragacanto, dextrina, un azúcar, tal como sacarosa (p. ej., Dipac®), glucosa, dextrosa, melazas, manitol, sorbitol,
- 65

xilitol (p. ej., Xilitab®) y lactosa; una goma natural o sintética, tal como acacia, tragacanto, goma ghatti, mucílago de cáscaras de isabgol, polivinilpirrolidona (p. ej., Polyvidone® CL, Kollidon® CL, Polyplasdone® XL-10), arabogalactano de alerce, Veegum®, polietilenglicol, óxido de polietileno, ceras, alginato de sodio y lo similar.

5 En determinadas realizaciones, las formulaciones pueden también incluir agentes dispersantes y/o agentes moduladores de la viscosidad. Los agentes dispersantes y/o agentes moduladores de la viscosidad incluyen materiales que controlan la difusión y homogeneidad de un fármaco a través de medios líquidos o un método de granulación o un método de mezcla. En algunas realizaciones, estos agentes también facilitan la eficacia de una matriz de recubrimiento o erosionado. Los facilitadores de la difusión/dispersantes ilustrativos incluyen, p. ej., 10 polímeros hidrófilos, electrolitos, Tween®60 u 80, PEG, polivinilpirrolidona (PVP; comercialmente conocida como Plasdone®) y los agentes dispersantes basados en carbohidrato, tales como, por ejemplo, hidroxipropilcelulosas (p. ej., HPC, H-PC-SL y HPC-L), hidroxipropilmetylcelulosas (p. ej., HPMC K 100, RPMC K4M, HPMC K15M y HPMC K100M), carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetylcelulosa, acetato estearato de hidroxipropilmetylcelulosa (HPMCAS), celulosa no cristalina, silicato de aluminio y magnesio, trietanolamina, polí(alcohol vinílico) (PVA), copolímero de vinilpirrolidona/acetato de vinilo (S630), polímero de 4-(1,1,3,3-tetrametilbutil)-fenol con óxido de etileno y formaldehído (también conocido como tiloxapol), poloxámeros (p. ej., Pluronics F68®, F88® y F10®8, que son los copolímeros de bloques de óxido de etileno y óxido de propileno); y poloxaminas (p. ej., Tetronic 908®, también conocida como Poloxamina 908®, que es 15 un copolímero de bloques tetrafuncional derivado de la adición secuencial de óxido de propileno y óxido de etileno a etilendiamina (BASF Corporation, Parsippany, N.J.)), polivinilpirrolidona K12, polivinilpirrolidona K17, polivinilpirrolidona K25 o polivinilpirrolidona K30, copolímero de polivinilpirrolidona/acetato de vinilo (S-630), polietilenglicol, p. ej., el polietilenglicol puede tener un peso molecular de aproximadamente 300 a aproximadamente 20 6000, o de aproximadamente 3350 a aproximadamente 4000, o de aproximadamente 7000 a 5400, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, polisorbato-80, alginato de sodio, gomas, tales como, p. ej., goma tragacanto y goma de acacia, goma guar, xantanos, incluida goma xantano, azúcares, materiales celulósicos, tales como, p. ej., carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, polisorbato-80, alginato de sodio, monolaurato de sorbitán polietoxilado, monolaurato de sorbitán polietoxilado, povidona, carbómeros, 25 polí(alcohol vinílico) (PVA), alginatos, quitosanos y combinaciones de los mismos. También se pueden utilizar como agentes dispersantes plastificantes, tales como la celulosa o la trietilcelulosa. Son agentes dispersantes especialmente útiles en las dispersiones liposomales y en las dispersiones autoemulsionantes la dimiristofosfatidilcolina, la fosfatidilcolina natural de los huevos, el fosfatidilglicerol natural de los huevos, el colesterol y el miristato de isopropilo. En general, se usan niveles de aglutinante de aproximadamente 10 a aproximadamente 30 70 % en formulaciones de cápsula de gelatina rellena con polvo. El nivel de uso del aglutinante en las formulaciones en forma de comprimido varía en función de la compresión directa, la granulación en húmedo, la compactación con rodillo o el uso de otros excipientes, tales como cargas, que pueden actuar en sí como aglutinante moderado. Los formuladores expertos en la técnica pueden determinar el nivel de aglutinante para las formulaciones, pero es 35 común un nivel de uso de aglutinante de hasta el 70 % en las formulaciones en forma de comprimido.

En determinadas realizaciones, las formulaciones pueden también incluir uno o más “diluyentes”, lo que se refiere a 40 compuestos químicos que son utilizados para diluir el compuesto de interés antes de su suministro. Los diluyentes también pueden utilizarse para estabilizar compuestos porque pueden proporcionar un ambiente más estable. Las sales disueltas en soluciones tamponadas (que también pueden proporcionar control o mantenimiento del pH) se utilizan como diluyentes en la técnica, incluidos, aunque no de forma limitativa, una solución salina regulada con fosfato. En determinadas realizaciones, los diluyentes aumentan el volumen de la composición para facilitar la compresión o 45 crear suficiente volumen para una mezcla homogénea para el relleno de cápsulas. Tales compuestos incluyen, p. ej., lactosa, almidón, manitol, sorbitol, dextrosa, celulosa microcristalina, tal como Avicel®, fosfato de calcio dibásico, dihidrato de fosfato de dicalcio; fosfato de tricalcio, fosfato de calcio; lactosa anhidra, lactosa secada por pulverización; almidón pregelatinizado, azúcar comprimible, tal como Di-Pac® (Amstar); hidroxipropilmetylcelulosa, acetato estearato 50 de hidroxipropilmetylcelulosa, diluyentes basados en sacarosa, azúcar de confiteros; monohidrato de sulfato de calcio monobásico, dihidrato de sulfato de calcio; trihidrato de lactato de calcio, dextratos; sólidos de cereales hidrolizados, amilosa; celulosa en polvo, carbonato de calcio; glicina, caolín; manitol, cloruro de sodio; inositol, bentonita y lo similar.

En determinadas realizaciones, las formulaciones pueden también incluir uno o más “disgregantes”, lo que incluye tanto la disolución como la dispersión de la forma de dosificación cuando entran en contacto con fluidos 55 gastrointestinales. Los “agentes de disgregación o disgregantes” facilitan el fraccionamiento o disgregación de una sustancia. Los ejemplos de agentes de disgregación incluyen un almidón, p. ej., un almidón natural, tal como almidón de maíz o almidón de patata, un almidón pregelatinizado, tal como National 1551 o glicolato de almidón de sodio, tal como Promogel® o Explotab®, una celulosa, tal como un producto de madera, celulosa metilcristalina, p. ej., Avicel®, Avicel® PH101, Avicel® PH 102, Avicel® PH105, Elceme® P100, Emcocel®, Vivacel® y Solka-Floc®, 60 metilcelulosa, croscarmelosa o una celulosa reticulada, tal como carboximetilcelulosa de sodio reticulada (Ac-Di-Sol®), carboximetilcelulosa reticulada o croscarmelosa reticulada, un almidón reticulado, tal como glicolato de almidón de sodio, un polímero reticulado, tal como crospovidona, una polivinilpirrolidona reticulada, alginato, tal como ácido algínico, o una sal de ácido algínico, tal como alginato de sodio, una arcilla, tal como Veegum® HV (silicato de aluminio y magnesio), una goma, tal como agar, guar, algarroba, Karaya, pectina, o tragacanto, glicolato de almidón de sodio, bentonita, una esponja natural, un tensioactivo, una resina, tal como una resina de intercambio 65 catiónico, pulpa de cítricos, laurilsulfato de sodio, laurilsulfato de sodio en combinación con almidón y lo similar.

- 5 En determinadas realizaciones, las formulaciones pueden también incluir facilitadores de la erosión. Los "facilitadores de la erosión" incluyen materiales que controlan la erosión de un determinado material en el fluido gastrointestinal. Los facilitadores de la erosión son generalmente conocidos por los expertos en la técnica. Los facilitadores de la erosión ilustrativos incluyen, por ejemplo, polímeros hidrófilos, electrolitos, proteínas, péptidos y aminoácidos.
- 10 En determinadas realizaciones, las formulaciones pueden también incluir uno o más agentes de relleno que incluyen compuestos tales como lactosa, carbonato de calcio, fosfato de calcio, fosfato dibásico de calcio, sulfato de calcio, celulosa microcristalina, polvo de celulosa, dextrosa, dextratos, dextrano, almidones, almidón pregelatinizado, sacarosa, xilitol, lactitol, manitol, sorbitol, cloruro de sodio, polietilenglicol y lo similar.
- 15 En determinadas realizaciones, las formulaciones pueden también incluir uno o más agentes saborizantes y/o "edulcorantes", p. ej., jarabe de acacia, acesulfamo K, alitamo, anís, manzana, aspartamo, plátano, crema bávara, baya, grosella negra, sirope de caramelo, citrato de calcio, alcanfor, caramelo, cereza, crema de cereza, chocolate, canela, chicle de globo, cítricos, ponche de cítricos, crema de cítricos, algodón de azúcar, cacao, cola, cereza refrescante, cítrico refrescante, ciclamato, cilamato, dextrosa, eucalipto, eugenol, fructosa, ponche de frutas, jengibre, glicirretinato, jarabe de glycyrrhiza (regaliz), uva, pomelo, miel, isomalt, limón, lima, crema de limón, glicirrinato de monoamonio, maltol, manitol, arce, malvavisco, mentol, crema de menta, mezcla de bayas, neohesperidina DC, neotamo, naranja, pera, melocotón, menta piperita, crema de menta piperita, polvo, frambuesa, cerveza de raíz, ron, sacarina, safrol, sorbitol, hierbabuena, 20 crema de hierbabuena, fresa, crema de fresa, estevia, sucralosa, sacarosa, sacarina sódica, sacarina, aspartamo, acesulfamo potásico, manitol, talio, silitol, sucralosa, sorbitol, crema suiza, tagatosa, mandarina, taumatina, tutti frutti, vainilla, nuez, sandía, cereza silvestre, gaulteria, xilitol o cualquier combinación de estos ingredientes saborizantes, p. ej., anís-mentol, cereza-anís, canela-naranja, cereza-canela, chocolate-menta, miel-limón, limón-lima, limón-menta, mentol-eucalipto, naranja-nata, vainilla-menta y mezclas de los mismos.
- 25 En determinadas realizaciones, las formulaciones pueden también incluir uno o más lubricantes y agentes deslizantes que son compuestos que evitan, reducen o inhiben la adhesión o fricción de materiales. Los lubricantes ilustrativos incluyen, p. ej., ácido esteárico, hidróxido de calcio, talco, estearillumerato de sodio, un hidrocarburo, tal como aceite mineral, o aceite vegetal hidrogenado, tal como aceite de soja hidrogenado, ácidos grasos superiores y sus sales de metales alcalinos y de metales alcalinotérreos, tales como aluminio, calcio, magnesio, cinc, ácido esteárico, estearatos de sodio, glicerol, talco, ceras, ácido bórico, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio, leucina, un polietilenglicol (p. ej., PEG4000) o un metoxipolietilenglicol, tal como Carbowax®, oleato de sodio, benzoato de sodio, behenato de glicerilo, polietilenglicol, laurilsulfato de magnesio o de sodio, sílice coloidal, tal como Siloid®, Cab-O-Sil®, un almidón, tal como almidón de maíz, aceite de silicona, un tensioactivo y lo similar.
- 30 En determinadas realizaciones, las formulaciones pueden también incluir uno o más plastificantes que son compuestos que se utilizan para ablandar los recubrimientos entéricos o de liberación retardada para hacerlos menos quebradizos. Los plastificantes adecuados incluyen, por ejemplo, polietilenglicoles tales como PEG 300, PEG 400, PEG 600, PEG 1450, PEG 3350, y PEG 800, ácido esteárico, propilenglicol, ácido oleico, citrato de 35 trietilo, sebacato de dibutilo, trietilcelulosa y triacetina. En algunas realizaciones, los plastificantes también pueden funcionar como agentes dispersantes o agentes humectantes.
- 40 En determinadas realizaciones, las formulaciones pueden también incluir uno o más solubilizantes que incluyen compuestos, tales como triacetina, citrato de trietilo, oleato de etilo, caprilato de etilo, laurilsulfato de sodio, docusato de sodio, vitamina E TPGS, dimetilacetamida, N-metilpirrolidona, N-hidroxietilpirrolidona, polivinilpirrolidona, hidroxipropilmelcelulosa, hidroxipropilciclodextrinas, por ejemplo, Captisol®, etanol, n-butanol, alcohol isopropílico, colesterol, sales biliares, polietilenglicol 200-600, glicofurol, transcutol, propilenglicol e isosorbida de dimetilo y lo similar. En una realización, el solubilizante es vitamina E TPGS y/o Captisol®.
- 45 En determinadas realizaciones, las formulaciones pueden también incluir uno o más agentes de suspensión que incluyen compuestos tales como polivinilpirrolidona, p. ej., polivinilpirrolidona K112, polivinilpirrolidona K17, polivinilpirrolidona K25, o polivinilpirrolidona K30, copolímero vinil pirrolidona/acetato de vinilo (S630), polietilenglicol, p. ej., el polietilenglicol puede tener un peso molecular de aproximadamente 300 a aproximadamente 6000, o de aproximadamente 3500 a aproximadamente 4000, o de aproximadamente 7000 a aproximadamente .
- 50 7000
400, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmelcelulosa, estearato acetato de hidroximetilcelulosa, polisorbato-80, hidroxietilcelulosa, alginato de sodio, gomas, tales como, p. ej., goma tragacanto y goma de acacia, goma guar, xantanos, incluida goma xantano, azúcares, materiales celulósicos, tales como, p. ej., carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, hidroxipropilmelcelulosa, hidroxietilcelulosa, polisorbato-80, 55 alginato de sodio, monolaurato de sorbitán polietoxilado, monolaurato de sorbitán polietoxilado, povidona y lo similar.
- 60 En determinadas realizaciones, las formulaciones pueden también incluir uno o más tensioactivos que incluyen compuestos, tales como laurilsulfato de sodio, docusato de sodio, Tween 60 u 80, triacetina, vitamina E TPGS, monooleato de sorbitán, monooleato de polioxietilen sorbitán, polisorbatos, poloxámeros, sales biliares, monoestearato de glicerilo, copolímeros de óxido de etíleno y óxido de propileno, p. ej., Pluronic® (BASF) y lo similar. Algunos otros tensioactivos incluyen glicéridos de ácidos grasos de polioxietileno y aceites vegetales, p. ej., aceite de ricino

hidrogenado de polioxietileno (60); y alquiléteres de polioxietileno y alquilfenil éteres, p. ej. octoxinol 10, octoxinol 40. En algunas realizaciones, se pueden incluir tensioactivos para mejorar la estabilidad física o para otros propósitos.

- 5 En determinadas realizaciones, las formulaciones pueden también incluir uno o más agentes para aumentar la viscosidad que incluyen, p. ej., metilcelulosa, goma xantano, carboximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetylcelulosa, acetato estearato de hidroxipropilmetylcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetylcelulosa, carbómero, alginatos de polí(alcohol vinílico), acacia, quitosanas y combinaciones de los mismos.
- 10 En determinadas realizaciones, las formulaciones pueden también incluir uno o más agentes humectantes que incluyen compuestos tales como ácido oleico, monoestearato de glicerilo, monooleato de sorbitán, monolaurato de sorbitán, oleato de trietanolamina, monooleato de polioxietileno sorbitán, monolaurato de polioxietileno sorbitán, docusato de sodio, oleato de sodio, laurilsulfato de sodio, docusato de sodio, triacetina, Tween 80, vitamina E TPGS, sales de amonio y lo similar.
- 15 Las preparaciones farmacéuticas descritas en la presente memoria pueden obtenerse mezclando uno o más excipientes sólidos tales como vehículo, aglutinante, agente de relleno, agente dispersante, agente saborizante, agente edulcorante, agente disgregante, agente dispersante, tensioactivo, lubricante, colorante, diluyente, solubilizante, agente humectante, plastificante, estabilizante, potenciador de la penetración, agente humectante, agente antiespumante, antioxidante, conservante, o uno o más combinaciones de los mismos con uno o más de los compuestos descritos en la presente memoria, opcionalmente moliendo la mezcla resultante, y procesando la mezcla de gránulos, tras añadir excipientes adecuados, si se desea, para obtener comprimidos.
- 20 Las preparaciones farmacéuticas descritas en la presente memoria también incluyen cápsulas hechas de gelatina, así como cápsulas blandas, selladas hechas de gelatina y un plastificante, tal como glicerol o sorbitol. Las cápsulas también pueden estar hechas de polímeros, tales como hipromelosa. Las cápsulas pueden contener los ingredientes activos en mezcla con cargas, tales como lactosa, aglutinantes, tales como almidones, y/o lubricantes, tales como talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizantes. En las cápsulas blandas, los compuestos activos se pueden disolver o suspender en líquidos adecuados, tales como aceites grasos, parafina líquida, lípidos, solubilizantes o polietilenglicoles líquidos. Además, se pueden añadir estabilizantes. Todas las formulaciones para administración oral deben estar en dosis adecuadas para dicha administración.
- 25
- 30 Estas formulaciones se pueden fabricar mediante técnicas farmacológicas convencionales. Las técnicas farmacológicas convencionales incluyen, por ejemplo, uno o una combinación de métodos: (1) mezclado en seco, (2) compresión directa, (3) molienda, (4) granulación seca o no acuosa, (5) granulación en húmedo, (6) fusión o (7) extrusión. Ver, p. ej., Lachman y col., *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*, 3^a ed. (1986). Otros métodos incluyen, por ejemplo, deshidratación por pulverización, recubrimiento en cubeta, granulación por fusión, granulación, deshidratación o recubrimiento por pulverización en lecho fluidizado (por ejemplo, recubrimiento wurster), recubrimiento tangencial, pulverización superior, formación de comprimidos, extrusión, extrusión/esferonización y lo similar.
- 35
- 40 Debe apreciarse que existe una superposición considerable entre los excipientes usados en las formas de dosificación sólidas descritas en la presente memoria. Por lo tanto, los aditivos anteriormente indicados se deben considerar simplemente ilustrativos, y no limitativos, de los tipos de excipiente que pueden incluirse en las formas de dosificación sólidas descritas en la presente memoria. El tipo y las cantidades de dichos excipientes pueden ser fácilmente determinados por el experto en la técnica, según las propiedades particulares deseadas.
- 45 En algunas realizaciones, las formas de dosificación sólidas descritas en la presente memoria son formas de dosificación orales recubiertas entéricas, es decir, una forma de dosificación oral de una composición farmacéutica como se describe en la presente memoria que utiliza un recubrimiento entérico para efectuar la liberación del compuesto en el intestino delgado del trato gastrointestinal. Un fármaco o comprimido "recubierto entéricamente" quiere decir un fármaco o comprimido que está recubierto con un "recubrimiento entérico", -- es decir, que permanece intacto en el estómago pero se disuelve y libera el fármaco una vez se alcanza el intestino (en una realización, el intestino delgado). Como se utiliza en la presente memoria "recubrimiento entérico" es un material, tal como un material o materiales poliméricos que envainan el núcleo de principio terapéuticamente activo ya sea como forma de dosificación o como partículas. De forma típica, una cantidad sustancial o todo el material de recubrimiento entérico se disuelve antes de que el principio terapéuticamente activo se libere de la forma de dosificación, para lograr la disolución retardada del núcleo o partículas del principio terapéuticamente activo en el intestino delgado. Los recubrimientos entéricos se describen, por ejemplo, en Loyd, V. Allen, Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, Twenty-first Ed., (Pharmaceutical Press, 2005; y P.J. Tarcha, *Polymers for Controlled Drug Delivery*, capítulo 3, CRC Press, 1991. Los métodos para aplicar recubrimientos entéricos a composiciones farmacéuticas son bien conocidos en la técnica e incluyen, por ejemplo, la publicación de patente estadounidense n.º 2006/0045822.
- 50
- 55
- 60 La forma de dosificación con recubrimiento entérico puede ser una pastilla comprimida o moldeada o extrudida (recubierta o sin recubrir) que contiene gránulos, polvo, pellas, perlas o partículas del compuesto de la presente invención (o cualquiera de las realizaciones de los mismos) y/u otros excipientes, los cuales a su vez están recubiertos o sin recubrir, siempre y cuando al menos uno de ellos esté recubierto. La forma de dosificación oral con recubrimiento entérico puede ser también una cápsula (recubierta o sin recubrir) que contiene pellas, perlas o gránulos del compuesto de la presente invención (o cualquier realización de la misma) y/u otros excipientes, que están por sí mismos
- 65

recubiertos o sin recubrir, siempre y cuando al menos uno de ellos esté recubierto. Algunos ejemplos de recubrimientos usados originalmente como recubrimientos entéricos son cera de abejas y monoestearato de glicerilo; cera de abejas, goma laca y celulosa; y alcohol cetílico, mástique y goma laca, así como goma laca y ácido esteárico (patente US-2.809.918); acetato de polivinilo y etil celulosa (patente US-3.835.221). Más recientemente, los recubrimientos utilizados son copolímeros neutros de esteres de ácido polimetacrílico (Eudragit L30D). (F. W. Goodhart y col., *Pharm. Tech.*, p. 64 - 71, abril de 1984); copolímeros de ácido metacrílico y éster metílico de ácido metacrílico (Eudragit S), o un copolímero neutro de esteres de ácido polimetacrílico que contienen estearatos metálicos (Mehta y col., patente US-4.728.512 y US-4.794.001), acetato succinato de celulosa y ftalato de hipromelosa.

10 Se puede utilizar cualquier polímero aniónico que presente un perfil de solubilidad dependiente del pH como recubrimiento entérico en los métodos y composiciones que se describen en la presente memoria para lograr el suministro al intestino. En una realización, el suministro al intestino delgado, en otra realización, el suministro al duodeno, en algunas realizaciones, los polímeros descritos en la presente memoria son polímeros carboxílicos aniónicos. En otras realizaciones, los polímeros y mezclas compatibles de los mismos, y algunas de sus propiedades, incluyen, aunque no de forma limitativa:

15

Goma laca

20 También llamada laca purificada, es un producto refinado obtenido de la secreción resinosa de un insecto. Este recubrimiento se disuelve en medios de pH>7;

Polímeros acrílicos.

25 El rendimiento de los polímeros acrílicos (principalmente su solubilidad en líquidos biológicos) puede variar en función del grado y tipo de sustitución. Los ejemplos de polímeros acrílicos adecuados incluyen copolímeros de ácido metacrílico y copolímeros de metacrilato de amonio. Las series de Eudragit L, S y RS (fabricada por Rohm Pharma y conocida como Evonik®) se comercializan solubilizadas en disolvente orgánico, dispersión acuosa o polvos secos. Las series Eudragit RL, NE y RS son insolubles en el tracto gastrointestinal pero son permeables y se usan principalmente para el colon. Las series Eudragit L, L-30 y S son insolubles en el estómago y se disuelven en el intestino;

Derivados de celulosa.

35 Los ejemplos de derivados de celulosa adecuados son: etilcelulosa; mezclas de reacción de esteres de acetato parcial de celulosa con anhídrido ftálico. El rendimiento puede variar en función del grado y tipo de sustitución. El acetato-ftalato de celulosa (CAP) se disuelve a pH>6. Aquaterie (FMC) es un sistema acuoso y es un pseudolátex CAP deshidratado por pulverización con partículas <1 µm. Otros componentes en Aquaterie pueden incluir pluronics, Tweens y monoglicéridos acetilados. Otros derivados de celulosa adecuados incluyen; acetato trimelitato de celulosa (Eastman); metilcelulosa (Pharmacoat, Methocel); ftalato de hidroxipropilmetylcelulosa (HPMCP); succinato de hidroxipropilmetylcelulosa (HPMCS); y acetato succinato de hidroxipropilmetylcelulosa (HPMCAS, p. ej., AQOAT (Shin Etsu)). El rendimiento puede variar en función del grado y tipo de sustitución. Por ejemplo, los HPMCP, tales como los de grados HP-50, HP-55, HP-55S, HP-55F son adecuados. El rendimiento puede variar en función del grado y tipo de sustitución. Por ejemplo, los grados adecuados de acetato succinato de hidroxipropilmetylcelulosa incluyen, aunque no de forma limitativa, AS-LG (LF), que se disuelve a pH 5, AS-MG (MF), que se disuelve a pH 5,5, y AS-HG (HF), que se disuelve a pH más alto. Estos polímeros se ofrecen como gránulos o como polvos finos para dispersiones acuosas;

Acetato ftalato de polivinilo (PVAP).

50 El PVAP se disuelve a pH>5, y es mucho menos permeable al vapor de agua y los fluidos gástricos. La descripción detallada de los polímeros antes mencionados y su solubilidad dependiente del pH se puede encontrar en el artículo titulado “Enteric coated hard gelatin capsules” del profesor Karl Thoma y Karoline Bechtold, que se puede consultar en <http://pop-www.capsugel.com/media/library/enteric-coated-hard-gelatin-capsules.pdf>. En algunas realizaciones, el recubrimiento puede contener, y normalmente contiene, un plastificante y posiblemente otros excipientes de recubrimiento, tales como colorantes, talco y/o estearato de magnesio, que son bien conocidos en la técnica. Los plastificantes adecuados incluyen citrato de trietilo (Citrofix 2), triacetina (triacetato de glicerilo), citrato de acetiltrietilo (Citroflec A2), Carbowax 400 (polietilenglicol 400), ftalato de dietilo, citrato de tributilo, monoglicéridos acetilados, glicerol, ésteres de ácidos grasos, propilenglicol y ftalato de dibutilo. En particular, los polímeros acrílicos carboxílicos aniónicos normalmente contienen el 10-25 % en peso de un plastificante, en especial, ftalato de dibutilo, polietilenglicol, citrato de trietilo y triacetina. Para aplicar recubrimientos, se emplean técnicas de recubrimiento convencionales, tales como lecho fluidizado o recubridores Wurster o pulverización o recubrimiento en cubeta. El espesor del recubrimiento debe ser suficiente para garantizar que la forma de dosificación oral permanece intacta hasta alcanzar el sitio deseado de administración tópica en el tracto intestinal.

65 Los colorantes, tensioactivos, agentes antiadhesión, agentes antiespumantes, lubricantes (por ejemplo, cera de carnaúba o PEG) y otros aditivos pueden añadirse a los recubrimientos además de los plastificantes para solubilizar o dispersar el material de recubrimiento y para mejorar el rendimiento del recubrimiento y el producto recubierto.

Para acelerar la disolución del recubrimiento entérico, se puede aplicar un recubrimiento doble de polímero entérico de la mitad de espesor (por ejemplo, Eudragit L30 D-55) y el recubrimiento entérico interno puede tener un tampón de hasta pH 6,0 en presencia de ácido cítrico al 10 %, seguido de una capa final de Eudragit L 30 D-55 convencional. Mediante la aplicación de dos capas de recubrimiento entérico, cada una con la mitad del espesor

5 de un recubrimiento entérico típico, Liu y Basit fueron capaces de acelerar la disolución del recubrimiento entérico, en comparación con un sistema de recubrimiento similar aplicado, sin tampón, como una capa individual (Liu, F. y Basit, A. *Journal of Controlled Release*. 147 (2010) 242-245.)

10 La integridad del recubrimiento entérico se puede medir, por ejemplo, por la degradación del fármaco dentro de las micropellas. Las formas de dosificación con recubrimiento entérico o pellas pueden probarse en el ensayo de disolución primero en fluido gástrico y de forma separada en fluido intestinal como se describe en la USP para determinar su función.

15 Los comprimidos con recubrimiento entérico y la formulación de cápsulas que contienen los compuestos descritos pueden prepararse por métodos bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, los comprimidos que contienen un compuesto descrito en la presente memoria se pueden recubrir de manera entérica con una solución de recubrimiento que contiene Eudragit®, dietiltiato, alcohol isopropílico, talco y agua utilizando una cubeta de recubrimiento con purga lateral (Freund Hi-Coater).

20 Alternativamente, una forma de dosificación multiunitaria que comprende pellas con recubrimiento entérico que pueden incorporarse en un comprimido o en una cápsula se puede preparar de la siguiente manera.

Material de núcleo:

25 El material de núcleo para las pellas en capas individuales de recubrimiento entérico puede estar constituido según diferentes principios. Semillas estratificadas con el principio activo, opcionalmente mezcladas con sustancias alcalinas o tampón, pueden usarse como el material del núcleo para el procesamiento adicional.

30 Las semillas que deben estar estratificadas con el principio activo pueden ser semillas insolubles en agua que comprenden diferentes óxidos, celulosas, polímeros orgánicos y otros materiales, solos o en mezclas o semillas solubles en agua que comprenden diferentes sales inorgánicas, azúcares, aceites y otros materiales, solos o en mezclas. Además, las semillas pueden comprender el principio activo en forma de cristales, aglomerados, materiales compactos, etc. El tamaño de las semillas no es esencial para la presente invención, pero puede variar entre aproximadamente 0,1 y 2 mm. Las semillas estratificadas con el principio activo se producen mediante estratificación en polvo o solución/suspensión con el uso de, por ejemplo, equipos de estratificación por granulación o mediante recubrimiento por pulverización.

35 Antes de laminar las semillas, el principio activo se puede mezclar con otros componentes. Dichos componentes pueden ser aglutinantes, tensioactivos, cargas, agentes disgregantes, aditivos alcalinos u otros ingredientes farmacéuticamente aceptables solos o en mezclas. Los aglutinantes son, por ejemplo, polímeros, tales como hidroxipropilmelcelulosa (HPMC), hidroxipropelcelulosa (HPC), carboximetilcelulosa de sodio, polivinilpirrolidona (PVP) o azúcares, almidones u otras sustancias farmacéuticamente aceptables con propiedades adherentes. Los tensioactivos adecuados se encuentran en los grupos de tensioactivos no iónicos o iónicos farmacéuticamente aceptables tales como, por ejemplo, laurilsulfato de sodio.

40 Alternativamente, el principio activo opcionalmente mezclado con los constituyentes adecuados puede formularse en un material de núcleo. El material de dicho núcleo puede producirse mediante extrusión/esferonización, formación de bolas o compresión utilizando un equipo de proceso convencional. El tamaño del material de núcleo formulado es de aproximadamente 0,1 a 4 mm y, por ejemplo, de entre 0,1 a 2 mm. El material de núcleo fabricado puede además estar estratificado con ingredientes adicionales que comprenden el principio activo y/o puede usarse para un procesamiento adicional.

45 50 El principio activo se mezcla con constituyentes farmacéuticos para obtener las propiedades de manejo y procesamiento preferidas y una concentración adecuada del principio activo en la preparación final. Se pueden usar constituyentes farmacéuticos, tales como cargas, aglutinantes, lubricantes, agentes disgregantes, tensioactivos y otros aditivos farmacéuticamente aceptables.

55 Alternativamente, el material de núcleo mencionado anteriormente puede prepararse mediante el uso de técnica de deshidratación por pulverización o solidificación por pulverización.

Capa(s) de recubrimiento entérico:

60 65 Antes de aplicar la(s) capa(s) de recubrimiento entérico sobre el material de núcleo en forma de pellas individuales, las pellas pueden, opcionalmente, estar cubiertas con una o más capa(s) de separación que comprende(n) excipientes farmacéuticos, opcionalmente incluidos compuestos alcalinos, tales como compuestos tamponadores del pH. Esta/estas capa(s) de separación, separa(n) el material de núcleo de las capas exteriores que son capa(s) de recubrimiento entérico. Esta/estas capa(s) de separación que protegen al material de núcleo del principio activo deberían ser solubles en agua o disgregarse rápidamente en agua.

Opcionalmente, se puede aplicar una o más capas de separación al material de núcleo mediante procedimientos de recubrimiento o estratificación en equipos adecuados tales como recubrimiento en cubeta, granulador de recubrimiento o en un aparato de lecho fluidizado que utiliza agua y/o disolventes orgánicos para el proceso de recubrimiento. Como alternativa, la(s) capa(s) de separación se pueden aplicar al material de núcleo usando la técnica de recubrimiento en polvo.

5 Los materiales para las capas de separación son compuestos farmacéuticamente aceptables tales como, por ejemplo, azúcar, polietilenglicol, polivinilpirrolidona, poli(alcohol vinílico), acetato de polivinilo, hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxipropilmelcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, sales solubles en agua de polímeros de recubrimiento entérico y otros, utilizados solos o en mezclas. También se pueden incluir aditivos tales como plastificantes, colorantes, pigmentos, agentes antiadhesión de carga y agentes antiestáticos, tales como, por ejemplo, estearato de magnesio, dióxido de titanio, talco y otros aditivos en la(s) capa(s) de separación.

10 Cuando la capa de separación opcional se aplica al material de núcleo, esta puede constituir un espesor variable. El espesor máximo de la(s) capa(s) de separación normalmente está limitado únicamente por las condiciones de procesamiento. La capa de separación puede servir como barrera de difusión y puede actuar como una zona tamponadora del pH. La(s) capa(s) de separación opcionalmente aplicadas no son esenciales para la invención. Sin embargo, la(s) capa(s) de separación puede(n) mejorar la estabilidad química de la sustancia activa y/o las propiedades físicas de la forma de dosificación en pastilla unitaria múltiple novedosa.

15 Alternativamente, la capa de separación se puede formar in situ por medio de una reacción entre una capa de polímero de recubrimiento entérico aplicada sobre el material de núcleo y un compuesto de reacción alcalino en el material de núcleo. Por lo tanto, la capa de separación formada comprende una sal soluble en agua formada entre el(los) polímero(s) de la capa de recubrimiento y un compuesto de reacción alcalino que está en la posición para formar una sal.

20 Se aplican una o más capas de recubrimiento entérico sobre el material del núcleo o sobre el material del núcleo cubierto con la(s) capa(s) de separación utilizando una técnica de recubrimiento adecuada. El material de la capa de recubrimiento entérico se puede dispersar o disolver en agua o en disolventes orgánicos adecuados. Como polímeros de capa de recubrimiento entérico se pueden usar uno o más, por separado o en combinación, de los siguientes, p. ej., soluciones o dispersiones de copolímeros de ácido metacrílico, acetato-ftalato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmelcelulosa, acetato succinato de hidroxipropilmelcelulosa, acetato ftalato de polivinilo, acetato trimetilato de celulosa, carboximetiletilcelulosa, goma laca u otro(s) polímero(s) de recubrimiento entérico adecuados.

25 Las capas de recubrimiento entérico contienen plastificantes farmacéuticamente aceptables para obtener las propiedades mecánicas deseadas, tales como la flexibilidad y la dureza de las capas de recubrimiento entérico. Tales plastificantes son, por ejemplo, pero sin limitación, triacetina, ésteres de ácido cítrico, ésteres de ácido ftálico, sebacato de dibutilo, alcohol cetílico, polietilenglicoles, polisorbitatos u otros plastificantes.

30 La cantidad de plastificante se optimiza para cada fórmula de capa de recubrimiento entérico, en relación con el(los) polímero(s) de capa de recubrimiento entérico seleccionado(s), plastificante(s) seleccionados y la cantidad aplicada de dicho(s) polímero(s), de modo que las propiedades mecánicas, es decir, la flexibilidad y la dureza de la(s) capa(s) de recubrimiento entérico, por ejemplo, ilustrada como la dureza Vickers, se ajustan de modo que si se desea un comprimido, la resistencia a los ácidos de las pellas cubiertas con la(s) capa(s) de recubrimiento entérico no disminuye significativamente durante la compresión de las pellas para obtener comprimidos. La cantidad de plastificante es usualmente superior al 5 % en peso del(de los) polímero(s) de la capa de recubrimiento entérico, tal como 15-50 % y, adicionalmente, tal como 20-50 %. También pueden incluirse aditivos tales como dispersantes, colorantes, pigmentos, 35 polímeros, p. ej., polí(ethylacrilato, metilmacrilato), agentes antiadhesión y agentes antiespumantes en la(s) capa(s) de recubrimiento entérico. También pueden añadirse otros compuestos para aumentar el espesor de la película y para disminuir la difusión de jugos gástricos ácidos al material sensible al ácido. El espesor máximo del recubrimiento entérico aplicado normalmente solo está limitado por las condiciones de procesamiento y el perfil de disolución deseado.

40 **50 Capa de recubrimiento superior:**

45 Las pellas cubiertas con capa(s) de recubrimiento entérico pueden, opcionalmente, estar recubiertas, además, con una o más capa(s) de recubrimiento superior(es). La(s) capa(s) de recubrimiento superior debe(n) ser soluble(s) en agua o desintegrarse rápidamente en agua. La(s) capa(s) de recubrimiento superior se pueden aplicar a las pellas estratificadas de recubrimiento entérico mediante procedimientos de recubrimiento o estratificación en equipos adecuados, tales como cubeta de recubrimiento, granulador de recubrimiento o en un aparato de lecho fluidizado que utiliza agua y/o disolventes orgánicos para el proceso de recubrimiento o estratificación. Los materiales para la(s) capa(s) de recubrimiento superior se seleccionan entre compuestos farmacéuticamente aceptables tales como, por ejemplo, azúcar, polietilenglicol, polivinilpirrolidona, poli(alcohol vinílico), acetato de polivinilo, hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxipropilmelcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio y otros, utilizados solos o en mezclas. También se pueden incluir en la(s) capa(s) de recubrimiento superiores tales como plastificantes, colorantes, pigmentos, cargas, agentes antiadhesión y antiestáticos, tales como estearato de magnesio, dióxido de titanio, talco y otros aditivos. La capa de recubrimiento superior puede, además, evitar la posible aglomeración de pellas estratificadas de recubrimiento entérico, 50 además puede proteger la capa de recubrimiento entérico frente al agrietamiento durante el proceso de compactación y mejorar el proceso de formación de comprimidos. El espesor máximo de la(s) capa(s) de recubrimiento aplicadas

normalmente está limitado por las condiciones de procesamiento y el perfil de disolución deseado. La capa de recubrimiento superior también puede utilizarse como una capa de recubrimiento de película en comprimido.

El recubrimiento entérico de cápsulas de gelatina blanda puede contener una emulsión, aceite, microemulsión, sistema autoemulsionante, lípido, triglicéridos, polietilenglicol, tensioactivos, otros solubilizantes y lo similar, y combinaciones de los mismos, para solubilizar el principio activo. La flexibilidad de la cápsula de gelatina blanda es mantenida por el agua residual y el plastificante. Además, para las cápsulas de gelatina, la gelatina se puede disolver en agua de modo que la pulverización se debe lograr a una velocidad con humedad relativa relativamente baja, como puede lograrse en un lecho fluidizado o Wurster. Además, la deshidratación se debe lograr sin retirar el agua residual o plastificante, ocasionando el agrietamiento del envolvente de la cápsula. Mezclas comercialmente disponibles optimizadas para el recubrimiento entérico de cápsulas de gelatina blanda tales como Instamodel EPD (Enteric Polymeric Dispersion), comercializada por Ideal Cures, Pvt. Ltd. (Bombay, India). En una escala de laboratorio, las cápsulas con recubrimiento entérico pueden prepararse: a) haciendo girar las cápsulas en un matraz o sumergiendo las cápsulas en una solución del material de recubrimiento entérico suavemente calentado con plastificante a la temperatura más baja posible o b) en un equipo de pulverización/lecho fluido de escala de laboratorio y posterior deshidratación.

Para principios activos acuosos, puede ser especialmente deseable incorporar el fármaco en la fase acuosa de una emulsión. Dicha emulsión "agua/aceite" proporciona un ambiente biofísico adecuado para el fármaco y puede proporcionar una interfase aceite/agua que puede proteger el fármaco de los efectos adversos de pH o enzimas que pueden degradar el fármaco. De manera adicional, tales formulaciones de agua/aceite pueden proporcionar una capa lipídica, que puede interactuar favorablemente con los lípidos en las células del cuerpo, y pueden aumentar el reparto de la formulación sobre las membranas de las células. Dicho reparto puede aumentar la absorción de fármacos en dichas formulaciones en la circulación y, por lo tanto, puede aumentar la biodisponibilidad del fármaco.

En algunas realizaciones, la emulsión de agua/aceite contiene una fase oleosa compuesta de ácidos o ésteres carboxílicos de cadena larga o alcoholes de los mismos, un tensioactivo o un agente tensioactivo y una fase acuosa que contiene principalmente agua y el principio activo.

Los ácidos carboxílicos de cadena larga son los que varían de C_8 a C_{22} con hasta tres enlaces insaturados (también ramificados). Los ejemplos de ácidos de cadena lineal saturados son el ácido N-dodecanoico, el ácido N-tetradecanoico, el ácido N-hexadecanoico, el ácido caproico, el ácido caprílico, el ácido cáprico, el ácido láurico, el ácido mirístico, el ácido palmítico, el ácido esteárico, el ácido araquídico, el ácido behénico, el ácido montánico y el ácido melísico. También son útiles los ácidos monocarboxílicos de cadena lineal monoolefínicos insaturados. Son ejemplos de los mismos el ácido oleico, el ácido gadoleico y el ácido erúcico. También son útiles los ácidos monocarboxílicos insaturados (poliolefínicos) de cadena lineal. Son ejemplos de estos el ácido linoleico, el ácido ricinoleico, el ácido linolénico, el ácido araquidónico y el ácido behenólico. Los ácidos ramificados útiles incluyen, por ejemplo, el ácido diacetil tartárico.

Los ejemplos de esteres de ácidos carboxílicos de cadena larga incluyen, aunque no de forma limitativa, los del grupo de: monoestearatos de glicerilo; monopalmitatos de glicerilo; mezclas de monoestearato de glicerilo y monopalmitato de glicerilo; monolinoleato de glicerilo; monooleato de glicerilo; mezclas de monopalmitato de glicerilo, monoestearato de glicerilo, monooleato de glicerilo y monolinolenato de glicerilo; monolinolenato de glicerilo; mezclas de monopalmitato de glicerilo, monoestearato de glicerilo, monooleato de glicerilo, monolinoleato de glicerilo, monolinolenato de glicerilo y monogadoleato de glicerilo; glicéridos acetilados, tales como monoglicéridos acetilados destilados; mezclas de monoésteres de propilenglicol, monoglicéridos destilados, estearoil lactilato de sodio y dióxido de silicio; d-alfa tocoferol polietilenglicol 1000 succinato; mezclas de ésteres de monoglicéridos y diglicéridos, tales como Atmulf; estearoil lactilato de calcio; monoglicéridos y diglicéridos etoxilados; monoglicéridos y diglicéridos lactados; éster de glicerol y propilenglicol de ácido carboxílico de lactilato; ésteres lactílicos de ácidos carboxílicos de cadena larga; ésteres de poliglicerol de ácidos carboxílicos de cadena larga, monoésteres y diésteres de propilenglicol de ácidos carboxílicos de cadena larga; estearoil lactilato de sodio; monoestearato de sorbitán; monooleato de sorbitán; otros ésteres de sorbitán de ácidos carboxílicos de cadena larga; monoglicéridos succinilados; citrato de estearil monoglicero; heptanoato de estearilo; ésteres cetílicos de ceras; octanoato de estearilo; ésteres C_8-C_{30} de colesterol/lavosterol; y ésteres de ácidos carboxílicos de cadena larga de sacarosa. Los ejemplos de los esteres de ácidos carboxílicos de cadena larga autoemulsionantes incluyen los de los grupos de los estearatos, pamitatos, ricinoleatos, oleatos, behenatos, ricinolenatos, miristatos, lauratos, caprilatos y caproatos. En algunas realizaciones, la fase oleosa puede comprender una combinación de 2 o más de los ácidos o ésteres carboxílicos de cadena larga o alcoholes de los mismos. En algunas realizaciones, la fase oleosa puede comprender una mezcla de triglicérido caprílico/cáprico y monoglicéridos/diglicéridos C_8/C_{10} de ácido caprílico.

Los alcoholes que pueden utilizarse son ilustrados por las formas hidroxilo de los ácidos carboxílicos arriba ilustrados y también el alcohol estearílico.

Los agentes tensioactivos o surfactantes son moléculas de cadena larga que pueden acumularse en las interfas hidrófilas/hidrófobas (agua/aceite) y reducen la tensión superficial en la interfase. Como resultado pueden estabilizar una emulsión. En algunas realizaciones de esta invención, el tensioactivo puede comprender: familia de tensioactivos Tween® (sorbato de polioxietileno), familia de tensioactivos Span® (ésteres de ácido carboxílico de cadena larga de sorbitán), familia de tensioactivos Pluronic® (copolímeros de bloques de óxido de etileno o de propileno), familias de tensioactivos Labrasol®, Labrafil® y Labrafac® (cada uno glicéridos poliglicolizados), familias de tensioactivos, ésteres

de sorbitán de oleato, estearato, laurato u otros ácidos carboxílicos de cadena larga, poloxámeros (copolímeros de bloques de polietileno-polipropilenglicol o Pluronic®), otros ésteres de sorbitán o de ácidos carboxílicos de cadena larga de sacarosa, monoglicéridos y diglicéridos, derivados de PEG de triglicéridos caprílicos/cápricos y mezclas de los mismos o mezclas de dos o más de los anteriores. En algunas realizaciones, la fase de tensioactivo puede comprender una mezcla de Polioxietileno (20) monooleato de sorbitán (Tween 80®) y monooleato de sorbitán (Span 80®).

La fase acuosa puede comprender opcionalmente el principio activo suspendido en agua y un tampón.

- 5 En algunas realizaciones, dichas emulsiones son emulsiones groseras, microemulsiones y emulsiones de cristal líquido, en otras realizaciones dicha emulsión puede comprender opcionalmente un potenciador de la permeación. En otras realizaciones, se pueden utilizar dispersiones o micropartículas o nanopartículas deshidratadas por pulverización que contienen microemulsión encapsulada, emulsión grosera o cristal líquido.
- 10 En algunas realizaciones, las formas de dosificación sólidas descritas en la presente memoria son formas de dosificación de liberación retardada no entéricas. El término "liberación retardada no entérica" como se utiliza en la presente memoria se refiere al suministro de modo que la liberación del fármaco se puede lograr en alguna ubicación generalmente previsible en el tracto intestinal más distal de la que se habría logrado si no hubiera habido alteraciones de liberación retardada. En algunas realizaciones, el método para retardar la liberación es un recubrimiento que se vuelve permeable, se disuelve, se rompe y/o ya no está intacto tras una duración diseñada.
- 15 20 El recubrimiento en las formas de dosificación de liberación retardada puede tener un tiempo fijo para erosionarse tras el cual se libera el fármaco (el recubrimiento adecuado incluye un recubrimiento polimérico tal como HPMC, y lo similar) o tiene un núcleo que comprende agente(s) superdisgregante(s) u osmótico(s) tales como una sal, polímero hidrófilo, de forma típica óxido de polietileno o una alquilcelulosa, azúcar, o lo similar, que extrae agua a través de una membrana o un agente generador de gas, tal como ácido cítrico y bicarbonato de sodio. La membrana puede romperse una vez que la presión de hinchamiento supera un determinado umbral durante un tiempo de retardo deseado. Alternativamente, una membrana podría hacerse porosa mediante lixiviación de un producto extraíble durante un tiempo de retardo deseado. Las formas de dosificación retardadas se administran por ejemplo en ayunas para evitar la variabilidad de vaciado gástrico que se da cuando se ha ingerido alimento.
- 25 30 La forma de dosificación retardada puede ser una pastilla mecánica, tal como una cápsula Enterion® o cápsula Heidelberg® (sensible al pH) que puede liberar el fármaco cuando recibe una señal que se puede transmitir una vez sale del estómago.
- 35 40 Los compuestos de la presente invención, incluidas las realizaciones de los mismos que se describen en la presente memoria, son inhibidores de quinasa. En consecuencia, en otro aspecto, la presente invención también proporciona una formulación para usar en el tratamiento de una enfermedad que es una enfermedad autoinmune o inflamatoria, o cáncer, donde la formulación es una formulación oral sólida según la invención.
- 45 En una realización, la enfermedad se puede tratar mediante la inhibición de una tirosina quinasa, tal como BLK, BMX, EGFR, HER2, HER4, ITK, TEC, BTK y TXK. En una realización, la tirosina quinasa es BTK.
- 50 En una realización, la enfermedad es una enfermedad inflamatoria, tal como artritis, enfermedad de riñón, o cáncer, tal como linfoma no Hodgkin de linfocitos B.
- 55 60 65 En una realización de este aspecto, el individuo a tratar padece una enfermedad autoinmune, p. ej., inflamación intestinal, artritis, lupus, artritis reumatoide, artritis psoriásica, osteoartritis, enfermedad de Still, artritis juvenil, diabetes, miastenia gravis, tiroiditis de Hashimoto, tiroiditis de Ord, enfermedad de Graves, síndrome de Sjögren, esclerosis múltiple, síndrome de Guillain-Barre, encefalomielitis diseminada aguda, enfermedad de Addison, síndrome de opsoclono-mioclono, espondilitis anquilosante, síndrome de anticuerpos antifosfolípido, anemia aplásica, hepatitis autoinmune, enfermedad celíaca, síndrome de Goodpasture, púrpura trombocitopénica idiopática, neuritis óptica, esclerodermia, cirrosis biliar primaria, síndrome de Reiter, arteritis de Takayasu, arteritis temporal, anemia hemolítica autoinmune por anticuerpo caliente, granulomatosis de Wegener, psoriasis, alopecia universalis, enfermedad de Behcet, fatiga crónica, disautonomía, endometriosis, cistitis intersticial, neuromiotoria, esclerodermia, o vulvodinia. Por ejemplo, la enfermedad es artritis reumatoide. Por ejemplo, la enfermedad autoinmune es lupus. En otra realización de este aspecto, el paciente a tratar padece una afección o enfermedad heteroautoinmune, p. ej., enfermedad de injerto frente a huésped, trasplante, transfusión, anafilaxis, alergia, hipersensibilidad tipo I, conjuntivitis alérgica, rinitis alérgica o dermatitis atópica.
- 70 En otra realización de este aspecto, el paciente a tratar padece una enfermedad inflamatoria, p. ej., asma, apendicitis, blefaritis, bronquiolitis, bronquitis, bursitis, cervicitis, colangitis, colecistitis, colitis, conjuntivitis, cistitis, dacrioadenitis, dermatitis, dermatomiositis, encefalitis, endocarditis, endometritis, enteritis, enterocolitis, epicondilitis, epididimitis, fascitis, fibrosis, gastritis, gastroenteritis, hepatitis, hidradenitis supurativa, laringitis, mastitis, meningitis, mielitis, miocarditis, miositis, nefritis, ooforitis, orquitis, osteitis, otitis, pancreatitis, parotiditis, pericarditis, peritonitis, faringitis, pleuritis, flebitis, neumonitis, neumonía, proctitis, prostatitis, pielonefritis, rinitis, salpingitis, sinusitis, estomatitis, sinovitis, tendinitis, amigdalitis, uveítis, vaginitis, vasculitis, o vulvitis. En otra realización de este aspecto, el paciente padece de enfermedad inflamatoria de la piel, que incluye, a manera de ejemplo, dermatitis, dermatitis de contacto, eccema, urticaria, rosácea, y lesiones psoriásicas cicatrizales en la piel, articulaciones u otros tejidos u órganos.

- En otra realización más de este aspecto, el individuo a tratar padece de un cáncer. En una realización, el cáncer es un trastorno proliferativo de linfocitos B, p. ej., linfoma difuso de linfocitos B grandes, linfoma folicular, linfoma linfocítico crónico, leucemia linfocítica crónica, leucemia prolinfocítica de linfocitos B, linfoma linfoplasmacítico/macroglobulinemia de Waldenstrom, linfoma de zona marginal esplénica, mieloma de células plasmáticas, plasmacitoma, linfoma de linfocitos B de zona marginal extraganglionar, linfoma de linfocitos B de zona marginal ganglionar, linfoma de células de manto, linfoma de linfocitos B grandes (típicos) mediastínico, linfoma de linfocitos B grandes intravasculares, linfoma de efusión primaria, leucemia/linfoma de Burkitt, o granulomatosis linfomatoide. En algunas realizaciones, la formulación oral que comprende el compuesto recubierto entérico de la fórmula (IA) (o cualquiera de las realizaciones de la misma descritas en la presente memoria), se administra junto con otro agente anticancerígeno, p. ej., el agente anticancerígeno es un agente inhibidor de la señalización de proteína quinasa activada por mitógenos, p. ej., U0126, PD98059, PD184352, PD0325901, ARRY-142886, SB239063, SP600125, BAY 43-9006, wortmanina, Nexavar®, Tarceva®, Sutent®, Tykerb®, Sprycel®, Crizotinib, Xalkori®, o LY294002.
- En otra realización, el paciente a tratar padece un trastorno tromboembólico, p. ej., infarto de miocardio, angina pectoris, reoclusión posterior a angioplastia, restenosis posterior a angioplastia, reoclusión posterior a bypass aortocoronario, restenosis posterior a bypass aortocoronario, ictus, isquemia transitoria, un trastorno oclusivo arterial periférico, embolismo pulmonar o trombosis venosa profunda.
- En otro aspecto, la presente invención también proporciona una formulación oral sólida según la invención para usar en el tratamiento de una enfermedad inflamatoria o una enfermedad proliferativa en un paciente en el que la actividad de una tirosina quinasa, tal como BLK, BMX, EGFR, HER2, HER4, ITK, TEC, BTK, y TXK contribuye a la patología y/o los síntomas de la enfermedad. En una realización de este aspecto, la proteína de tirosina quinasa es BTK.
- En cualquiera de los aspectos anteriormente mencionados que implican el tratamiento de trastornos proliferativos, incluido el cáncer, hay realizaciones adicionales que comprenden administrar el compuesto de la presente invención (o cualquiera de las realizaciones del mismo descritas en la presente memoria), en combinación con al menos un agente adicional seleccionado del grupo que consiste en alemtuzumab, trióxido de arsénico, asparaginasa (pegilada o no), bevacizumab, cetuximab, compuestos basados en platino, tales como cisplatino, cladribina, daunorrubicina/doxorrubicina/idarrubicina, irinotecán, fludarabina, 5-fluorouracilo, gemtuzamab, metotrexato, paclitaxel, Taxol™, temozolomida, tioguanina, o clases de fármacos que incluyen hormonas (un antiestrógeno, un antiandrógeno o análogos de la hormona liberadora de gonadotropina, interferones, tales como interferón alfa, mostazas nitrogenadas, tales como busulfano o melfalano o mecloretamina, retinoides, tales como tretinoína, inhibidores de la topoisomerasa, tales como irinotecán o topotecán, inhibidores de la tirosina quinasa, tales como gefinitinib o imatinib, o agentes para tratar signos o síntomas inducidos por tal terapia, incluidos allopurinol, filgrastim, granisetrón/ondansetrón/palonosetrón, dronabinol. Cuando se usa terapia de combinación, los agentes se pueden administrar de forma simultánea o secuencial.

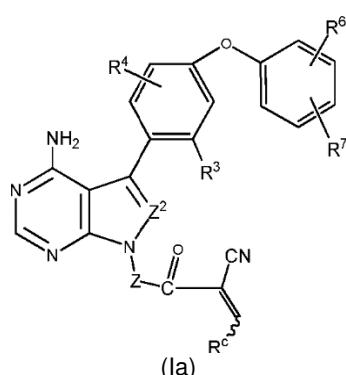
También se describe en la presente memoria un método para aumentar la biodisponibilidad por vía oral de un compuesto de la presente invención y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; que comprende administrar dicho compuesto en una composición farmacéutica que libera dicho compuesto en el intestino, donde la composición farmacéutica es una forma de dosificación oral sólida.

En otra realización más de este método de aumento de la biodisponibilidad oral, dicho compuesto (o las realizaciones del mismo descritas en la presente memoria); y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se libera a una región del tracto gastrointestinal en la que el pH es superior a 4,5. En una realización, el pH es superior a aproximadamente 5. En otra realización, el pH es superior a de aproximadamente 5 o de aproximadamente 5,5 a aproximadamente 7. En una realización, la liberación tiene lugar en uno o más del duodeno, yeyuno o íleon. En una realización, dicho compuesto (o realizaciones del mismo descritas en la presente memoria); y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o la forma de dosificación que comprende un compuesto (o realizaciones del mismo descritas en la presente memoria); o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo está recubierto con al menos un recubrimiento seleccionado de un recubrimiento entérico o un recubrimiento de liberación retardada en el tiempo no entérico. En otra realización, dicho compuesto (o realizaciones del mismo descritas en la presente memoria); y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o la forma de dosificación que comprende dicho compuesto (o realizaciones del mismo descritas en la presente memoria); y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se recubre con al menos un recubrimiento seleccionado de un recubrimiento entérico. En una realización, cuando dicho compuesto (o realizaciones del mismo descritas en la presente memoria) y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o la forma de dosificación que comprende dicho compuesto (o realizaciones del mismo descritas en la presente memoria) y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo está recubierto con un recubrimiento entérico, el recubrimiento entérico es un polímero. En otra realización, cuando el compuesto y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o la forma de dosificación que comprende un el compuesto y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se recubre con un recubrimiento entérico, el recubrimiento entérico es un polímero aniónico, tal como polimetacrilatos (p. ej., polietacrilato de ácido metacrílico, polimetilmetacrilato de ácido metacrílico); polímeros basados en celulosa (p. ej., acetato ftálico de celulosa CAP, acetato trimetilato de celulosa CAT, acetato succinato de celulosa CAS, ftálico de hidroxipropilmetylcelulosa HPMCP, acetato succinato de hidroxipropilmetylcelulosa HPMCAS) o derivados polivinílicos, tales como acetato ftálico de polivinilo PVAP.

En otra realización, la liberación tiene lugar en uno o más del duodeno, yeyuno o íleon. En el método de aumento de la biodisponibilidad oral, incluidas las realizaciones del mismo, en otra realización más, las formas de dosificación de liberación retardada no entéricas se pueden administrar en estado de ayuno y el recubrimiento de liberación retardada se puede diseñar de modo que se erosione, reviente o se vuelva muy permeable en un período de aproximadamente 0,3 a aproximadamente 3 horas, o en un período de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2 horas para liberar el dicho compuesto (o realizaciones del mismo descritas en la presente memoria); y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Cuando la forma de dosificación que comprende el dicho al menos un compuesto lleva un recubrimiento entérico, generalmente se administra en estado de ayuno para evitar la variabilidad en el vaciado gástrico y la variabilidad resultante en el inicio de los niveles de plasma eficaces.

10 Realización H

En las formulaciones descritas en la presente memoria, el compuesto puede ser un compuesto que tiene la estructura (Ia):



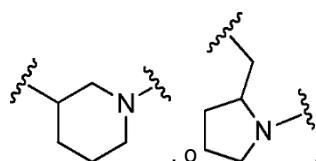
20 en donde:

Z^2 es $-N -$ o CR^2 donde R^2 es hidrógeno o alquilo;

R^3 y R^4 son independientemente hidrógeno, metilo, cloro, fluoro, ciclopropilo, hidroxilo, metoxi, ciano, trifluorometilo o trifluorometoxi;

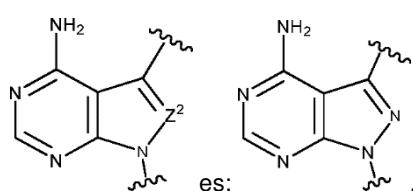
R^6 y R^7 son independientemente hidrógeno, metilo, metoxi, fluoro, cloro, trifluorometilo, trifluorometoxi o ciano;

Z es $-(\text{alquilen})-NR^a-$,

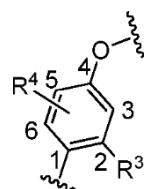


25 cada anillo está sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo, hidroxi y halo (por ejemplo, alquilo o halo), donde R^a es independientemente hidrógeno o alquilo; y R^c es alquilo, haloalcoxi, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquileno NR^dR^e o cicloalquilen(alquilen) NR^dR^e (donde R^d y R^e son independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo), o R^c es heterociclo monocíclico saturado de 3 a 6 miembros saturado que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de N, O, y S y está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, seleccionados independientemente de hidroxilo, alquilo y fluoro;

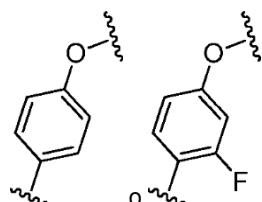
30 (a) dentro de la realización (H), en un grupo de compuestos R^c es alquilo, haloalcoxi, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquileno NR^dR^e donde R^d y R^e son independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo), o heterociclo monocíclico saturado de 3 a 6 miembros que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de N, O, y S y está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados de hidroxilo, alquilo y fluoro; y



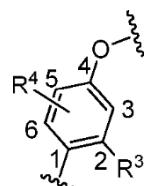
40 (i) dentro de la realización (H) y la subparte (a) en un grupo de compuestos



es un anillo de fórmula:

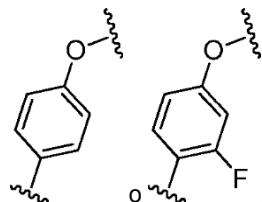


(ii) dentro de la realización (H) y la subparte (a) en un grupo de compuestos

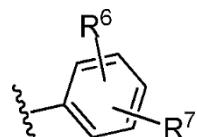


10

es un anillo de fórmula:

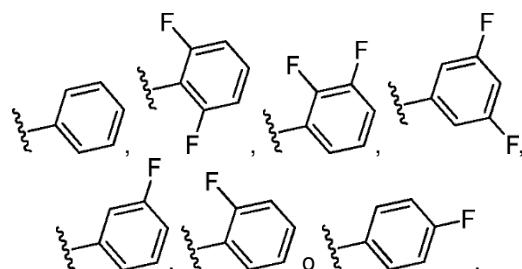


15 y



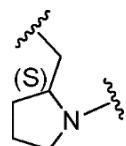
es un anillo de fórmula:

20

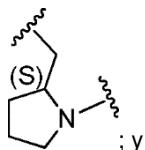


(iii) Dentro de la realización (H), las subpartes (a), (i) y (ii) anteriores, en un grupo de compuestos, Z está

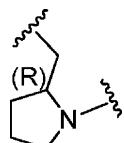
25



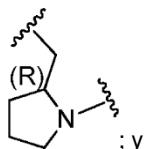
opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo, hidroxilo, y haluro; en un grupo Z es



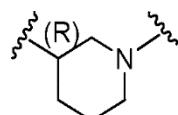
- 5 R^c es alquilo, cicloalquilo, cicloalquilen NR^dR^e (donde R^d y R^e son independientemente hidrógeno o alquilo), alquilo sustituido con hidroxilo, alcoxi, $-NRR'$ (donde R es alquilo, cicloalquilo, hidroxialquilo, o alcoxialquilo y R' es alquilo) o heterocicloamino que está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos independientemente seleccionados de alquilo e hidroxilo, o heterociclico monocíclico saturado de 3 a 6 miembros que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de N, O, y S y opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados de hidroxilo, alquilo y fluoro. En un grupo, R^c es alquilo sustituido con heterocicloamino, que está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos independientemente seleccionados de alquilo e hidroxilo. En otro grupo, R^c es isopropilo, terc-butilo, $-C(CH_3)_2OCH_2CH_3$, $-C(CH_3)_2N(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_2\text{morpholin-4-ilo}$, ciclopropilo, 2-pirrolidinilo, 3- o 4-piperidinilo, 1-metilpiperidin-4-ilo, 1-metilpiperidin-3-ilo o 4-tetrahidropiranilo. Por ejemplo, R^c es $-C(CH_3)_2\text{morpholin-4-ilo}$, 2-pirrolidinilo, 3- o 4-piperidinilo, 1-metilpiperidin-4-ilo, 1-metilpiperidin-3-ilo o 4-tetrahidropiranilo.
- 10 (iv) Dentro de la realización (H), las subpartes (a), (i) y (ii) anteriores, en un grupo de compuestos, Z está



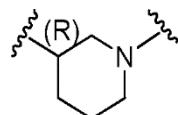
- 20 opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo, hidroxilo y halo. En otro grupo, Z es



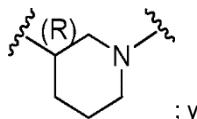
- 25 R^c es alquilo sustituido con $-NRR'$ (donde cada R es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, hidroxialquilo, o alcoxialquilo y R' es hidrógeno) o heterocicloamino que está unido a alquilo mediante un átomo del anillo de nitrógeno y que está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente de alquilo e hidroxilo. En un grupo, R^c es $-C(CH_3)_2NH_2$, $-C(CH_3)_2NHCH_3$, $-C(CH_3)_2NHCH_2CH_3$, $-C(CH_3)_2NHCH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_2NH\text{ciclopropilo}$, $-C(CH_3)_2NH(CH_2)_2OCH_3$ o $-C(CH_3)_2\text{morpholin-4-ilo}$.
- 30 (v) Dentro de la realización (H), las subpartes (a), (b), (i) y (ii) anteriores, en un grupo de compuestos, Z está



- 35 opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo, hidroxilo, y haluro. En un grupo Z está



- 40 opcionalmente sustituido con alquilo o haluro. En un grupo Z es



R^c es alquilo, cicloalquilo, cicloalquilenNR^dR^e (donde R^d y R^e son independientemente hidrógeno o alquilo), alquilo sustituido con hidroxilo, alcoxi, -NRR' (donde cada R es alquilo, cicloalquilo, hidroxialquilo, o alcoxialquilo y R' es hidrógeno o alquilo) o heterocicloamino que está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos independientemente seleccionados de alquilo e hidroxilo, o heterociclico monocíclico saturado de 3 a 6 miembros que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de N, O, y S y opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de hidroxilo, alquilo y fluoro. En un grupo, R^c es isopropilo, terc-butilo, -C(CH₃)₂NH₂, -C(CH₃)₂NHCH₃, -C(CH₃)₂NHCH₂CH₃, -C(CH₃)₂NHCH(CH₃)₂, -C(CH₃)₂NHciclopropilo, -C(CH₃)₂NH(CH₂)₂OCH₃, -C(CH₃)₂OCH₂CH₃, -C(CH₃)₂N(CH₃)₂, -C(CH₃)₂morfolin-4-ilo, ciclopropilo, 2-pirrolidinilo, 3- o 4-piperidinilo, 1-metilpiperidin-4-ilo, 1-metilpiperidin-3-ilo o 4-tetrahidropiranilo. En otro grupo, R^c es isopropilo, terc-butilo o -C(CH₃)₂morfolin-4-ilo.

10 Realización L:

En otra realización más, en las formulaciones descritas en la presente memoria, el dicho al menos un compuesto o el compuesto se selecciona de:

- 15 2-(3-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-3-ciclopropil acrilonitrilo; 1
 2-(2-((4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo; 2
 2-(3-(4-amino-3-(4-(3,4-diclorofenoxy)-3-metoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-3-
 ciclopropilacrilonitrilo; 4
 2-(2-((4-amino-3-(4-(3,4-diclorofenoxy)-3-metoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-3-
 ciclopropilacrilonitrilo; 5
 2-(3-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-4,4-dimetilpent-2-enonitrilo; 7
 2-(2-((4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-4,4-dimetilpent-2-enonitrilo; 10
 2-(2-((4-amino-3-(4-(3,4-diclorofenoxy)-3-metoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-4,4-
 dimetilpent-2-enonitrilo; 12
 25 2-(3-(4-amino-3-(4-(3,4-diclorofenoxy)-3-metoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-4,4-
 dimetilpent-2-enonitrilo; 19
 (R)-2-(2-((4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo; 22
 (R)-2-(2-((4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-4,4-dimetilpent-2-
 enonitrilo; 23A
 30 (S)-2-(2-((4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-4,4-dimetilpent-2-
 enonitrilo; 23B
 (R)-2-(2-((4-amino-3-(4-(3-fluorofenoxy)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-3-
 ciclopropilacrilonitrilo; 24A
 (S)-2-(2-((4-amino-3-(4-(3-fluorofenoxy)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-3-
 ciclopropilacrilonitrilo; 24B
 35 (R)-2-(2-((4-amino-3-(4-(3,5-difluorofenoxy)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-3-
 ciclopropilacrilonitrilo; 25A
 (S)-2-(2-((4-amino-3-(4-(3,5-difluorofenoxy)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-3-
 ciclopropilacrilonitrilo; 25B
 40 (R)-2-(2-((4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-3-
 ciclopropilacrilonitrilo; 27A
 (S)-2-(2-((4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-3-
 ciclopropilacrilonitrilo; 27B
 (R)-2-(3-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-4,4-dimetilpent-2-enonitrilo; 29A
 45 (S)-2-(3-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-4,4-dimetilpent-2-enonitrilo; 29B
 (R)-2-(2-((4-amino-3-(4-(2,3-difluorofenoxy)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-3-
 ciclopropilacrilonitrilo; 31A
 (S)-2-(2-((4-amino-3-(4-(2,3-difluorofenoxy)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-3-
 ciclopropilacrilonitrilo; 31B
 50 (R)-2-(2-((4-amino-3-(4-(2,6-difluorofenoxy)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-3-
 ciclopropilacrilonitrilo; 32A
 (S)-2-(2-((4-amino-3-(4-(2,6-difluorofenoxy)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-3-
 ciclopropilacrilonitrilo; 32B
 N-(2-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-2-ciano-3-ciclopropilacrilamida; 34
 55 (R)-2-(2-((4-amino-3-(4-(2-fluorofenoxy)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-3-
 ciclopropilacrilonitrilo; 38A
 (S)-2-(2-((4-amino-3-(4-(2-fluorofenoxy)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-3-
 ciclopropilacrilonitrilo; 38B
 (R)-2-(2-((4-amino-3-(4-(2,5-difluorofenoxy)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-3-
 ciclopropilacrilonitrilo; 39A
 (S)-2-(2-((4-amino-3-(4-(2,5-difluorofenoxy)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-3-
 ciclopropilacrilonitrilo; 39B
 (R)-2-(2-((4-amino-3-(2-fluoro-4-(3-fluorofenoxy)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-3-
 ciclopropilacrilonitrilo; 40A
 65 (S)-2-(2-((4-amino-3-(2-fluoro-4-(3-fluorofenoxy)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-3-
 ciclopropilacrilonitrilo; 40B

- (R)-2-((4-amino-3-(2-fluoro-4-(3,5-difluorofenoxy)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo; 41A
 (S)-2-((4-amino-3-(2-fluoro-4-(3,5-difluorofenoxy)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo; 41B
 5 (R)-2-((4-amino-3-(3-fluoro-4-(fenoxi)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo; 42A
 (S)-2-((4-amino-3-(3-fluoro-4-(fenoxi)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo; 42B
 10 (R)-2-((4-amino-3-(2-fluoro-4-(2,3-difluorofenoxy)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo; 43A
 (S)-2-((4-amino-3-(2-fluoro-4-(2,3-difluorofenoxy)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo; 43B
 15 (R)-2-((4-amino-3-(2-fluoro-4-(2,6-difluorofenoxy)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo; 44A
 (S)-2-((4-amino-3-(2-fluoro-4-(2,6-difluorofenoxy)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo; 44B
 20 N-(2-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxyfenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-2-ciano-3-ciclopropilacrilamida; 45
 N-(2-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxyfenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-2-metilpropil)-2-ciano-3-ciclopropilacrilamida; 46
 N-(1-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxyfenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-2-metilpropan-2-il)-2-ciano-3-ciclopropilacrilamida; 47
 25 N-(2-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxyfenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-1-ciano-2-ciclopropiletenosulfonamida; 48
 N-(2-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxyfenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-1-ciano-2-ciclopropil-N-metiletenosulfonamida; 49
 2-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxyfenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil 2-ciano-3-ciclopropilacrilato; 50
 25 1-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxyfenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-2-metilpropan-2-il 2-ciano-3-ciclopropilacrilato; 51
 2-((2-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxyfenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)sulfonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo; 52
 2-(5-((4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxyfenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)oxazol-2-il)-3-ciclopropilacrilonitrilo; 53
 (R)-2-(3-(4-amino-5-(4-fenoxyfenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)piperidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo; 54A
 (S)-2-(3-(4-amino-5-(4-fenoxyfenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)piperidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo; 54B
 30 (R)-2-(3-(4-amino-5-(4-(3,5-difluorofenoxy)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)piperidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo; 55A
 (S)-2-(3-(4-amino-5-(4-(3,5-difluorofenoxy)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)piperidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo; 55B
 (R)-2-(3-(4-amino-5-(2-fluoro-4-fenoxyfenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)piperidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo; 56A
 35 (S)-2-(3-(4-amino-5-(2-fluoro-4-fenoxyfenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)piperidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo; 56B
 (R)-2-((4-amino-5-(4-fenoxyfenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo; 57A
 (S)-2-((4-amino-5-(4-fenoxyfenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo; 57B
 (R)-2-((4-amino-5-(4-(3,5-difluorofenoxy)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo; 58A
 40 (S)-2-((4-amino-5-(4-(3,5-difluorofenoxy)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo; 58B
 (R)-2-((4-amino-5-(2-fluoro-4-fenoxyfenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo; 59A
 (S)-2-((4-amino-5-(2-fluoro-4-fenoxyfenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo; 59B
 45 (R)-2-(3-(4-amino-6-metil-5-(4-fenoxyfenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)piperidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo; 60A
 (S)-2-(3-(4-amino-6-metil-5-(4-fenoxyfenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)piperidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo; 60B
 (R)-2-(3-(4-amino-5-(4-(3,5-difluorofenoxy)fenil)-6-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)piperidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo; 61A
 50 (S)-2-(3-(4-amino-5-(4-(3,5-difluorofenoxy)fenil)-6-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)piperidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo; 61B
 2-((3R)-3-(4-amino-5-(2-fluoro-4-fenoxyfenil)-6-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)piperidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo; 62A
 55 2-((3S)-3-(4-amino-5-(2-fluoro-4-fenoxyfenil)-6-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)piperidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo; 62B
 (R)-2-((4-amino-6-metil-5-(4-fenoxyfenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo; 63A
 (S)-2-((4-amino-6-metil-5-(4-fenoxyfenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo; 63B
 60 (R)-2-((4-amino-5-(4-(3,5-difluorofenoxy)fenil)-6-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo; 64A
 (S)-2-((4-amino-5-(4-(3,5-difluorofenoxy)fenil)-6-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo; 64B
 (R)-2-((4-amino-5-(2-fluoro-4-fenoxyfenil)-6-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo; 65A

- (S)-2-(2-((4-amino-5-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-6-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo; 65B
- N-(3-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-2,2-dimetilpropil)-2-ciano-3-ciclopropilacrilamida; 67
- (R)-2-(2-((4-amino-3-(2-metil-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo; 69A
- (S)-2-(2-((4-amino-3-(2-metil-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo; 69B
- (R)-2-(2-((4-amino-3-(2-cloro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo; 70A
- (S)-2-(2-((4-amino-3-(2-cloro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo; 70B
- (R)-2-(2-((4-amino-3-(4-(2,5-difluorofenoxi)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-4-metilpent-2-enonitrilo; 71A
- (S)-2-(2-((4-amino-3-(4-(2,5-difluorofenoxi)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-4-metilpent-2-enonitrilo; 71B
- (R)-4-amino-2-(2-((4-amino-3-(2-fluoro-4-(3-fluorofenoxi)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-4-metilpent-2-enonitrilo; 72A
- (S)-4-amino-2-(2-((4-amino-3-(2-fluoro-4-(3-fluorofenoxi)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-4-metilpent-2-enonitrilo; 72B
- (R)-2-(2-((4-amino-3-(2-fluoro-4-(3-fluorofenoxi)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-4-metilpent-2-enonitrilo; 73A
- (S)-2-(2-((4-amino-3-(2-fluoro-4-(3-fluorofenoxi)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-4-metilpent-2-enonitrilo; 73B
- (R)-2-(2-((4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-4,4-dimetilpent-2-enonitrilo; 74A
- (S)-2-(2-((4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-4,4-dimetilpent-2-enonitrilo; 74B
- (R)-2-(2-((4-amino-3-(4-(2,6-difluorofenoxi)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-4-metilpent-2-enonitrilo; 75A
- (S)-2-(2-((4-amino-3-(4-(2,6-difluorofenoxi)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-4-metilpent-2-enonitrilo; 75B
- (R)-2-(2-((4-amino-3-(4-(2,3-difluorofenoxi)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-4-metilpent-2-enonitrilo; 76A
- (S)-2-(2-((4-amino-3-(4-(2,3-difluorofenoxi)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-4-metilpent-2-enonitrilo; 76B
- (R)-2-(2-((4-amino-6-metil-5-(4-fenoxifenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-4-(dimetilamino)-4-metilpent-2-enonitrilo; 77A
- (S)-2-(2-((4-amino-6-metil-5-(4-fenoxifenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-4-(dimetilamino)-4-metilpent-2-enonitrilo; 77B
- (R)-2-(2-((4-amino-3-(4-(2,6-difluorofenoxi)-2-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-4-metilpent-2-enonitrilo; 78A
- (S)-2-(2-((4-amino-3-(4-(2,6-difluorofenoxi)-2-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-4-metilpent-2-enonitrilo; 78B
- (R)-2-(2-((4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-4,4-difluoropirrolidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo; 79A
- (S)-2-(2-((4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-4,4-difluoropirrolidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo; 79B
- (R)-2-(2-((4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-4,4-difluoropirrolidin-1-carbonil)-4-metilpent-2-enonitrilo; 80A
- (S)-2-(2-((4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-4,4-difluoropirrolidin-1-carbonil)-4-metilpent-2-enonitrilo; 80B
- (R)-2-(2-((4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-4-metilpent-2-enonitrilo; 81A
- (S)-2-(2-((4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-4-metilpent-2-enonitrilo; 81B
- (S)-4-amino-2-(2-((4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-4-metilpent-2-enonitrilo; 82B
- (R)-4-amino-2-(2-((4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-4-metilpent-2-enonitrilo; 82A
- (S)-2-(2-((4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-4-metil-4-(metilamino)pent-2-enonitrilo; 83B
- (R)-2-(2-((4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-4-metil-4-(metilamino)pent-2-enonitrilo; 84A
- (S)-2-(2-((4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-4-(dimetilamino)-4-metilpent-2-enonitrilo; 84B

- (R)-2-(2-((4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-4-(dimetilamino)-4-metilpent-2-enonitrilo; 84A
 (S)-2-(2-((4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-4-(etilamino)-4-metilpent-2-enonitrilo; 85B
 5 (R)-2-(2-((4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-4-(etilamino)-4-metilpent-2-enonitrilo; 85A
 (S)-2-(2-((4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-4-(isopropilamino)-4-metilpent-2-enonitrilo; 86B
 10 (R)-2-(2-((4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-4-(isopropilamino)-4-metilpent-2-enonitrilo; 86A
 (S)-2-(2-((4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-4-(ciclopropilamino)-4-metilpent-2-enonitrilo; 87B
 (R)-2-(2-((4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-4-(ciclopropilamino)-4-metilpent-2-enonitrilo; 87A
 15 (S)-2-(2-((4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-4-((2-metoxietil)amino)-4-metilpent-2-enonitrilo; 88B
 (R)-2-(2-((4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-4-((2-metoxietil)amino)-4-metilpent-2-enonitrilo; 88A
 20 (S)-2-(2-((4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-4-etoxi-4-metilpent-2-enonitrilo; 89B
 (R)-2-(2-((4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-4-etoxi-4-metilpent-2-enonitrilo; 89A
 (S)-2-(2-((4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-3-(1-aminociclopropil)acrilonitrilo; 90B
 25 (R)-2-(2-((4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-3-(1-aminociclopropil)acrilonitrilo; 90A
 (S)-2-(2-((4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-3-(1-(metilamino)ciclopropil)acrilonitrilo; 91B
 (R)-2-(2-((4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-3-(1-30 (metilamino)ciclopropil)acrilonitrilo; 91A
 (S)-2-(2-((4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-3-(1-(etilamino)ciclopropil)acrilonitrilo; 92B
 (R)-2-(2-((4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-3-(1-(etilamino)ciclopropil)acrilonitrilo; 92A
 35 (S)-2-(2-((4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-3-(1-(isopropilamino)ciclopropil)acrilonitrilo; 93B
 (R)-2-(2-((4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-3-(1-(isopropilamino)ciclopropil)acrilonitrilo; 93A
 2-((S)-2-((4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-3-(pirrolidin-2-40 il)acrilonitrilo; 94B
 2-((R)-2-((4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-3-(pirrolidin-2-il)acrilonitrilo; 94A
 (S)-2-(2-((4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-4-metil-4-morfolinopent-2-enonitrilo; 95B
 45 (R)-2-(2-((4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-4-metil-4-morfolinopent-2-enonitrilo; 95A
 (S)-2-(2-((4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-3-(1-((dimetilamino)metil)ciclopentil)acrilonitrilo; 97B
 (R)-2-(2-((4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-3-(1-((dimetilamino)metil)ciclopentil)acrilonitrilo; 97A
 50 (S)-2-(2-((4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-3-(1-metilpiperidin-4-il)acrilonitrilo; 98B
 (R)-2-(2-((4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-3-(1-metilpiperidin-4-il)acrilonitrilo; 98A
 55 (S)-2-(2-((4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acrilonitrilo; 99B
 (R)-2-(2-((4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acrilonitrilo; 99A
 (S)-2-(2-((4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-3-(piperidin-4-60 il)acrilonitrilo; 100B
 (R)-2-(2-((4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-3-(piperidin-4-il)acrilonitrilo; 100A
 2-((S)-2-((4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-3-(piperidin-3-il)acrilonitrilo; 101B
 65 2-((R)-2-((4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-3-(piperidin-3-il)acrilonitrilo; 101A

- (R)-2-(2-((4-amino-3-(4-(2,3-difluorofenoxy)-2-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-3-(1-((dieliamino)metil)ciclopentil)-acrilonitrilo; 118A
 (S)-2-(2-((4-amino-3-(4-(2,3-difluorofenoxy)-2-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-3-(1-((dimetilamino)metil)ciclopentil)acrilonitrilo; 119B
 5 (R)-2-(2-((4-amino-3-(4-(2,3-difluorofenoxy)-2-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-3-(1-((dimetilamino)metil)ciclopentil)acrilonitrilo; 119A
 (S)-2-(2-((4-amino-3-(4-(2,3-difluorofenoxy)-2-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-3-(1-metilpiperidin-4-il)acrilonitrilo; 120B
 10 (R)-2-(2-((4-amino-3-(4-(2,3-difluorofenoxy)-2-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-3-(1-metilpiperidin-4-il)acrilonitrilo; 120A
 (S)-2-(2-((4-amino-3-(4-(2,3-difluorofenoxy)-2-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acrilonitrilo; 121B
 (R)-2-(2-((4-amino-3-(4-(2,3-difluorofenoxy)-2-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acrilonitrilo; 121A
 15 (S)-2-(2-((4-amino-3-(4-(2,3-difluorofenoxy)-2-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-3-(piperidin-4-il)acrilonitrilo; 122B
 (R)-2-(2-((4-amino-3-(4-(2,3-difluorofenoxy)-2-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-3-(piperidin-4-il)acrilonitrilo; 122A
 20 2-(S)-2-((4-amino-3-(4-(2,3-difluorofenoxy)-2-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-3-(piperidin-3-il)acrilonitrilo; 123B
 2-(R)-2-((4-amino-3-(4-(2,3-difluorofenoxy)-2-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-3-(piperidin-3-il)acrilonitrilo; 123A
 (R)-2-(3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-4-metilpent-2-enonitrilo; 124A
 25 (S)-2-(3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-4-metilpent-2-enonitrilo; 124B
 (R)-2-(3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-4,4-dimetilpent-2-enonitrilo; 125A
 30 (S)-2-(3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-4,4-dimetilpent-2-enonitrilo; 125B
 (R)-4-amino-2-(3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-4-metilpent-2-enonitrilo; 126A
 (S)-4-amino-2-(3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-4-metilpent-2-enonitrilo; 126B
 35 (R)-2-(3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-4-metil-4-(metilamino)pent-2-enonitrilo; 127A
 (S)-2-(3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-4-metil-4-(metilamino)pent-2-enonitrilo; 127B
 (R)-2-(3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-4-(dimetilamino)-4-metilpent-2-enonitrilo; 128A
 40 (S)-2-(3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-4-(dimetilamino)-4-metilpent-2-enonitrilo; 128B
 (R)-2-(3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-4-(etilamino)-4-metilpent-2-enonitrilo; 129 A
 45 (S)-2-(3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-4-(etilamino)-4-metilpent-2-enonitrilo; 129B
 (R)-2-(3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-4-(isopropilamino)-4-metilpent-2-enonitrilo; 130A
 50 (S)-2-(3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-4-(isopropilamino)-4-metilpent-2-enonitrilo; 130B
 (R)-2-(3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-4-(ciclopropilamino)-4-metilpent-2-enonitrilo; 131A
 (S)-2-(3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-4-(ciclopropilamino)-4-metilpent-2-enonitrilo; 131B
 55 (R)-2-(3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-4-((2-metoxietil)amino)-4-metilpent-2-enonitrilo; 132A
 (S)-2-(3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-4-((2-metoxietil)amino)-4-metilpent-2-enonitrilo; 132B
 60 (R)-2-(3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-4-etoxy-4-metilpent-2-enonitrilo; 133 A
 (S)-2-(3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-4-etoxy-4-metilpent-2-enonitrilo; 133B
 (R)-2-(3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-3-(1-aminociclopropil)acrilonitrilo; 134A
 65 (S)-2-(3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-3-(1-aminociclopropil)acrilonitrilo; 134B

- (R)-2-(3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-3-(1-(metil amino)ciclopropil)acrilonitrilo; 135A
 (S)-2-(3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-3-(1-(metil amino)ciclopropil)acrilonitrilo; 135B
- 5 (R)-2-(3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-3-(1-(etilamino)ciclopropil)acrilonitrilo; 136A
 (S)-2-(3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-3-(1-(etilamino)ciclopropil)acrilonitrilo; 136B
- 10 (R)-2-(3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-3-(1-(isopropil amino)ciclopropil)acrilonitrilo; 137A
 (S)-2-(3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-3-(1-(isopropilamino)ciclopropil)acrilonitrilo; 137B
 2-((R)-3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-3-(pirrolidin-2-il)acrilonitrilo; 138A
- 15 2-((S)-3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-3-(pirrolidin-2-il)acrilonitrilo; 138B
 (S)-2-(3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-4-metil-4-morfolinopent-2-enonitrilo; 139B
 (R)-2-(3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-4-metil-4-
- 20 morfolinopent-2-enonitrilo; 139A
 (R)-2-(3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-3-(1-((diethylamino)metil)-ciclopentil)acrilonitrilo; 140A
 (S)-2-(3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-3-(1-((diethylamino)metil)-ciclopentil)acrilonitrilo; 140B
- 25 (R)-2-(3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-3-(1-((dimetilamino)metil)ciclopentil)-acrilonitrilo; 141A
 (S)-2-(3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-3-(1-((dimetilamino)metil)ciclopentil)-acrilonitrilo; 141B
 (R)-2-(3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-3-(1-metilpiperidin-4-il)acrilonitrilo; 142A
- 30 (S)-2-(3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-3-(1-metilpiperidin-4-il)acrilonitrilo; 142B
 (R)-2-(3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acrilonitrilo; 143A
 35 (S)-2-(3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acrilonitrilo; 143B
 (R)-2-(3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-3-(piperidin-4-il)acrilonitrilo; 144A
 (S)-2-(3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-3-(piperidin-4-40 il)acrilonitrilo; 144B
 2-((R)-3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-3-(piperidin-3-il)acrilonitrilo; 145A
 2-((S)-3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-3-(piperidin-3-il)acrilonitrilo; 145B
- 45 (R)-2-(3-(4-amino-3-(4-(2,3-difluorofenoxy)-2-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo; 146A
 (S)-2-(3-(4-amino-3-(4-(2,3-difluorofenoxy)-2-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo; 146B
 (R)-2-(3-(4-amino-3-(4-(2,3-difluorofenoxy)-2-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-4-metilpent-2-enonitrilo; 147A
- 50 (S)-2-(3-(4-amino-3-(4-(2,3-difluorofenoxy)-2-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-4-metilpent-2-enonitrilo; 147B
 (R)-2-(3-(4-amino-3-(4-(2,3-difluorofenoxy)-2-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-4,4-dimetilpent-2-enonitrilo; 148A
 55 (S)-2-(3-(4-amino-3-(4-(2,3-difluorofenoxy)-2-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-4,4-dimetilpent-2-enonitrilo; 148B
 (R)-4-amino-2-(3-(4-amino-3-(4-(2,3-difluorofenoxy)-2-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-4-metilpent-2-enonitrilo; 149 A
 (S)-4-amino-2-(3-(4-amino-3-(4-(2,3-difluorofenoxy)-2-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-4-metilpent-2-enonitrilo; 149B
- 60 (R)-2-(3-(4-amino-3-(4-(2,3-difluorofenoxy)-2-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-4-metil-4-(metilamino)pent-2-enonitrilo; 150A
 (S)-2-(3-(4-amino-3-(4-(2,3-difluorofenoxy)-2-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-4-metil-4-(metilamino)pent-2-enonitrilo; 150B
 65 (R)-2-(3-(4-amino-3-(4-(2,3-difluorofenoxy)-2-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-4-(dimetilamino)-4-metilpent-2-enonitrilo; 151A

- 2-((R)-3-(4-amino-3-(4-(2,3-difluorofenoxy)-2-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-3-(piperidin-3-il)acrilonitrilo; 168A
- 2-((S)-3-(4-amino-3-(4-(2,3-difluorofenoxy)-2-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-3-(piperidin-3-il)acrilonitrilo; 168B
- 5 (R)-2-(2-((4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-4-metil-4-(piperidin-1-il)pent-2-enonitrilo; 169A
- (S)-2-(2-((4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-4-metil-4-(piperidin-1-il)pent-2-enonitrilo; 169B
- 10 (R)-2-(2-((4-amino-5-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-4-(dimetilamino)-4-metilpent-2-enonitrilo; 170A
- (S)-2-(2-((4-amino-5-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-4-(dimetilamino)-4-metilpent-2-enonitrilo; 170B
- (R)-2-(2-((4-amino-5-(4-(2,3-difluorofenoxy)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo; 171A
- 15 (S)-2-(2-((4-amino-5-(4-(2,3-difluorofenoxy)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo; 171B
- (R)-2-(2-((4-amino-5-(4-(2,3-difluorofenoxy)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-4-metilpent-2-enonitrilo; 172A
- 20 (S)-2-(2-((4-amino-5-(4-(2,3-difluorofenoxy)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-4-metilpent-2-enonitrilo; 172B
- (R)-2-(2-((4-amino-5-(4-(2,3-difluorofenoxy)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-4,4-dimetilpent-2-enonitrilo; 173 A
- (S)-2-(2-((4-amino-5-(4-(2,3-difluorofenoxy)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-4,4-dimetilpent-2-enonitrilo; 173B
- 25 (R)-2-(2-((4-amino-5-(4-(2,3-difluorofenoxy)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-4-(dimetilamino)-4-metilpent-2-enonitrilo; 174A
- (S)-2-(2-((4-amino-5-(4-(2,3-difluorofenoxy)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-4-(dimetilamino)-4-metilpent-2-enonitrilo; 174B
- 30 (R)-2-(2-((4-amino-5-(4-fenoxifenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-4-(dimetilamino)-4-metilpent-2-enonitrilo; 175A
- (S)-2-(2-((4-amino-5-(4-fenoxifenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-4-(dimetilamino)-4-metilpent-2-enonitrilo; 175B
- (R)-2-(2-((4-amino-5-(4-fenoxifenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-4-metilpent-2-enonitrilo; 176 A
- 35 (S)-2-(2-((4-amino-5-(4-fenoxifenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-4-metilpent-2-enonitrilo; 176B
- (R)-4-amino-2-(2-((4-amino-5-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-4-metilpent-2-enonitrilo; 177A
- (S)-4-amino-2-(2-((4-amino-5-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-4-metilpent-2-enonitrilo; 177B
- 40 (R)-2-(2-((4-amino-5-(4-fenoxifenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-4-(dimetilamino)-4-metilpent-2-enonitrilo; 178A
- (S)-2-(2-((4-amino-5-(4-fenoxifenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-4-(dimetilamino)-4-metilpent-2-enonitrilo; 178B
- (R)-2-(2-((4-amino-5-(4-fenoxifenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-4-metil-4-morfolinopent-2-enonitrilo 179A
- 45 (S)-2-(2-((4-amino-5-(4-fenoxifenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-4-metil-4-morfolinopent-2-enonitrilo; 179B
- (R)-2-(2-((4-amino-5-(4-fenoxifenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-4-(dietilamino)-4-metilpent-2-enonitrilo; 180A
- 50 (S)-2-(2-((4-amino-5-(4-fenoxifenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-4-(dietilamino)-4-metilpent-2-enonitrilo; 180B
- (R)-2-(2-((4-amino-5-(4-fenoxifenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-4-etoxi-4-metilpent-2-enonitrilo; 181A
- (S)-2-(2-((4-amino-5-(4-fenoxifenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-4-etoxi-4-metilpent-2-enonitrilo; 181B
- 55 (R)-N-(1-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-propan-2-il)-2-ciano-4,4-dimetilpent-2-enamida; 182A
- (S)-N-(1-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-propan-2-il)-2-ciano-4,4-dimetilpent-2-enamida; 182B
- (R)-N-(1-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-propan-2-il)-2-ciano-4-metilpent-2-enamida; 183 A
- 60 (S)-N-(1-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-propan-2-il)-2-ciano-4-metilpent-2-enamida; 183B
- (R)-N-(1-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-propan-2-il)-2-ciano-4-etoxi-4-metilpent-2-enamida; 184A
- 65 (S)-N-(1-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-propan-2-il)-2-ciano-4-etoxi-4-metilpent-2-enamida; 184B

- (R)-N-(1-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)propan-2-il)-2-ciano-4-(dimetilamino)-4-metilpent-2-enamida; 185A
 (S)-N-(1-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)propan-2-il)-2-ciano-4-(dimetilamino)-4-metilpent-2-enamida; 185B
 5 2-((R)-2-((4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-3-((S)-pirrolidin-2-il)acrilonitrilo; 186
 2-((R)-2-((4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-3-((R)-pirrolidin-2-il)acrilonitrilo; 187
 10 (R)-4-amino-N-(1-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)propan-2-il)-2-ciano-4-metilpent-2-enamida; 188A
 (S)-4-amino-N-(1-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)propan-2-il)-2-ciano-4-metilpent-2-enamida; 188B
 15 N-(2-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-2-ciano-3-ciclopropil-N-metilacrilamida; 189
 (R)-2-(2-((4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-4-metil-4-(piperidin-1-il)pent-2-enonitrilo; 190A
 (S)-2-(2-((4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-4-metil-4-(piperidin-1-il)pent-2-enonitrilo; 190B
 20 (S)-N-(1-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)propan-2-il)-2-ciano-4,4-dimetilpent-2-enamida; 191
 (S)-N-(1-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)propan-2-il)-2-ciano-4-metilpent-2-enamida; 192
 (S)-N-(1-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)propan-2-il)-2-ciano-4-(dimetilamino)-4-metilpent-2-enamida; 193
 (S)-N-(1-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)propan-2-il)-2-ciano-4-metilpent-2-enamida; 194
 25 (S)-4-amino-N-(1-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)propan-2-il)-2-ciano-4-metilpent-2-enamida; 195 o
 (S)-N-(1-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)propan-2-il)-2-ciano-3-ciclopropilacrilamida; 196
 o mezclas R y S de los mismos;
 o un isómero (E) o (Z) individual del mismo;
 30 y/o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Por ejemplo, el dicho al menos un compuesto o el compuesto se selecciona de:

- (S)-2-(2-((4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo;
 35 (R)-4-amino-2-(2-((4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-4-metilpent-2-enonitrilo;
 (R)-4-amino-2-(2-((4-amino-3-(4-(2,3-difluorofenoxy)-2-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-4-metilpent-2-enonitrilo;
 40 (S)-2-(2-((4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-4-metil-4-morfolinopent-2-enonitrilo;
 (R)-2-(2-((4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-4-metil-4-morfolinopent-2-enonitrilo;
 (R)-2-(3-(4-amino-3-(4-(2,3-difluorofenoxy)-2-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-4-metilpent-2-enonitrilo;
 45 (R)-2-(3-(4-amino-3-(4-(2,3-difluorofenoxy)-2-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-4-etoxi-4-metilpent-2-enonitrilo;
 (R)-2-(3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-4-etoxi-4-metilpent-2-enonitrilo;
 50 (R)-2-(3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-4,4-dimetilpent-2-enonitrilo;
 (R)-2-(3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-4-metilpent-2-enonitrilo;
 (R)-2-(3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-4-metil-4-morfolinopent-2-enonitrilo; o
 (R)-2-(3-(4-amino-3-(2,3-difluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-4-metil-4-morfolinopent-2-enonitrilo;
 55 o una mezclas R y S de los mismos;
 o un isómero (E) o (Z) individual del mismo;
 y/o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

- 60 Por ejemplo, el al menos un compuesto o compuesto se selecciona de:
 (R)-4-amino-2-(2-((4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-4-metilpent-2-enonitrilo;
 (S)-4-amino-2-(2-((4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-4-metilpent-2-enonitrilo;
 65 (S)-2-(2-((4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-4-metil-4-morfolinopent-2-enonitrilo;

(R)-2-(3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-4-etoxi-4-metilpent-2-enonitrilo;
 (R)-2-(3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-4,4-dimetilpent-2-enonitrilo;
 o mezclas R y S de los mismos;
 5 o un isómero (E) o (Z) individual del mismo;
 y/o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Por ejemplo, las formulaciones descritas en la presente memoria comprenden un compuesto seleccionado de:
 (R)-4-amino-2-(2-((4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-4-metilpent-2-enonitrilo;
 10 (S)-4-amino-2-(2-((4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-4-metilpent-2-enonitrilo;
 (S)-2-(2-((4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-4-metil-4-morfolinopent-2-enonitrilo;
 15 (R)-2-(3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-4-etoxi-4-metilpent-2-enonitrilo;
 (R)-2-(3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-4,4-dimetilpent-2-enonitrilo;
 20 o una mezcla R y S de los mismos;
 o un isómero (E) o (Z) individual del mismo;
 y/o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Definiciones:

Salvo que se indique lo contrario, se definen los siguientes términos usados en la memoria descriptiva y reivindicaciones para los propósitos de esta solicitud y tienen el siguiente significado:

“Alquilo” significa un radical hidrocarbonado monovalente saturado lineal de uno a seis átomos de carbono o un radical hidrocarbonado monovalente saturado ramificado de tres a seis átomos de carbono, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, 2-propilo, butilo (incluidas todas las formas isoméricas), pentilo (incluidas todas las formas isoméricas), y lo similar.

30 “Alquilo” significa un radical hidrocarbonado monovalente saturado lineal de dos a seis átomos de carbono o un radical hidrocarbonado monovalente saturado ramificado de tres a seis átomos de carbono que contiene un triple enlace, por ejemplo, etinilo, propinilo, 2-propinilo, butinilo (incluidas todas las formas isoméricas), pentinilo (incluidas todas las formas isoméricas), y lo similar.

35 “Alquileno” significa un radical hidrocarbonado divalente saturado lineal de uno a seis átomos de carbono o un radical hidrocarbonado divalente saturado ramificado de tres a seis átomos de carbono salvo que se indique lo contrario, p. ej., metileno, etileno, propileno, 1-metilpropileno, 2-metilpropileno, butileno, pentileno y lo similar.

40 “Alquilitio” significa un radical -SR donde R es alquilo como se ha definido anteriormente, por ejemplo, metiltio, etiltio, y lo similar.

45 “Alquilsulfonilo” significa un radical -SO₂R donde R es alquilo como se ha definido anteriormente, por ejemplo, metilsulfonilo, etilsulfonilo, y lo similar.

“Amino” significa un -NH₂.

50 “Alquilamino” significa un radical -NHR donde R es alquilo como se ha definido anteriormente, p. ej., metilamino, etilamino, propilamino, o 2-propilamino, y lo similar.

55 “Alcoxi” significa un radical -OR donde R es alquilo como se ha definido anteriormente, por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, o 2-propoxi, n-butoxi, iso-butoxi, terc-butoxi y lo similar.

“Alcoxialquilo” significa un radical hidrocarbonado monovalente lineal de uno a seis átomos de carbono o un radical hidrocarbonado monovalente ramificado de tres a seis carbonos sustituidos con al menos un grupo alcoxi, por ejemplo, uno o dos grupos alcoxi, como se ha definido anteriormente, p. ej., 2-metoxietilo, 1-metoxipropilo, 2-metoxipropilo o 3-metoxipropilo, 2-etoxietilo y lo similar.

60 “Alcoxicarbonilo” significa un radical -C(O)OR radical donde R es alquilo como se ha definido anteriormente, p. ej., metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, y lo similar.

65 “Aminocarbonilo” significa un radical -CONRR' donde R es independientemente hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido, cada uno según se define en la presente memoria, y R' es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterociclico, heterocicliclalquilo o alquilo sustituido, cada uno según se define en la presente memoria, y en donde el anillo arilo, heteroarilo o heterociclico solo o como parte de otro grupo, p. ej., aralquilo, está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes

- 5 independientemente seleccionados de alquilo, hidroxi, alcoxi, halo, haloalquilo, haloalcoxi, carboxi, alcoxicarbonilo, alquilcarbonilo, ciano, $-\text{CONH}_2$, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo y alquilaminocarbonilo sustituido, p. ej., $-\text{CONH}_2$, metilaminocarbonilo, 2-dimetilaminocarbonilo y lo similar. Cuando R es hidrógeno y R' es alquilo en $-\text{CONRR}'$, el grupo se denomina también en la presente memoria alquilaminocarbonilo y cuando R y R' son ambos alquilo en $-\text{CONRR}'$, el grupo se denomina también en la presente memoria dialquilaminocarbonilo. Cuando R es hidrógeno y R' es alquilo sustituido en $-\text{CONRR}'$, el grupo se denomina también en la presente memoria alquilaminocarbonilo sustituido.
- 10 "Aminosulfonilo" significa un radical $-\text{SO}_2\text{NRR}'$ donde R es independientemente hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido, cada uno según se define en la presente memoria, y R' es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroarylalquilo, heterociclico, heterocicliclalquilo o alquilo sustituido, cada uno según se define en la presente memoria, y donde el anillo arilo, heteroarilo o heterociclico solo o como parte de otro grupo, p. ej., aralquilo, está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo, hidroxi, alcoxi, halo, haloalquilo, haloalcoxi, carboxi, alcoxicarbonilo, alquilcarbonilo, ciano, $-\text{CONH}_2$, metilaminosulfonilo, dimetilaminosulfonilo y lo similar. Cuando R es hidrógeno y R' es alquilo en $-\text{SO}_2\text{NRR}'$, el grupo se denomina también en la presente memoria alquilaminosulfonilo y cuando R y R' son ambos alquilo en $-\text{SO}_2\text{NRR}'$, el grupo se denomina también en la presente memoria dialquilaminosulfonilo.
- 15 20 "Acilo" significa un radical $-\text{COR}$, donde R es alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroarylalquilo, heterociclico, o heterocicliclalquilo, cada uno según se define en la presente memoria, y donde el anillo arilo, heteroarilo, o heterociclico solo o como parte de otro grupo, p. ej., aralquilo, está opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres sustituyentes, independientemente seleccionados de alquilo, hidroxi, alcoxi, haluro, haloalquilo, haloalcoxi, carboxilo, alcoxicarbonilo, alquilcarbonilo, ciano, $-\text{CONH}_2$, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, y alquilaminocarbonilo sustituido, p. ej., acetilo, propionilo, benzoilo, piridinilcarbonilo, y lo similar. Cuando R es alquilo, el radical también se denomina en la presente memoria alquilcarbonilo.
- 25 30 "Ariilo" significa un radical hidrocarbonado aromático monocíclico o bicíclico monovalente de 6 a 10 átomos en el anillo p. ej., fenilo o naftilo.
- 35 "Aralquilo" significa un radical $-(\text{alquilen})\text{R}$ donde R es arilo como se ha definido anteriormente.
- 40 "Cicloalquilo" significa un radical hidrocarbonado monovalente saturado cíclico de tres a diez átomos de carbono, donde uno o dos átomos de carbono pueden reemplazarse por un grupo oxo, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo, y lo similar.
- 45 "Cicloalquilalquilo" significa un radical $-(\text{alquilen})\text{R}$ donde R es cicloalquilo, como se ha definido anteriormente; p. ej., ciclopripilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentiletilo o ciclohexilmetilo y lo similar.
- 50 "Cicloalquileno" significa un radical hidrocarbonado divalente saturado cíclico de tres a diez átomos de carbono, donde uno o dos átomos de carbono pueden reemplazarse por un grupo oxo, p. ej., ciclopropileno, ciclobutileno, ciclopentileno, o ciclohexileno, y lo similar.
- 55 "Carboxilo" significa $-\text{COOH}$.
- 60 "Amino disustituido" significa un radical $-\text{NRR}'$ donde R y R' son independientemente alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, acilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroarylalquilo, heterociclico, heterocicliclalquilo, o alquilo sustituido, cada uno según se define en la presente memoria, y donde el anillo arilo, heteroarilo, o heterociclico solo o parte de otro grupo p. ej., aralquilo, está opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo, hidroxi, alcoxi, haluro, haloalquilo, haloalcoxi, carboxilo, alcoxicarbonilo, alquilcarbonilo, ciano, $-\text{CONH}_2$, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, y alquilaminocarbonilo sustituido, p. ej., dimetilamino, fenilmethylamino, y lo similar. Cuando los grupos R y R' son alquilo, el grupo amino disustituido se puede denominar en la presente memoria dialquilamino.
- 65 "Haluro" significa fluoro, cloro, bromo o yodo, por ejemplo, fluoro o cloro.
- 70 "Haloalquilo" significa radical alquilo como se ha definido anteriormente, que está sustituido con uno o más átomos de halógeno, por ejemplo de uno a cinco átomos de halógeno, por ejemplo flúor o cloro, incluidos los sustituidos con diferentes halógenos, p. ej., $-\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{F}_2$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CF}_2\text{CF}_3$, $-\text{CF}(\text{CH}_3)_2$, y lo similar. Cuando el alquilo está sustituido solamente con fluoro, se denomina en esta solicitud fluoroalquilo.
- 75 "Haloalcoxi" significa un radical $-\text{OR}$ donde R es haloalquilo, como se ha definido anteriormente, por ejemplo, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCH}_2\text{Cl}$ y lo similar. Cuando R es haloalquilo donde el alquilo está sustituido solamente con fluoro, se denomina en esta solicitud fluoroalcoxi.
- 80 "Hidroxialquilo" significa un radical hidrocarbonado monovalente lineal de uno a seis átomos de carbono o un radical hidrocarbonado monovalente ramificado de tres a seis carbonos sustituidos con uno o dos grupos

hidroxilo, con la condición de que, si hay presentes dos grupos hidroxilo, no estén ambos en el mismo átomo de carbono. Los ejemplos representativos incluyen, aunque no de forma limitativa, hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 2-hidroxipropilo, 3-hidroxipropilo, 1-(hidroximetil)-2-metilpropilo, 2-hidroxibutilo, 3-hidroxibutilo, 4-hidroxibutilo, 2,3-dihidroxipropilo, 1-(hidroximetil)-2-hidroxietilo, 2,3-dihidroxibutilo, 3,4-dihidroxibutilo y 2-(hidroximetil)-3-hidroxipropilo, por ejemplo, 2-hidroxietilo, 2,3-dihidroxipropilo y 1-(hidroximetil)-2-hidroxietilo.

5 “Heterociclico” significa un grupo monocíclico monovalente saturado o insaturado de 4 a 8 átomos de anillo en los cuales uno o dos átomos de anillo son heteroátomos seleccionados de N, O, y S(O)_n, donde n es un número entero de 0 a 2, los átomos de anillo restantes son C. El anillo de heterociclico está fusionado opcionalmente con un (uno) arilo o anillo heteroarilo según se define en la presente memoria, siempre y cuando los anillos arilo y heteroarilo sean monocíclicos. El anillo de heterociclico fusionado al anillo arilo o anillo heteroarilo monocíclico se denomina también en esta solicitud anillo “heterociclico bicíclico”. Adicionalmente, uno o dos átomos de carbono del anillo en el anillo de heterociclico pueden remplazarse, opcionalmente, por un grupo -CO-. Más específicamente, el término heterociclico incluye, aunque no de forma limitativa, pirrolidino, piperidino, homopiperidino, 2-oxopirrolidinilo, 2-oxopiperidinilo, morfolino, piperazino, tetrahidropiranilo, tiomorfolino y lo similar. Cuando el anillo de heterociclico es insaturado puede contener uno o dos enlaces dobles de anillo siempre y cuando el anillo no sea aromático. Cuando el grupo heterociclico contiene al menos un átomo de nitrógeno, también se denomina en la presente memoria heterocicloamino y es un subconjunto del grupo heterociclico. Cuando el grupo heterociclico es un anillo saturado y no está fusionado al anillo arilo o heteroarilo como se ha indicado anteriormente, también se denomina en la presente memoria heterociclico monocíclico saturado.

10 “Heterociclalquilo” significa un radical -(alquilen)-R donde R es un anillo heterociclico, como se ha definido anteriormente, p. ej., tetrahidrofuranylmetilo, piperazinilmethyl, morfoliniletilo y lo similar.

15 “Heterocicloamino” significa un grupo monocíclico monovalente saturado o insaturado de 4 a 8 átomos en el anillo en el que uno o dos átomos del anillo son heteroátomos seleccionados de N, O y S(O)_n, donde n es un número entero de 0 a 2, siendo los átomos del anillo restantes C, siempre y cuando al menos uno de los átomos del anillo sea N. De forma adicional, uno o dos átomos de carbono del anillo en el anillo heterocicloamino se pueden reemplazar, opcionalmente, con un grupo -CO-. Cuando el anillo de heterocicloamino es insaturado 20 puede contener uno o dos enlaces dobles de anillo siempre y cuando el anillo no sea aromático.

25 “Heteroarilo” significa un radical aromático monocíclico o bicíclico monovalente de 5 a 10 átomos en el anillo, donde uno o más, por ejemplo uno, dos o tres, átomos del anillo son heteroátomos seleccionados de N, O y S, siendo el resto de átomos del anillo carbono. Los ejemplos representativos incluyen, aunque no de forma limitativa, pirrolilo, 30 tienilo, tiazolilo, imidazolilo, furanilo, indolilo, isoindolilo, oxazolilo, isoxazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazolilo, tetrazolilo, y lo similar.

35 “Heteroaralquilo” significa un radical -(alquilen)-R donde R es heteroarilo como se ha definido anteriormente.

40 “Heteroalquileno” significa un radical-(alquilen)-, donde uno, dos o tres carbonos en la cadena alquileno se sustituyen por -O-, N(H, alquilo, o alquilo sustituido), S, SO, SO₂ o CO.

45 “Amino monosustituido” significa un radical -NHR donde R es alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, acilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterociclico, heterociclalquilo o alquilo sustituido, cada uno según se define en la presente memoria, y donde el anillo arilo, heteroarilo o heterociclico solo o como parte de otro grupo, p. ej., aralquilo, está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo, hidroxi, alcoxi, halo, haloalquilo, haloalcoxi, carboxi, alcoxcarbonilo, alquilcarbonilo, ciano, -CONH₂, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo y alquilaminocarbonilo sustituido, p. ej., metilamino, fenilamino, hidroxietilamino y lo similar. Cuando R es alquilo, el grupo amino monosustituido puede denominarse en la presente memoria alquilamino.

50 50 El término “resto aceptor de Michael” se refiere a un grupo funcional que puede participar en una reacción de Michael, donde se forma un nuevo enlace covalente entre una parte del resto aceptor de Michael y el resto donante. El grupo “Z-CO-C(CN)=CHR^c” presente en el compuesto de fórmula (Id) es un resto aceptor de Michael.

55 La presente descripción incluye también derivados protegidos de los compuestos de la presente invención (o cualquiera de las realizaciones de los mismos descritas en la presente memoria). Por ejemplo, cuando dichos compuestos (o cualquiera de las realizaciones de los mismos descritas en la presente memoria), contienen grupos tales como hidroxilo, carboxilo, tiol o cualquier grupo que contenga un átomo(s) de nitrógeno, estos grupos pueden estar protegidos con un grupo protector adecuado. Puede encontrarse una lista exhaustiva de grupos protectores adecuados en T.W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Inc. (1999). Los derivados protegidos de dichos compuestos (o cualquiera de las realizaciones de los mismos descritas en la presente memoria) pueden prepararse por métodos bien conocidos en la técnica.

65 La presente descripción incluye también, formas polimórficas (amorfas y también cristalinas) y formas deuteradas de los compuestos de la presente invención (o cualquiera de las realizaciones de los mismos descritas en la presente memoria).

Una “sal farmacéuticamente aceptable” de un compuesto significa una sal farmacéuticamente aceptable y que posee la actividad farmacológica deseada del compuesto precursor. Dichas sales incluyen:

5 sales de adición ácida, formadas con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y lo similar; o formadas con ácidos orgánicos, tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido ciclopentanopropiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido 3-(4-hidroxibenzoil)benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 1,2-etanodisulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido 4-clorobencenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido 4-toluenosulfónico, ácido canforsulfónico, ácido glucoheptónico, ácido 4,4'-metilenbis-(3-hidroxi-2-en-1-carboxílico), ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido butilacético terciario, ácido laurilsulfúrico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido hidroxinaftoico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido muconíco y lo similar; o sales formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto precursor se reemplaza con un ion metálico, p. ej., un ion de metal alcalino, un ion de metal alcalinotérreo o un ion aluminio; o se coordina con una base orgánica, tal como etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina, *N*-metilglucamina y lo similar. Se entiende que las sales farmacéuticamente aceptables son no tóxicas. Se puede encontrar información adicional sobre sales farmacéuticamente aceptables adecuadas en *Pharmaceutical Sciences* de Remington, 17^a ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985.

20 Los compuestos de la presente invención pueden tener centros asimétricos. Los compuestos de la presente invención que contienen un átomo asimétricamente sustituido pueden aislarse en formas ópticamente activas o racémicas. Es bien conocido en la técnica cómo preparar formas ópticamente activas, tales como mediante resolución de materiales. Todas las formas quirales, diastereoméricas y racémicas están dentro del alcance de esta descripción, a menos que se indique específicamente la estereoquímica o forma isomérica específica.

25 Los compuestos de la presente invención (o cualquiera de las realizaciones de los mismos descritas en la presente memoria) pueden existir como tautómeros e/o isómeros geométricos. Todos los isómeros posibles e isómeros *cis* y *trans*, como formas individuales y mezclas de los mismos, se encuentran dentro del alcance de esta descripción. De forma adicional, como se utiliza en la presente memoria, el término alquilo incluye todas las formas isoméricas posibles de dicho grupo alquilo, aunque solo se exponen algunos ejemplos. Además, cuando los grupos cíclicos tales como arilo, heteroarilo, 30 heterociclico están sustituidos, incluyen todos los isómeros de posición, aunque solo se exponen algunos ejemplos. Además, todas las formas polimórficas y los hidratos de un compuesto de la presente invención (o cualquiera de las realizaciones del mismo descritas en la presente memoria) están dentro del alcance de esta descripción.

35 “Oxo” o “carbonilo” significa grupo C=(O).

35 “Opcional” u “opcionalmente” significa que el evento o circunstancia que se describe posteriormente puede pero no tiene por qué suceder y que la descripción incluye casos donde el evento o la circunstancia se produce y casos en las que no se produce. Por ejemplo, “grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con un grupo alquilo” significa que el alquilo puede pero no tiene por qué estar presente, y la descripción incluye situaciones donde el grupo heterocíclico está sustituido con un grupo alquilo y situaciones donde el grupo heterocíclico no está sustituido con alquilo.

40 “Biodisponibilidad oral” significa la fracción de dosis del fármaco sin cambios que alcanza la circulación sistémica cuando el fármaco se administra por vía oral frente a la administración intravenosa del fármaco, siendo la biodisponibilidad del fármaco 100 % cuando se administra por vía intravenosa. Los métodos para determinar la biodisponibilidad de fármacos son bien conocidos por los expertos en la técnica.

45 Un “vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable” significa un vehículo o un excipiente útil para preparar una composición farmacéutica que es generalmente segura, no tóxica y ni biológicamente ni de cualquier otra manera indeseable, e incluye un vehículo o un excipiente que es aceptable para uso veterinario así como un uso farmacéutico humano. “Un vehículo/excipiente farmacéuticamente aceptable” como se utiliza en la presente memoria y reivindicaciones incluye tanto uno como más de uno de dichos excipientes.

50 “Alquilo sustituido” significa grupo alquilo según se define en la presente memoria que está sustituido con uno, dos, o tres sustituyentes independientemente seleccionados de hidroxilo, alcoxi, carboxilo, ciano, carboxilo, alcoxcarbonilo, 55 alquilitio, alquilsulfonilo, haluro, -CONRR' o -NRR' (donde cada R es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, hidroxialquilo y alcoxialquilo, y cada R' es hidrógeno, alquilo o cicloalquilo) o heterociclico (por ejemplo, heterocicloamino) que está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos independientemente seleccionados de alquilo, hidroxilo, alcoxi, alquilitio, alquilsulfonilo, haluro, y -CONRR' donde R y R' son como se han definido anteriormente.

55 “Formulación de dosificación sólida” como se utiliza en la presente memoria es de forma típica un comprimido, cápsula, o lo similar, que comprende compuestos descritos en la presente memoria (es decir, compuestos químicos de la presente invención y/o los excipientes que pueden ser sólidos o líquidos p. ej., la cápsula puede contener compuestos descritos en la presente memoria (es decir, compuestos químicos de la presente invención y/o los excipientes que pueden ser tanto como sólidos o como líquidos.

“Arijo sustituido o heteroarilo sustituido” significa arijo o heteroarilo como se ha definido anteriormente, que está sustituido con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, grupo amino, amino monosustituido, amino disustituido, acilo, aminocarbonilo, aminosulfonilo, -OR', -SR', -OC(O)R', -CO₂R', -NR"CO(R)', -NR"CO(NR'R)', -NR"CO(O)R', -SO₂R', -NR"SO₂R', -CN, -NO₂, arijo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterociclico, y heterocicliclalquilo, donde R' es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arijo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterociclico o heterocicliclalquilo y R" es hidrógeno, alquilo, o alquilo sustituido; o R' y R" junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman heterocicloamino; siempre y cuando al menos uno de los tres sustituyente no sea hidrógeno está y además donde el anillo arijo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloamino, o heterociclico en cualquiera de los grupos anteriores, salvo que se indique en la presente memoria, esté sustituido con:

(i) uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, grupo amino, amino monosustituido, amino disustituido, acilo, aminocarbonilo, aminosulfonilo, -OR', -SR', -OC(O)R', -CO₂R', -NR"CO(R)', -NR"CO(NR'R)', -NR"CO(O)R', -SO₂R', -NR"SO₂R', -CN, -NO₂, arijo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterociclico, y heterocicliclalquilo, donde R' es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arijo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterociclico o heterocicliclalquilo y R" es hidrógeno, alquilo, o alquilo sustituido; o R' y R" juntos con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman heterocicloamino; y además donde el anillo arijo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloamino, o heterociclico en cualquiera de los grupos mencionados en (i), salvo como se indica en la presente memoria, esté sustituido con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente de hidrógeno, alquilo, hidroxilo, alcoxi, haluro, haloalquilo, haloalcoxi, carboxilo, alcoxicarbonilo, alquilcarbonilo, ciano, -CONH₂, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquilaminocarbonilo sustituido, amino, y amino monosustituido o disustituido.

“Tratar” o “tratamiento” de una enfermedad incluye:

- (1) prevenir la enfermedad, es decir, hacer que los síntomas clínicos de la enfermedad no se desarrollen en un mamífero que se pueda exponer o tenga predisposición a la enfermedad pero que todavía no la padezca ni muestre síntomas de la enfermedad;
- (2) inhibir la enfermedad, es decir, detener o reducir el desarrollo de la enfermedad o sus síntomas clínicos; o
- (3) aliviar la enfermedad, es decir, ocasionar la regresión de la enfermedad o sus síntomas clínicos.

Una “cantidad terapéuticamente eficaz” significa la cantidad de un compuesto de la presente invención (o cualquiera de las realizaciones descritas en la presente memoria) que, cuando se administra a un mamífero para tratar una enfermedad, es suficiente para efectuar dicho tratamiento para la enfermedad. La “cantidad terapéuticamente eficaz” variará dependiendo del compuesto, la enfermedad y su gravedad y la edad, peso, etc., del mamífero que se va a tratar.

Esquema de síntesis general

Los compuestos de esta invención se pueden preparar mediante los métodos representados en los esquemas de reacción mostrados a continuación.

Los materiales de partida y los reactivos utilizados en la preparación de estos compuestos son comercializados por proveedores comerciales tales como Aldrich Chemical Co., (Milwaukee, Wis.), Bachem (Torrance, Calif.), o Sigma (St. Luis, Mo.) o son preparados mediante métodos conocidos por los expertos en la técnica siguiendo procedimientos expuestos en referencias tales como Reagents for Organic Synthesis de Fieser y Fieser, volúmenes 1-17 (John Wiley and Sons, 1991); Chemistry of Carbon Compounds de Rodd, volúmenes 1-5 y suplementos (Elsevier Science Publishers, 1989); Organic Reactions, volúmenes 1-40 (John Wiley y Sons, 1991), Advanced Organic Chemistry de March, (John Wiley y Sons, 4^a edición) y Comprehensive Organic Transformations de Larock (VCH Publishers Inc., 1989). Estos esquemas son meramente ilustrativos de algunos métodos mediante los cuales se pueden sintetizar los compuestos de esta invención, y se pueden hacer diversas modificaciones a estos esquemas y se sugerirán al experto en la técnica que haya consultado esta descripción. Los materiales de partida y los productos intermedios y los productos finales de la reacción pueden aislarse y purificarse, si se desea, utilizando técnicas convencionales, que incluyen, aunque no de forma limitativa, filtración, destilación, cristalización, cromatografía y lo similar. Estos materiales se pueden caracterizar utilizando medios convencionales, incluidas constantes físicas y datos espectrales.

Salvo que se indique lo contrario, las reacciones descritas en la presente invención tienen lugar a presión atmosférica en un intervalo de temperatura de aproximadamente -78 °C a aproximadamente 150 °C, como ejemplo adicional de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 125 °C y, como ejemplo adicional, a aproximadamente temperatura ambiente, p. ej., aproximadamente 20 °C.

A continuación, se describen métodos representativos para la preparación de compuestos de Fórmula (IA), una fórmula general que abarca los compuestos de Fórmula (Id) y los compuestos seleccionados de N-(2-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-1-ciano-2-ciclopropiletenosulfonamida, N-(2-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-1-ciano-2-ciclopropil-N-metiletenosulfonamida, 2-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil-2-ciano-3-ciclopropilacrilato, 1-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-2-metilpropan-2-il-2-ciano-3-ciclopropilacrilato, 2-((2-(4-amino-

3-(2- fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)sulfonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo y 2-(5-((4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)oxazol-2-il)-3-ciclopropilacrilonitrilo.

Compuestos de fórmula (IA) donde: Z¹ es nitrógeno, Z² es carbono o nitrógeno y Z³ es carbono;

5 L es O, CO, CH₂, S, SO, SO₂, NR, NRCO, CONR, NR'SO₂, SO₂NR', o NRCONR, donde cada R y R' es, independientemente, hidrógeno o alquilo

Ar es arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclico;

R¹ es -Z-CO-C(CN)=CHR^c o -Z-SO₂-C(CN)=CHR^c donde Z es un enlace, alquíleno, cicloalquíleno,



10

(donde Z' es un enlace, alquíleno, NR^a u O y A es heterocicloamino opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo, hidroxi o fluoro), O, -alquilen-O-, NR^a y -(alquilen)-NR^a (donde cada R^a es hidrógeno, alquilo o cicloalquilo); y R^c es alquilo, haloalcoxi, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilenNRdRe o cicloalquilen(alquilen)NR^dR^e (donde R^d y R^e son independientemente hidrógeno, alquilo o cicloalquilo) o heterociclico

15 monocíclico saturado de 3 a 6 miembros que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de N, O y S y opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados de hidroxi, alquilo y fluoro;

R³ es hidrógeno, alquilo, ciclopropilo, hidroxilo, alcoxi, ciano, haluro, haloalquilo o haloalcoxi;

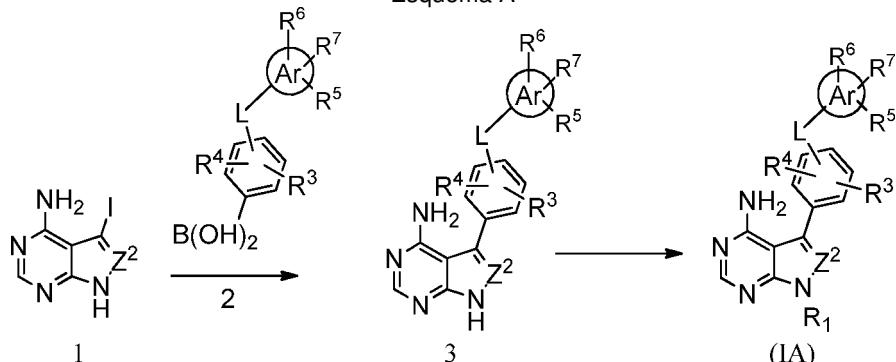
20 R⁴ es hidrógeno, alquilo, alquinilo, ciclopropilo, alquilamino, dialquilamino, alquiltio, alquilsulfonilo, carboxi, alcoxcarbonilo, alquilaminosulfonilo, dialquilaminosulfonilo, -CONH₂, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, heterociclico de 3, 4 o 5 miembros, hidroxi, alcoxi, ciano, halo, haloalquilo o haloalcoxi; y

25 R⁵ y R⁶ son independientemente hidrógeno, alquilo, hidroxi, alcoxi, halo, haloalquilo, haloalcoxi, carboxi, alcoxcarbonilo, ciano, -CONH₂, amino o amino monosustituido o disustituido; y/o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; que comprende al menos un recubrimiento seleccionado de un recubrimiento entérico y/o un recubrimiento de liberación retardada no entérico; y

25 R⁷ es hidrógeno, alquilo, hidroxilo, alcoxi, haluro, haloalquilo o haloalcoxi; se puede preparar como se ilustra y describe más adelante en el esquema A.

30

Esquema A



30

El acoplamiento de un compuesto de yodo de fórmula 1 donde con un compuesto de ácido borónico de fórmula 2 o ésteres boronato del mismo Ar, R¹, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, L y Ar son como se ha definido anteriormente bajo condiciones de reacción de acoplamiento de Suzuki proporciona un compuesto de fórmula 3. La reacción de acoplamiento de Suzuki se puede llevar a cabo en disolventes orgánicos (tales como tolueno, benceno, N,N-dimetilformamida (DMF), tetrahidrofurano, metanol, etanol, acetonitrilo, dimetoxietano, acetona y lo similar) o agua en presencia de una base (tal como etilato de sodio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio, carbonato de potasio, carbonato de sodio, trietilamina y lo similar) y un catalizador de paladio (tal como tetraquis(trifenilfosfina)paladio, diclorobis(trifenil-fosfina)paladio, acetato de paladio y lo similar). La reacción se lleva a cabo a temperatura ambiente a 120 °C. Los compuestos de fórmula 1 se encuentran disponibles comercial o se pueden preparar fácilmente mediante métodos bien conocidos en la técnica.

45 El tratamiento de un compuesto de fórmula 3 con un compuesto de fórmula R¹-LG, donde LG es un grupo saliente adecuado, tal como haluro, tosilato, mesilato, triflato, y lo similar, proporciona un compuesto de fórmula (IA). La reacción de alquilación o arilación se lleva a cabo, de forma típica, en presencia de una base, tal como hidruro de sodio o terc-butóxido de potasio, carbonato de potasio y lo similar, y un catalizador, tal como 18-corona-6, en un disolvente adecuado, tal como N-metilpirrolidona, dimetilformamida, tetrahidrofurano, tolueno y lo similar.

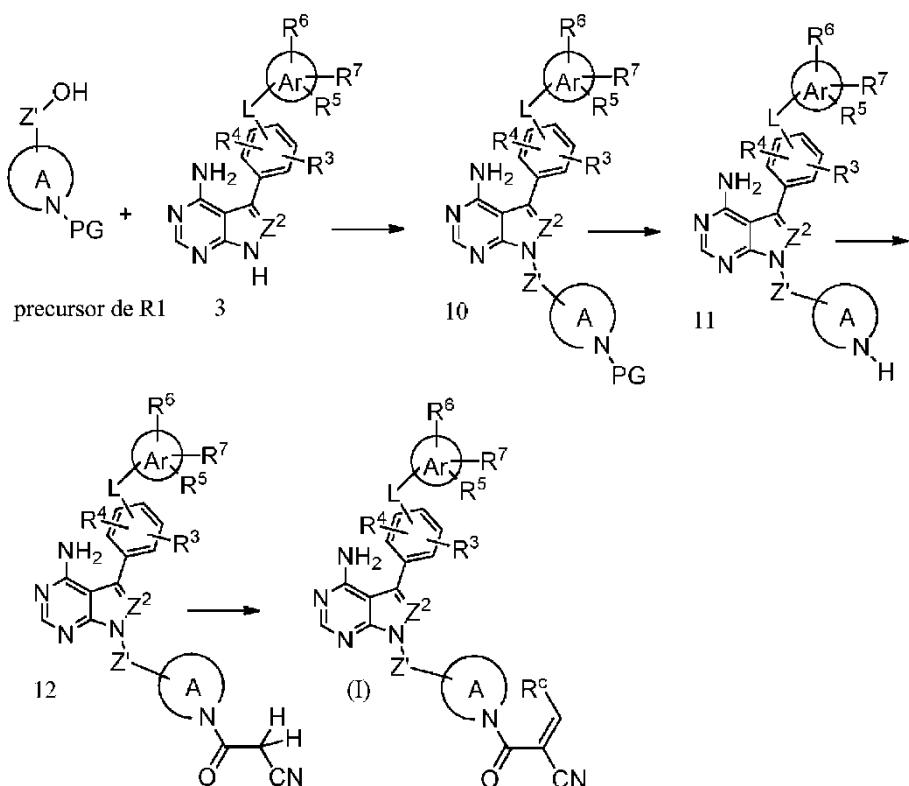
50 Una persona experta en la técnica reconocerá que los precursores al grupo R¹ pueden sustituirse en cualquier etapa del procedimiento de síntesis ilustrado en el esquema A anterior y se pueden convertir en un grupo R¹ como se

definió anteriormente en etapas alternativas del proceso de síntesis en función de la viabilidad de las transformaciones. Algunos de dichos ejemplos se describen a continuación:

- 5 La sustitución de precursores de R^1 en la síntesis de los compuestos de fórmula (IA) cuando R^1 es $-Z\text{-(CO)-C(CN)=CHR}^c$ donde Z se

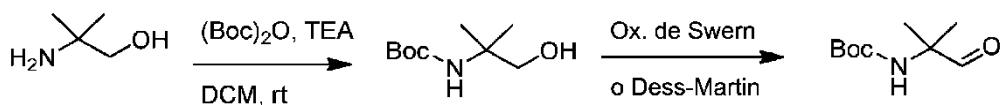


- 10 ilustra y describe a continuación en el método (A).
- 10 Método (a):



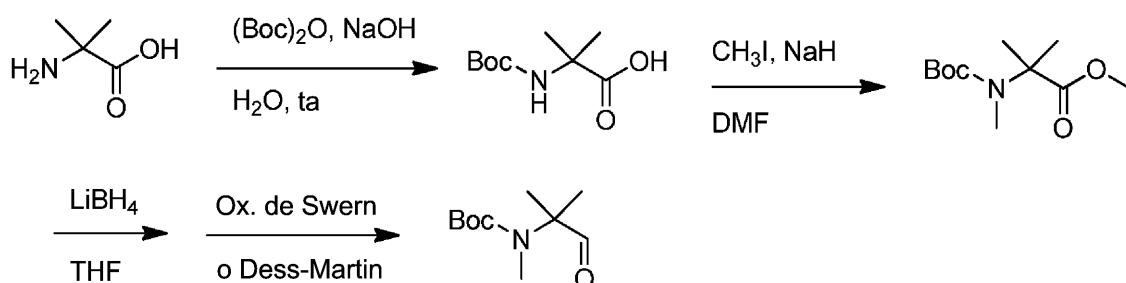
- 15 El tratamiento de un compuesto precursor de R^1 de heterocicloamino con protección de N (los grupos protectores (PG) de nitrógeno adecuados incluyen t-butiloxicarbonilo (BOC), carbobenciloxi (Cbz) o 2-trimetilsilil-etoximetilo (SEM)) que lleva un alcohol con un compuesto de fórmula 3 en condiciones de reacción de Mitsunobu proporciona un compuesto de fórmula 10 donde Ar, R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , L, Ar y Z^2 son como se ha definido anteriormente. La retirada del grupo protector de amino se puede realizar mediante el uso de ácido fuerte (TFA o HCl en el caso de un grupo Boc, hidrogenólisis en el caso de Cbz o anión fluoruro para retirar el SEM), a fin de proporcionar la amina de fórmula 11. El acoplamiento de compuestos de fórmula 11 con un compuesto de fórmula $\text{CNCH}_2\text{CO}_2\text{H}$, tal como ácido 2-cianoacético o ácido 2-trifluorometilacético, en condiciones de acoplamiento de amida convencionales, tales como carbonildiimidazol (GDI) y lo similar, o un derivado de ácido del mismo proporciona un compuesto de fórmula 12. La posterior condensación de un compuesto de fórmula 12 con aldehídos de fórmula R^cCHO , donde R^c es como se ha definido anteriormente, en condiciones de reacción de condensación convencionales, tales como el uso de una base, tal como piperidina y lo similar, en presencia o ausencia de ácido acético y lo similar, en disolventes, tales como etanol y lo similar, a temperaturas que varían desde la temperatura ambiente hasta reflujo, proporciona a continuación un compuesto de fórmula (IA).

- 30 Los aldehídos de fórmula R^cCHO están disponibles comercialmente o se pueden preparar mediante métodos conocidos en la técnica. Por ejemplo, el terc-butilaldehído, el isopropilaldehído y el ciclopropilaldehído están disponibles comercialmente. Los compuestos de fórmula (IA) donde $\text{R}^c\text{-C(CH}_3)_2\text{NH}_2$ y $\text{-C(CH}_3)_2\text{NHCH}_3$ se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula 12 con un aldehído de fórmula $\text{BocNHC(CH}_3)_2\text{CHO}$ y $\text{BocN(CH}_3\text{)C(CH}_3)_2\text{CHO}$, respectivamente, seguido de la retirada del grupo Boc. Los aldehídos de fórmula $\text{BocNHC(CH}_3)_2\text{CHO}$ se pueden preparar como se indica a continuación:



El tratamiento de 2-amino-2-metilpropan-1-ol con $(Boc)_2O$ en presencia de amina orgánica proporciona el correspondiente 2-BocNH-2-metilpropan-1-ol, que, al reaccionar con un agente oxidante adecuado, proporciona el aldehido deseado de fórmula $2-BocNH-2$ -metilpropanaldehído.

- 5 Los aldehídos de fórmula $BocN(CH_3)C(CH_3)_2CHO$ se pueden preparar como se indica a continuación:

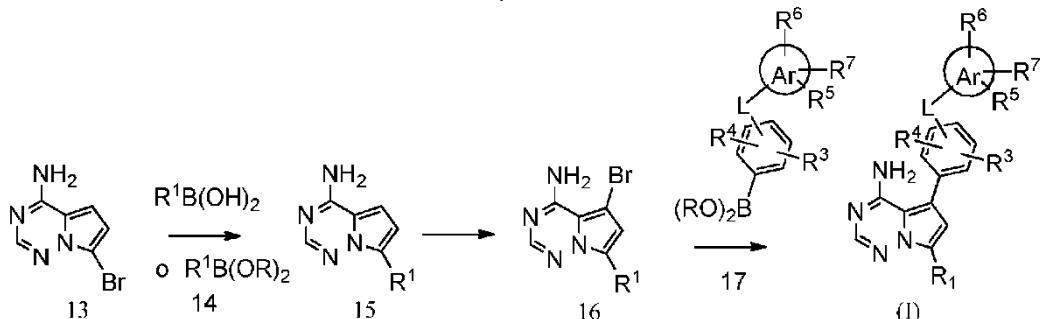


10 El tratamiento de 2-amino-2-metilpropanoico con $(Boc)_2O$ en presencia de amina orgánica proporciona el correspondiente 2-BocNH-2-metilpropanoico que, al reaccionar con un agente alquilante, tal como yoduro de metilo, en presencia de hidruro de sodio, proporciona éster 2-BocN(CH₃)₂-2-metilpropanoico. La reducción del grupo éster en éster BocN(CH₃)₂-2-metilpropanoico con un agente reductor adecuado proporciona el alcohol correspondiente que después se cubre con el aldehido deseado, como se ha descrito anteriormente.

15 Una persona con experiencia en la técnica reconocerá que el resto EWG puede ensamblarse en múltiples puntos a lo largo del esquema de síntesis y se pueden emplear estrategias estándar de grupo protector (PG) según sea necesario.

- 20 Los compuestos de fórmula (IA) donde Z^1 y Z^3 son nitrógeno y Z^2 es carbono, Ar, R¹, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ y L, Ar son como se ha definido anteriormente y R⁵ es hidrógeno, alquilo, hidroxilo, alcoxi, haluro, haloalquilo, haloalcoxi se pueden preparar según se ilustra y describe a continuación en el esquema B.

Esquema B



25 El acoplamiento cruzado (Suzuki) de un compuesto de fórmula 13 (disponible comercialmente) con un ácido borónico adecuadamente sustituido o ésteres de boronato de fórmula 13 (como se describe en el esquema A) proporciona un compuesto de fórmula 15 donde R¹ es como se ha definido anteriormente. La halogenación del compuesto 15 con un agente halogenante adecuado tal como N-bromosuccinamida, bromo y lo similar, en un disolvente orgánico (tal como DMF, diclorometano, tetrahidrofurano, tolueno, ácido acético, agua y lo similar) a temperaturas que varían de -78 °C a la temperatura de reflujo proporciona un compuesto de fórmula 16. El compuesto 16 se acopla a continuación con un compuesto de fórmula 17 bajo condiciones de reacción de acoplamiento de Suzuki proporcionando un compuesto de fórmula (IA) donde Ar, R¹, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, L y Ar son como se ha definido anteriormente.

30 Una persona experta en la técnica reconocerá que los precursores de R¹ se pueden sustituir en cualquier etapa del Esquema 2 anterior donde existe R¹ y convertirse en R¹ en fases alternas en el proceso de síntesis en función de la viabilidad de las transformaciones. A continuación se describen algunas de dichas transformaciones:

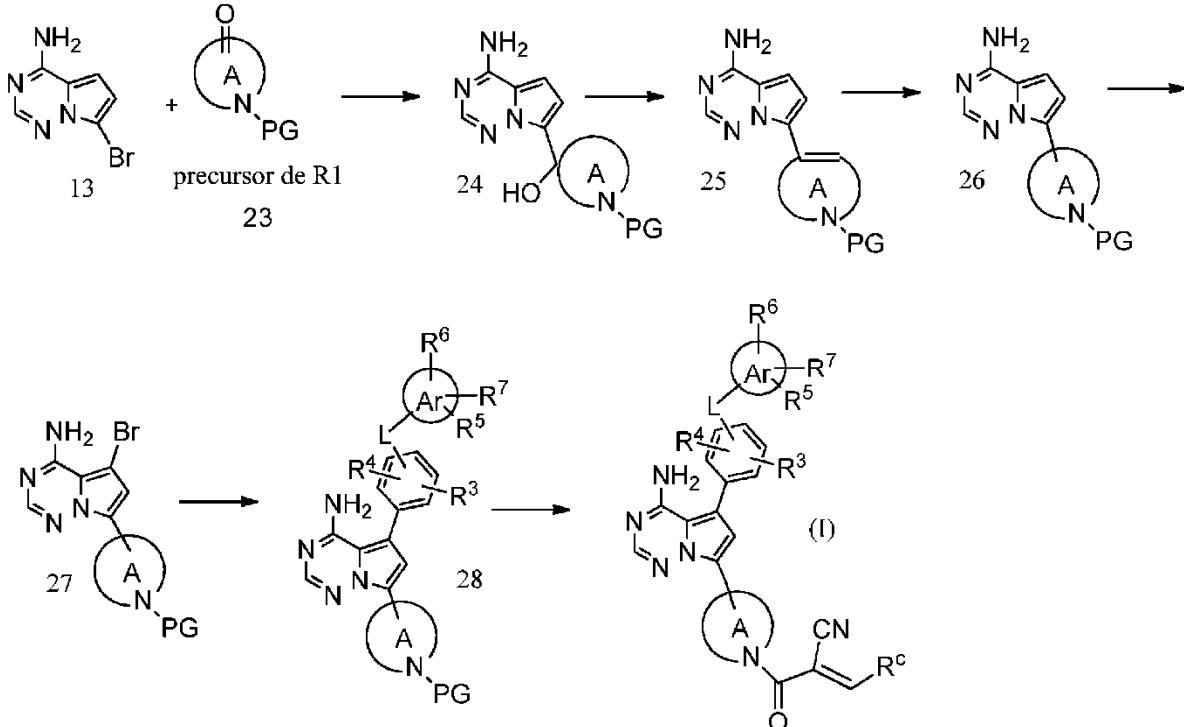
- 35 40 La sustitución de precursores de R¹ en la síntesis de los compuestos de fórmula (IA) cuando R¹ es -Z-(CO)-C(CN)=CHRc donde Z es



donde Z' está unido, se ilustra y describe a continuación en el método (b). Las estrategias estándar de grupo protector (PG) empleadas por los expertos en la técnica pueden emplearse según se requiera.

5

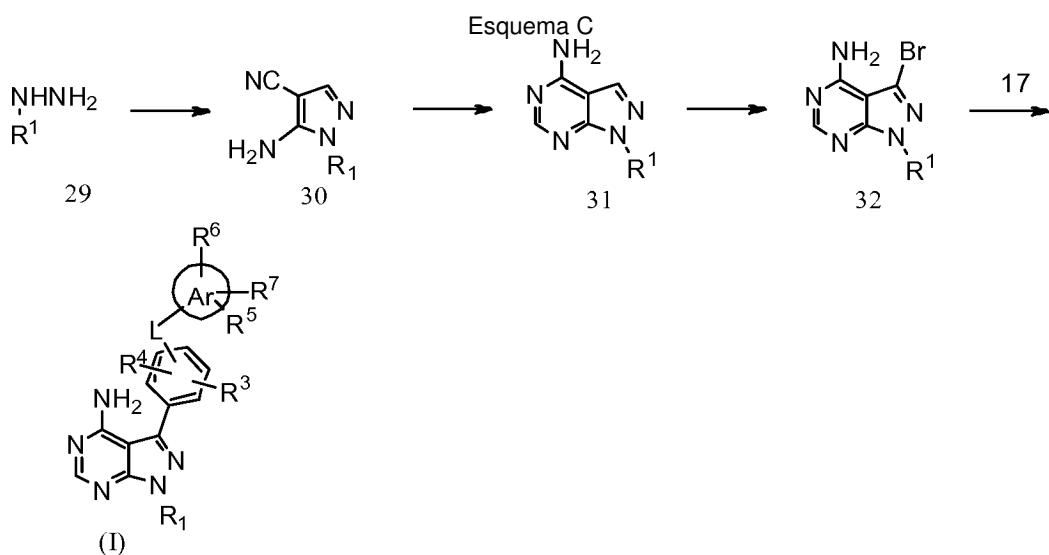
Método (b):



10 El tratamiento del compuesto 13 con cloruro de trimetilsililo en disolventes, tales como tetrahidrofurano (THF), a temperaturas que varían de 0 °C a temperatura ambiente antes del tratamiento mediante una reacción de Grignard (por ejemplo, mediante tratamiento con cloruro de magnesio isopropilo en THF a temperaturas que varían de 0 °C a temperatura ambiente) y la adición posterior del compuesto precursor de R¹ de fórmula 23, que lleva un resto cetona, donde PG es un grupo protector adecuado, tal como terc-butoxicarbonilo (Boc), bencilo (Bn) o 2-trimetilsilil-
 15 etoximetilo (SEM)), proporciona un compuesto de fórmula 24 que se convierte en un compuesto de fórmula 25 en condiciones de reacción de deshidratación, p. ej., el tratamiento del compuesto 24 con ácidos, tales como anhídrido trifluoroacético o ácido trifluoroacético y lo similar, en disolventes, tales como piridina, tolueno, metanol y lo similar, y temperaturas que varían de -20 °C a refluxo. La reducción del doble enlace en el compuesto de fórmula 25 con
 20 condiciones de reacción de hidrogenación adecuadas, por ejemplo, con óxido de platino o hidróxido de paladio o paladio sobre carbono en disolventes alcohólicos, tales como metanol o etanol, y lo similar, en presencia o ausencia de ácido acético y bajo atmósfera de hidrógeno proporciona un compuesto de fórmula 26.

La halogenación de un compuesto de fórmula 26 con un agente de halogenación adecuado como se describe en el esquema B anterior proporciona un compuesto de fórmula 27 que se puede convertir a continuación en un compuesto de fórmula (IA) como se describe en el método a anterior.

25 Los compuestos de fórmula (IA) donde Z^1 y Z^2 son nitrógeno y Z^3 es carbono y $R^1, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, L$, y Ar son como se han definido anteriormente pueden prepararse según se ilustra y describe a continuación en el esquema C.

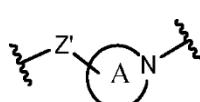


5 La reacción de un compuesto de hidrazina de fórmula 1 donde R^1 es según se ha definido anteriormente con etoximetilen-malonitrilo en un disolvente orgánico adecuado tal como etanol y lo similar y a temperaturas de 0 °C a refluxo proporciona un compuesto de fórmula 30. Compuesto de la fórmula 1 que se encuentran disponibles comercialmente o se sintetizan fácilmente mediante métodos que son bien conocidos en la técnica.

10 El tratamiento del compuesto 30 con formamida o formamidina en ausencia de disolvente o en disolventes tales como etanol y lo similar a temperaturas desde la temperatura ambiente a 200 °C, proporciona un compuesto de fórmula 31. La halogenación de 31 bajo condiciones de halogenación descritas anteriormente proporciona el compuesto de fórmula 32 que se puede convertir a continuación a un compuesto de fórmula (IA) como se describe en el esquema A anterior.

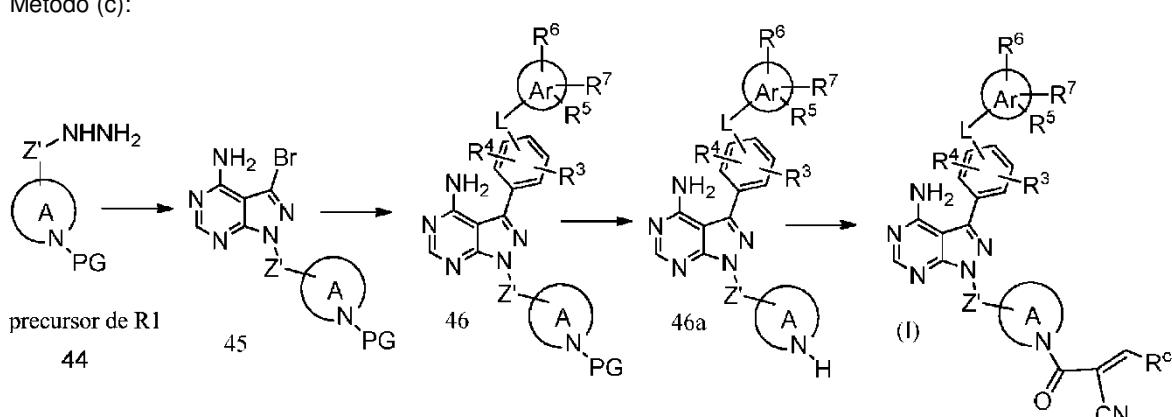
15 Una persona experta en la técnica reconocerá que los precursores del grupo R^1 se pueden sustituir en cualquier etapa del esquema C anterior, donde R^1 existe y convertirse a continuación en R^1 en etapas alternas en el proceso de síntesis en función de la viabilidad de las transformaciones. A continuación se describen algunas de dichas transformaciones:

20 La sustitución de precursores de R^1 en la síntesis de los compuestos de fórmula (IA) cuando R^1 es $-Z-(CO)-C(CN)=CHR^c$ donde Z es



se ilustra y describe a continuación en el método (c). Las estrategias estándar de grupo protector (PG) empleadas por los expertos en la técnica pueden emplearse según se requiera.

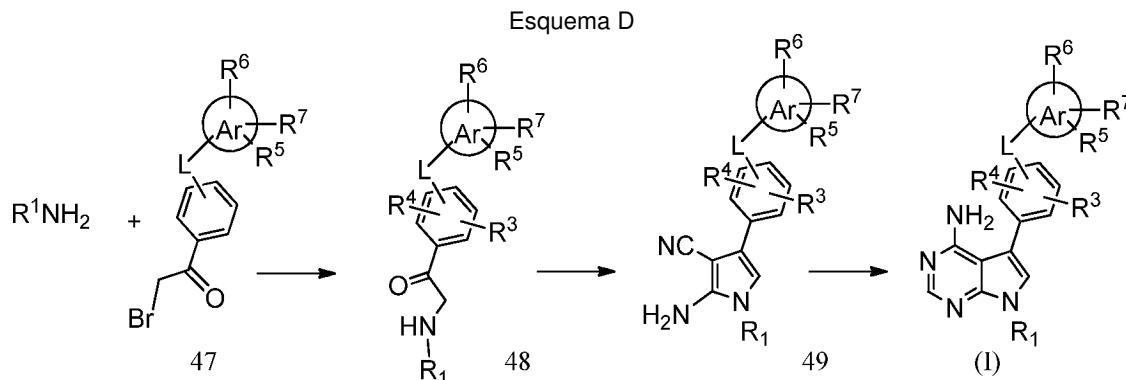
25 Método (c):



30 La sustitución del compuesto de fórmula 33, donde Z' es un enlace o alquíleno y donde PG es un grupo protector de nitrógeno adecuado, tal como terc-butoxicarbonilo (Boc), bencílico (Bn) o 2-trimetilsilil-etoximetilo (SEM), con un compuesto de fórmula 44, seguida de las etapas 2-5 en el Método (g) anterior proporciona un compuesto de fórmula 46. La retirada del grupo protector de amina en condiciones estándar tales como HCl en acetato de etilo o

ácido trifluoroacético en diclorometano a una temperatura de 0 °C a refluxo para BOC e hidrogenación catalítica en alcohol etílico para CBZ, proporciona un compuesto 46a que puede a continuación convertirse en un compuesto de fórmula (IA) mediante métodos descritos anteriormente en el método A.

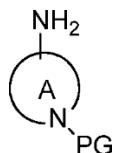
- 5 Los compuestos de fórmula (IA) donde Z^1 es nitrógeno y Z^2 y Z^3 son carbono y R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , L, y Ar son como se han definido anteriormente pueden prepararse según se ilustra y describe a continuación en el esquema D.



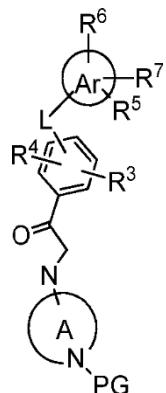
- 10 La alquilación de un compuesto de fórmula R^1NH_2 donde R^1 es como se ha definido anteriormente con un compuesto de fórmula 47 en condiciones de reacción de alquilación convencionales (por ejemplo, la reacción en presencia de una base, tal como hidruro de sodio o terc-butóxido de potasio, carbonato de potasio y lo similar, y un catalizador, tal como 18-corona-6, en un disolvente adecuado, tal como N-metilpirrolidona, dimetilformamida, tetrahidrofurano, tolueno y lo similar) proporciona un compuesto de fórmula 48. La reacción del compuesto 48 con malonitrilo y una base tal como hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, y lo similar en un disolvente adecuado tal como metanol o etanol y lo similar a temperaturas de 0 °C a reflujo proporciona un compuesto de fórmula 49 que se convierte a continuación en un compuesto de fórmula (IA) como se describe en el esquema C anterior.

15

20 Como se ha descrito anteriormente, una persona experta en la técnica reconocerá que los precursores de R^1 se pueden sustituir en cualquier etapa del esquema D anterior, donde R^1 existe y se convierte a continuación en R^1 en etapas alternas en el proceso de síntesis en función de la viabilidad de las transformaciones. Por ejemplo, se puede utilizar una amina de fórmula

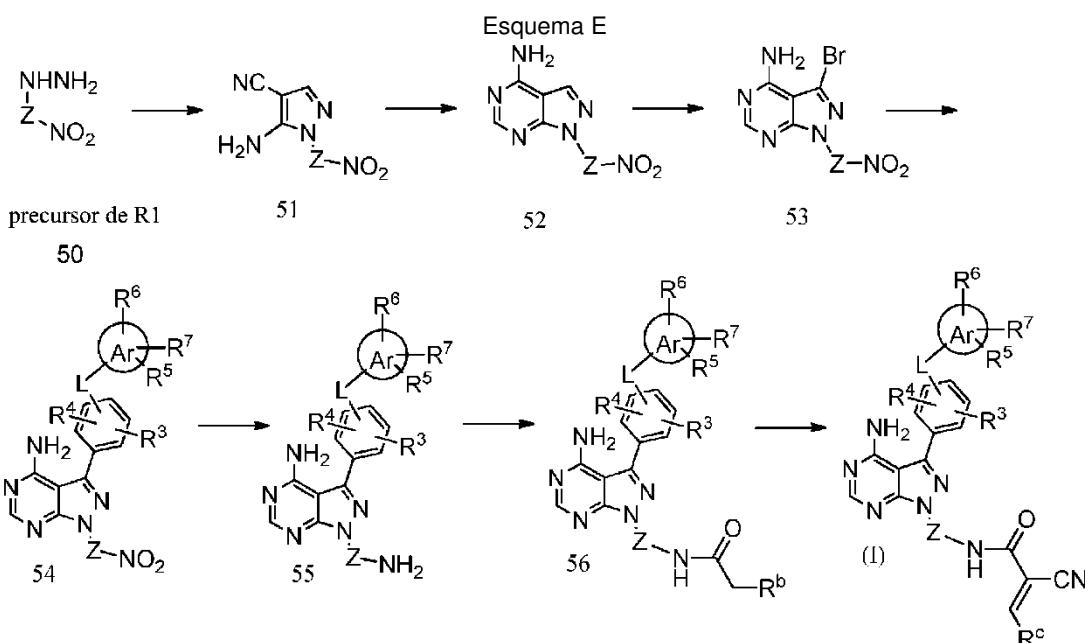


- en lugar de R^1NH_2 en el esquema D anterior dando un compuesto de



- 30 respectivamente, el cual se convierte a continuación en un compuesto de fórmula (IA), donde R^1 es - (heterocicloamino)-C- (CN)=CDH^c siguiendo los procedimientos descritos anteriormente.

35 La sustitución de precursores de R^1 en la síntesis de los compuestos de fórmula (IA) cuando R^1 es -Z-(CO)-C(CN)=CH R^c donde Z es -alquilenNR^a se ilustra y describe a continuación en el esquema E.



- 5 El tratamiento de un precursor de R¹ que contiene hidrazinas de fórmula 50, donde Z es alquíleno y R³-R⁷, L y Ar definidos anteriormente con etoximetilen-malonitrilo, como se describe en el Esquema C, proporciona un compuesto de fórmula 51 que se convierte en un compuesto de fórmula 53, como se describe en el Esquema C. El acoplamiento de un compuesto de bromo de fórmula 53 con un compuesto de ácido borónico o ésteres de boronato del mismo de fórmula 17 en condiciones de reacción de acoplamiento de Suzuki, como se describe en el Esquema A, proporciona un compuesto de fórmula 54. La reducción del sustituyente nitro del compuesto 54 se 10 puede lograr mediante el tratamiento con un agente reductor tal como polvo de cinc y lo similar en un disolvente adecuado tal como ácido acético y lo similar, o por hidrogenación catalítica proporcionando un compuesto de fórmula 55. El acoplamiento de compuestos de fórmula 55 con un compuesto de fórmula CNCH₂CO₂H, tal como ácido 2-cianoacético o ácido 2-trifluorometilacético, en condiciones de acoplamiento de amida convencionales, tales como carbonildiimidazol (GDI) y lo similar, o un derivado de ácido del mismo proporciona un compuesto de fórmula 56. La posterior condensación de un compuesto de fórmula 56 con aldehídos de fórmula R^cCHO, donde 15 R^c es como se ha definido anteriormente, p. ej., aldehído t-butílico o ciclopropílico, en condiciones de reacción de condensación convencionales, tales como el uso de una base, tal como piperidina y lo similar, en presencia o ausencia de ácido acético y lo similar, en disolventes, tales como etanol y lo similar, a temperaturas que varían desde la temperatura ambiente hasta reflujo, proporciona, a continuación, un compuesto de Fórmula (IA). Una persona experta habitual en la materia reconocerá que el resto EWG' se puede ensamblar en múltiples puntos a 20 lo largo del esquema de síntesis y se pueden emplear estrategias convencionales de grupo protector (PG), según sea necesario. Además, a partir de las enseñanzas de síntesis anteriores y de la información conocida en la técnica, una persona con experiencia en la técnica puede sintetizar compuestos de la presente invención.

25 Dosificación

En general, los compuestos de esta invención se administrarán en una cantidad terapéuticamente eficaz mediante cualquiera de los modos aceptados de administración de agentes que tienen utilidades similares. Las cantidades terapéuticamente eficaces de los compuestos de la presente invención pueden variar de aproximadamente 0,01 a 30 aproximadamente 2000 mg por t por día, que pueden administrarse en dosis únicas o múltiples. Por ejemplo, el nivel de dosificación será de aproximadamente 500 mg al día; además, por ejemplo, de aproximadamente 250-500 mg al día. Para la administración oral, las composiciones se proporcionan, por ejemplo, en forma de comprimidos que contienen de aproximadamente 1,0 a 35 aproximadamente 2000 miligramos del ingrediente activo, especialmente aproximadamente 1,0, 5,0, 10, 15, 20, 25, 50, 75, 100, 500, 200, 750, 800, 900, 500, 600, 750, 800, 900 y 1000 miligramos del ingrediente activo. La cantidad real del compuesto de esta invención, es decir, el ingrediente activo, dependerá de varios factores, tales como la gravedad de la enfermedad a tratar, la edad y la salud relativa del individuo, la potencia del compuesto que se va a utilizar, la vía y la forma de administración y otros factores.

40 El nivel del compuesto en una formulación puede variar dentro del intervalo completo empleado por los expertos en la técnica. Por lo general, la formulación contendrá, en base al porcentaje en peso (% en peso), de aproximadamente 0,01-99,99 % en peso de un compuesto de la presente invención con respecto a la formulación total, siendo el resto uno o más excipientes farmacéuticos adecuados. Por ejemplo, el compuesto está presente a un nivel de aproximadamente 1-80 % en peso.

Los compuestos de la presente invención pueden usarse junto con uno o más fármacos diferentes para el tratamiento de enfermedades o afecciones para los cuales los compuestos de la presente invención o los otros fármacos pueden tener utilidad, donde la combinación de los fármacos juntos son más seguros o más eficaces que cualquiera de los fármacos solos. Dicho(s) otro(s) fármacos pueden administrarse por una vía y en una cantidad habitualmente utilizada para ello, de forma simultánea o secuencialmente con un compuesto de la presente invención. Cuando un compuesto de la presente invención se usa de forma simultánea con uno o más fármacos, se prefiere una composición farmacéutica en forma farmacéutica unitaria que contiene esos otros fármacos y el compuesto de la presente invención. Sin embargo, la terapia combinada puede incluir, además, terapias en las cuales el compuesto de la presente invención y uno o más fármacos se administran en diferentes programaciones de horario en superposición; también se contempla que cuando se usan junto con uno o más ingredientes activos, los compuestos de la presente invención y los otros ingredientes activos pueden usarse en dosis menores que cuando cada uno se usa individualmente.

En consecuencia, las composiciones farmacéuticas de la presente invención también incluyen aquellas que contienen uno o más ingredientes activos además de un compuesto de la presente invención.

Las combinaciones anteriores incluyen combinaciones de un compuesto de la presente invención no solo con otro compuesto activo, sino también con dos o más compuestos activos diferentes. Asimismo, los compuestos de la presente invención pueden utilizarse junto con otros fármacos que se usan en la prevención, el tratamiento, el control, la mejora o la reducción del riesgo de enfermedades o afecciones para los cuales son útiles los compuestos de la presente invención. Dicho(s) otro(s) fármacos pueden administrarse por una vía y en una cantidad habitualmente utilizada para ello, de forma simultánea o secuencialmente con un compuesto de la presente invención. Cuando un compuesto de la presente invención se usa de forma simultánea con uno o más fármacos, se prefiere una composición farmacéutica que contiene dichos otros fármacos además del compuesto de la presente invención. En consecuencia, las composiciones farmacéuticas de la presente invención también incluyen aquellas que también contienen uno o más ingredientes activos además de un compuesto de la presente invención. La relación de peso del compuesto de la presente invención al segundo ingrediente activo puede variar y dependerá de la dosis efectiva de cada ingrediente. Por lo general, se utilizará una dosis eficaz de cada uno.

Si el sujeto padece o tiene riesgo de padecer una enfermedad autoinmune, una enfermedad inflamatoria, o una enfermedad alérgica, se puede usar un compuesto de la presente invención con uno o más de los siguientes agentes terapéuticos en cualquier combinación: inmunosupresores (p. ej., tacrolimus, ciclosporina, rapamicin, metotrexato, ciclofosfamida, azatioprina, mercaptopurina, micofenolato, o FTY720), glucocorticoides (p. ej., prednisona, acetato de cortisona, prednisolona, metilprednisolona, dexametasona, betametasona, triamcinolona, beclometasona, acetato de fludrocortisona, acetato de desoxicorticosterona, aldosterona), fármacos antiinflamatorios no esteroideos (p. ej., salicilatos, ácidos arilalcanoicos, ácidos 2-arylpropiónicos, ácidos N-ariolantranílicos, oxicamios, coxibs, o sulfonanilidas), inhibidores específicos de Cox-2 (p. ej., valdecoxib, celecoxib, o rofecoxib), leflunomida, tioglucoza de oro, tiomalato de oro, auranofín, sulfasalazina, hidroxicloroquinina, minociclina, TNF-alfa, proteínas de unión (p.ej., infliximab, etanoercept o adalimumab), abatconcept, anakinra, interferón-beta, interferón-gamma, interleucina-2, vacunas para la alergia, antihistaminas, antileucotrienos, agonistas-beta, teofilina o anticolinérgicos.

Cuando el sujeto padece o tiene riesgo de padecer un trastorno proliferativo de los linfocitos B (por ejemplo, mieloma celular de plasma), el sujeto puede tratarse con un compuesto de la presente invención en cualquier combinación con uno o más agentes contra el cáncer diferentes. En algunas realizaciones, uno o más de los agentes contra el cáncer son agentes proapoptóticos. Los ejemplos de agentes contra el cáncer incluyen, aunque no de forma limitativa, cualquiera de los siguientes: gosipol, genasense, polifenol E, clorofusina, ácido trans-retinoico total (ATRA), briostatina, ligando inductor de la apoptosis relacionado con el factor de necrosis tumoral (TRAIL), 5-aza-2'-desoxicitidina, ácido trans-retinoico total, doxorubicina, vincristina, etopósido, gemcitabina, imatinib (Gleevee™), geldanamicina, 17-N-alilamino-17-demetoxigeldanamicina (17-AAG), flavopiridol, LY294002, bortezomib, trastuzumab, BAY 11-7082, PKC412 o PD184352, Taxol™, también denominado "paclitaxel", que es un agente contra el cáncer bien conocido que actúa mejorando y estabilizando la formación de microtúbulos, y análogos de Taxol™, tales como Taxotere™. Los compuestos que tienen la estructura de taxano básica como una característica de estructura común, también han demostrado tener la capacidad de arresto (detención) del ciclo celular en las fases G2-M debido a los microtúbulos estabilizados y pueden ser útiles para tratar el cáncer junto con los compuestos descritos en la presente memoria.

Otros ejemplos de agentes contra el cáncer para usar junto con un compuesto de la presente invención incluyen inhibidores de señalización de proteína quinasa activada por mitógenos, p. ej., U0126, PD98059, PD184352, PD0325901, ARRY-142886, SB239063, SP600125, BAY 43-9006, wortmanina, o LY294002, inhibidores de Syk; inhibidores de mTOR; y anticuerpos (p. ej., rituxan).

Otros agentes contra el cáncer que se pueden emplear junto con un compuesto de la presente invención incluyen adriamicina, dactinomicina, bleomicina, vinblastina, cisplatino, acivicina; aclarrubicina; clorhidrato de acodazol; acronina; adozelesina; aldesleuquina; altretamina; ambomicina; acetato de ametantrona; aminoglutetimida; amsacrina; anastrozol; antramicina; asparaginasa; asperlina; azacitidina; azetepa; azotomicina; batimastat; benzodepa; bicalutamida; clorhidrato de bisantreno; dimesilato de bisnafida; bicelesina; sulfato de bleomicina; brequinar de sodio; bropirimina; busulfano; cactinomicina; calusterona; caracemida; carbétilero; carboplatino; carmustina; clorhidrato de carrubicina; carcelesina; cedefingol; clorambucilo; cirolemicina; cladribina; mesilato de crisnatol; ciclofosfamida;

citarabina; dacarbazine; clorhidrato de daunorrubicina; decitabina; dexormaplatino; dezaguanina; mesilato de dezaguanina; diazicuona; doxorrubicina; clorhidrato de doxorrubicina; droloxiteno; citrato de droloxiteno; propionato de dromostanolona; duazomicina; edatrexato; clorhidrato de eflornitina; erbulozol; elsamitrucina; enloplatino; enpromato; epipropidina; clorhidrato de epirrubicina; erbulozol; clorhidrato de esorubicina; estramustina; fosfato de sodio de estramustina; etanidazol; etopósido; fosfato de etopósido; etoprina; clorhidrato de fadrozol; fazarabina; fenretinida; floxuridina; fosfato de fludarabina; fluorouracilo; flurocitabina; fosquidona; fostriecina de sodio; gemcitabina; clorhidrato de gemcitabina; hidroxiurea; clorhidrato de idarrubicina; ifosfamida; ilmofosina; interleucina II (incluidas interleucina II, o rIL2 recombinante), interferón alfa-2a; interferón alfa-2b; interferón alfa-n1; interferón alfa-n3; interferón beta-1a; interferón gamma-1b; iproplatinio; clorhidrato de irinotecán; acetato de lanreotida; letrozol; acetato de leuprelamina; clorhidrato de liarozol; lometrexol de sodio; lomustina; clorhidrato de losoxantrona; masoprolol; maitansina; clorhidrato de mecloretamina; acetato de megestrol; acetato de melenestrol; melfalano; menogarilo; mercaptopurina; metotrexato; metotrexato de sodio; metoprina; meturedepa; mitindomida; mitocarcina; mitocromina; mitogilina; mitomalcina; mitomicina; mitospero; mitotano; clorhidrato de mitoxantrona; ácido micofenólico; nocodazol; nogalamicina; ormaplatino; oxisurán; pegaspargasa; peliomicina; pentamustina; sulfato de peplomicina; perfosfamida; pipobromán; pipsulfano; clorhidrato de piroxantrona; plicamicina; plomestano; porfímero de sodio; porfiromicina; prednimustina; clorhidrato de procarbazina; puromicina; clorhidrato de puromicina; pirazofurina; riboprina; rogletimida; safingol; clorhidrato de safingol; semustina; sintraceno; esparfosato de sodio; esparsomicina; clorhidrato de espirogermanio; espiromustina; espiroplatinio; estreptonigrina; estreptozocina; sulofenur; talisomicina; tecogalán de sodio; tegafur; clorhidrato de teloxantrona; temoporfin; tenipósido; teroxirona; testolactona; tiamiprina; tioguanina; tiotepa; tiazofurina; tirapazamina; citrato de toremifeno; acetato de trestolona; fosfato de tricirribina; trimetrexato; glucuronato de trimetrexato; triptorelin; clorhidrato de tubulozol; mostaza de uracilo; uredepa; vapreotida; verteporfina; sulfato de vinblastina; sulfato de vincristina; vindesina; sulfato de vindesina; sulfato de vinepidina; sulfato de vinglicinato; sulfato de vinleurosina; tartrato de vinorelbina; sulfato de vinrosidina; sulfato de vinzolidina; vorozol; zeniplatino; zinostatina; clorhidrato de zorrubicina.

25 Otros agentes contra el cáncer que pueden emplearse junto con un compuesto de la presente invención incluyen: 20-epi-1, 25 dihidroxivitamina D3; 5-etyluracilo; abiraterona; aclarrubicina; acilfulveno; adecipenol; adozelesina; aldesleucina; antagonistas de ALL-TK; altretamina; ambamustina; amidox; amifostina; ácido aminolevulínico; amrrubicina; amsacrina; anagrelida; anastrozol; andrografolida; inhibidores de la angiogénesis; antagonista de D; antagonista de G; antarelax; proteína morfogenética-1 antidorsalizante; antiandrógeno, carcinoma de próstata; antiestrógeno; antineoplástón; oligonucleótidos de sentido contrario; glicinato de afidicolina; moduladores del gen de la apoptosis; reguladores de la apoptosis; ácido apurínico; ara-CDP-DL-PTBA; arginina desaminasa; asulacrina; atamestano; atrimustina; axinastatina 1; axinastatina 2; axinastatina 3; azasetrón; azatoxina; azatirosina; derivados de baccatina III; balanol; batimastat; antagonistas de BCR/ABL; benzoclorinas; benzoilestaurosponina; derivados betalactámicos; beta-aletina; betaclamicina B; ácido betulínico; inhibidor de bFGF; bicaiutamida; bisantreno; bisaziridinilespermina; bisnafida; bistrateno A; bizelesina; brefiato; bropirimina; budotitano; butionina sulfoximina; calcipotriol; calostina C; derivados de camptotecina; canaripox IL-2; capecitabina; carboxamida-amino-triazol; carboxiamidotriazol; CaRest M3; CARN 700; inhibidores derivados de cartílago; carzelesina; inhibidores de la caseína cinasa (ICOS); castanospermina; cecropina B; cetrorelix; clorinas; cloroquinoxalina sulfonamida; cicaprost; cis-porfirina; cladribina; análogos de clomifeno; clotrimazol; colismicina A; colismicina B; combretastatina A4; análogos de combretastatina; conagenina; crambescidina 816; crisnatol; criptoficina 8; derivados de criptoficina A; curacina A; ciclopentantraquinonas; cicloplatam; cipemicina; ocfosfato de citarabina; factor citolítico; citostatina; daciximab; decitabina; deshidrodidemrina B; deslorelin; dexametasona; dexifosfamida; dexrazoxano; dexverapamilo; diazicuona; didemrina B; didox; diethylspermina; dihidro-5-azacitidina; 9-dioxamicina; difenil espiromustina; docosanol; dolasetrón; doxifluridina; droloxiteno; dronabinol; duocarmicina SA; ebseleno; ecomustina; edelfosina; edrecolomab; efloimitina; elemeno; emitefur; epirrubicina; epristerida; análogo de estramustina; agonistas de estrógeno; antagonistas de estrógeno; etanidazol; fosfato de etopósido; exemestano; fadrozol; fazarabina; fenretinida; filgrastim; finasterida; flavopiridol; flezelastina; fluasterona; fludarabina; clorhidrato de fluorodaunorrubicina; forfenimex; formestano; fostriecina; fotemustina; texapfirina de gadolinio; nitrato de galio; galocitabina; ganirelix; inhibidores de la gelatinasa; gemcitabina; inhibidores de glutatión; hepsulfamo; heregulina; hexametilen bisacetamida; hipericina; ácido ibandrónico; idarrubicina; idoxifeno; idramantona; ilmofosina; ilomastat; imidazoacridonas; imiquimod; péptidos inmunoestimulantes; inhibidor del receptor del factor de crecimiento-1 de tipo insulin; agonistas de interferón; interferones; interleucinas; iobenguano; yododoxorrubicina; ipomeanol, 4-iroplact; irsogladina; isobengazol; isohomohalicondrina B; itasetrón; jasplakinolida; kahalalida F; triacetato de lamelarina-N; lanreotida; leinamicina; lenograstim; sulfato de lentinano; leptolstatina; letrozol; factor de inhibición de la leucemia; interferón alfa leucocitario; leuprolida+estrógeno+progesterona; leuprelamina; levamisol; liarozol; análogo de poliamina lineal; péptido de disacárido lipófilo; compuestos de platino lipófilos; lisoclinamida 7; lobapalina; lombricina; lometrexol; lonidamina; losoxantrona; lovastatina; loxoribina; lurtotecán; texafirina de luteo; lisofilina; péptidos líticos; maitansina; manostatina A; marimastat; masoprolol; maspina; inhibidores de la matrilisina; inhibidores de la metaloproteína de matriz; menogarilo; merbarona; meterelina; metioninasa; metoclopramida; inhibidor de MIF; mifepristona; miltefosina; mirimostima; ARN bicatenario no coincidente; mitoguazona; mitolactol; análogos de mitomicina; mitonafida; factor de crecimiento de fibroblastos de mitotoxina-saporina; mitoxantrona; mofaroteno; molgramostima; anticuerpos monoclonales, gonadotrofina coriónica humana; monofosforil lípido A + pared celular de miobacteria sk; molidamol; inhibidor del gen de resistencia a múltiples fármacos; terapia basada en supresor tumoral múltiple 1; agente anticancerígeno de mostaza; micaperóxido B; extracto de pared celular micobacteriana; miriaporona; N-acetildinalina; N-benzamidas sustituidas; nafareolina; nagrestip; naloxona + pentazocina; napavina;

nafterpina; nartograstima; nedaplatino; nemorubicina; ácido neridrónico; endopeptidasa neutra; nilutamida; nisamicina; moduladores del óxido nítrico; nitróxido antioxidante; nitrulina; O6-bencilguanina; octreotida; oquicenona; oligonucleótidos; onapristona; ondansetrón; ondansetrón; oracina; inductor bucal de citocina; ormaplatino; osaterona; oxaliplatino; oxaunomicina; palauamina; palmitoilrhizoxina; ácido pamidrónico; panaxitriol; 5 panomifeno; parabactina; pazeliptina; pegaspargasa; peldesina; pentosano polisulfato de sodio; pentostatina; pentrozol; perflubrón; perfosfamida; alcohol de perililo; fenazinomicina; fenilacetato; inhibidores de la fosfatasa; picibanilo; clorhidrato de pilocarpina; pirarrubicina; piritrexima; placetina A; placetina B; inhibidor del activador del plasminógeno; complejo de platino; compuestos de platino; complejo de platino-triamina; porfímero de sodio; porfiromicina; prednisona; bis-propil acridona; prostaglandina J2; inhibidores de la proteasoma; modulador 10 inmunitario basado en la proteína A; inhibidor de la proteína cinasa C; inhibidores de la proteína cinasa C, microalgal; inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa; inhibidores de purina nucleósido fosforilasa; purpurinas; pirazoloacridina; conjugado de hemoglobina piridoxilada y polioxietileno; antagonistas raf; raltitrexed; ramosetrón; inhibidores de la proteína transferasa al ras famesilo; inhibidores de ras; inhibidores de ras-GAP; reteliptina 15 desmetilada; etidronato de renio Re 186; rizoxina; ribozimas; R.sub.1.1 retinamida; rogletimida; rohitucina; romurtida; roquinimex; rubiginona B1; ruboxilo; safingol; saintopina; SarCNU; sarcofitol A; sargamostima; miméticos de Sdi 1; semustina; derivados 1 de senescencia; oligonucleótidos de sentido; inhibidores de la transducción de señales; moduladores de la transducción de señales; proteína de unión a antígeno de cadena única; sizofurano; sobuzoxano; borocaptato de sodio; fenilacetato de sodio; solverol; proteína de unión a somatomedina; sonermina; ácido esparfósico; espicamicina D; espiromustina; esplenopentina; espongistatina 20 1; escualamina; inhibidor de células madre; inhibidores de la división de células madre; estipiamida; inhibidores de la estromelisina; sulfinosina; antagonista de péptido superactivo intestinal vasoactivo; suradista; suramina; swainsonina; glicosaminoglicanos sintéticos; talimustina; metyoduro de tamoxifeno; tauromustina; tazaroteno; tecogalano de sodio; tegafur; telurapirilílo; inhibidores de la telomerasa; temoporfin; temozolomida; tenipósido; 25 tetraclorodecaóxido; tetrazomina; taliblastina; tiocoralina; trombopoyetina; miméticos de trombopoyetina; timalfasina; agonista del receptor de timopoyetina; timotrinano; hormona estimulante del tiroides; etil etiopurpurina de estaño; tirapazamina; bicloruro de titanoceno; topsentina; toremifeno; factor de célula madre totipotente; inhibidores de la traducción; tretinoína; triacetiluridina; tricirribina; trimetrexato; triptorelina; tropisetrón; turosterida; 30 inhibidores de la tirosina cinasa; tifostinas; inhibidores de UBC; ubenimex; factor inhibidor del crecimiento derivado del seno urogenital; antagonistas del receptor de la urocinasa; vapreotida; variolina B; sistema de vector, terapia de genes de eritrocitos; velaresol; veramina; verdinas; verteporfina; vinorelbina; vinxaltina; vitaxina; vorozol; zanoterona; zeniplatino; zilascorb; y estimulámero de zinostatina.

Otros agentes contra el cáncer que se pueden emplear junto con un compuesto de la presente invención incluyen agentes alquilantes, antimetabolitos, productos naturales u hormonas, p. ej., mostazas de nitrógeno (p. ej., 35 mecloroetamina, ciclofosfamida, clorambucilo, etc.), sulfonatos de alquilo (p. ej., busulfano), nitrosoureas (p. ej., carmustina, lomustina, etc.), o triazenos (decarbazina, etc.). Los ejemplos de antimetabolitos incluyen, aunque no de forma limitativa, análogos de ácido fólico (p. ej., metotrexato) o análogos de pirimidina (p. ej., citarabina), análogos de purina (p. ej., mercaptopericina, tioguanina, pentostatina).

40 Los ejemplos de productos naturales útiles junto con un compuesto de la presente invención incluyen, aunque no de forma limitativa, alcaloides vinca (p. ej., vinblastina, vincristina), epipodofilotoxinas (p. ej., etopósido), antibióticos (p. ej., daunorubicina, doxorubicina, bleomicina), enzimas (p. ej., L-asparaginasa) o modificadores de la respuesta biológica (p. ej., interferón alfa).

45 Los ejemplos de agentes alquilantes que pueden emplearse junto con un compuesto de la presente invención incluyen, aunque no de forma limitativa, mostazas de nitrógeno (p. ej., mecloroetamina, ciclofosfamida, clorambucilo, melfalán, etc.), etilenimina y metilmelaminas (p. ej., hexametilmelamina, tiotepa), sulfonatos de alquilo (p. ej., busulfano), nitrosoureas (p. ej., carmustina, lomustine, semustina, estreptozocina, etc.), o triacenos (decarbazina, etc.). Los ejemplos de antimetabolitos incluyen, aunque no de forma limitativa, análogos de ácido 50 fólico (p. ej., metotrexato) o análogos de pirimidina (p. ej., fluorouracilo, floxuridina, ciliarabina), análogos de purina (por ejemplo, mercaptopericina, tioguanina, pentostatina).

Los ejemplos de hormonas y antagonistas útiles junto con un compuesto de la presente invención incluyen, aunque no de forma limitativa, adrenocorticosteroides (p. ej., prednisona), progestinas (p. ej., caproato de hidroxiprogesterona, acetato de 55 megestrol, acetato de medroxiprogesterona), estrógenos (p. ej., dietilstilbestrol, estradiol etinílico), antiestrógeno (p. ej., tamoxifeno), andrógenos (p. ej., propionato de testosterona, fluoximesterona), antiandrógeno (p. ej., flutamida), análogo de hormona liberadora de gonadotropina (p. ej., leuprolida). Otros agentes que se pueden usar en los métodos y 60 composiciones descritos en la presente memoria para el tratamiento o la prevención del cáncer incluyen complejos de coordinación de platino (p. ej., cisplatino, carboblatina), antracendiona (p. ej., mitoxantrona), urea sustituida (p. ej., hidroxilurea), derivado de metilhidrazina (p. ej., procarbazina), supresor adrenocortical (p. ej., mitotano, aminoglutetimida).

Los ejemplos de agentes contra el cáncer que actúan deteniendo el ciclo celular en las fases G2-M debido a los 65 microtúbulos estabilizados y que pueden usarse junto con un compuesto inhibidor de BTK de la invención incluyen, sin limitarse a ello, los siguientes fármacos comercializados y fármacos comercializados en el desarrollo: Erbulozol (también conocido como R-55104), Dolastatina 10 (también conocida como DLS-10 y NSC-376128), Isetionato de mivobulina (también conocido como CI-980), Vincristina, NSC-639829, Discodermolida (también conocida como NVP-XX-A-296),

ABT-751 (Abbott, también conocido como E-7010), Altortinas (tales como Altortina A y Altortina C), Espongistatinas (tales como Espongistatina 1, Espongistatina 2, Espongistatina 3, Espongistatina 4, Espongistatina 5, Espongistatina 6, Espongistatina 7, Espongistatina 8 y Espongistatina 9), Clorhidrato de cemadotina (también conocido como LU-103793 y NSC-D-669356), Epotilonas (tales como Epotilona A, Epotilona B, Epotilona C (también conocida como desoxiepotilona A o dEpoA), Epotilona D (también denominada KOS-862, dEpoB y desoxiepotilona B), Epotilona E, Epotilona F, Epotilona B N-óxido, Epotilona A N-óxido, 16-aza-epotilona B, 21-aminoepotilona B (también conocida como BMS-310705), 21-hidroxiepotilona D (también conocida como desoxiepotilona F y dEpoF), 26-fluoroepotilona), Auristatina PE (también conocida como NSC-654663), Soblidotina (también conocida como TZT-1027), LS-4559-P (Pharmacia, también conocida como LS-4577), LS-4578 (Pharmacia, también conocida como LS-477-P), LS-4477 (Pharmacia), LS-4559 (Pharmacia), RPR-112378 (Aventis), Sulfato de vincristina, DZ-3358 (Daiichi), FR-182877 (Fujisawa, también conocida como WS-9885B), GS-164 (Takeda), GS-198 (Takeda), KAR-2 (Hungarian Academy of Sciences), BSF-223651 (BASF, también conocida como ILX-651 y LU-223651), SAH-49960 (Lilly/Novartis), SDZ-268970 (Lilly/Novartis), AM-97 (Armad/Kyowa Hakko), AM-132 (Armad), AM-138 (Armad/Kyowa Hakko), IDN-5005 (Indena), Criptocicina 52 (también conocida como LY-355703), AC-7739 (Ajinomoto, también conocida como AVE-8063A y CS-39.HCl), AC-7700 (Ajinomoto, también conocida como AVE-8062, AVE-8062A, CS-39-L-Ser.HCl y RPR-258062A), Vitilevuamida, Tubulisina A, Canadensol, Centaureidina (también conocida como NSC-106969), T-138067 (Tularik, también conocido como T-67, TL-138067 y T1-138067), COBRA-1 (Parker Hughes Institute, también conocida como DDE-261 y WHI-261), H10 (Kansas State University), H16 (Kansas State University), Oncocidina A1 (también conocida como BTO-956 y DIME), DDE-313 (Parker Hughes Institute), Fijianolida B, Laulimalida, SPA-2 (Parker Hughes Institute), SPA-1 (Parker Hughes Institute, también conocido como SPIKET-P), 3-IAABU (Cytoskeleton/Mt. Sinai School of Medicine, también conocida como MF-569), Narcosina (también conocida como NSC-5366), Nascapina, D-24851 (Asta Medica), A-105972 (Abbott), Hemasterlina, 3-BAABU (Cytoskeleton/Mt. Sinai School of Medicine, también conocida como MF-191), TMPN (Arizona State University), Acetilacetonato de vanadoceno, T-138026 (Tularik), Monsatrol, Inanocina (también conocida como NSC-698666), 3-1AABE (Cytoskeleton/Mt. Sinai School of Medicine), A-204197 (Abbott), T-607 (Tularik, también conocido como T-900607), RPR-115781 (Aventis), Eleuterobinas (tales como Desmetileleuterobina, Desaetileleuterobina, Isoeleuterobia A y Z-Eleuterobina), Caribaeosida, Caribaeolina, Halicondrina B, D-64131 (Asta Medica), D-68144 (Asta Medica), Diazonamida A, A-293620 (Abbott), NPI-2350 (Nereus), Taccalonolida A, TUB-245 (Aventis), A-259754 (Abbott), Diozostatina, (-)-Fenilahistina (también conocida como NSCL-96F037), D-68838 (Asta Medica), D-68836 (Asta Medica), Mioseverina B, D-43411 (Zentaris, también conocida como D-81862), A-289099 (Abbott), A-318315 (Abbott), HTI-286 (también conocida como SPA-110, sal de trifluoroacetato) (Wyeth), D-82317 (Zentaris), D-82318 (Zentaris), SC-12983 (NCI), Fosfato de sodio de resverastatina, BPR-OY-007 (National Health Research Institutes) y SSR-250411 (Sanofi).

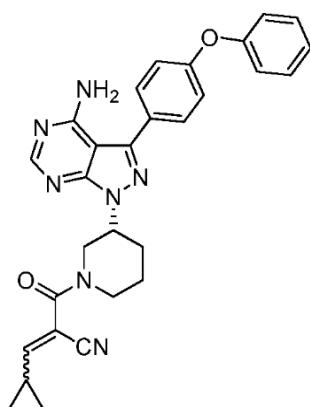
Cuando el sujeto padece o tiene riesgo de padecer un trastorno tromboembolítico (p. ej., ictus), el sujeto puede tratarse con un compuesto de la presente invención en cualquier combinación con uno o más agentes antitromboembolíticos. Los ejemplos de agentes antitromboembolíticos incluyen, aunque no de forma limitativa, cualquiera de los siguientes: agentes trombolíticos (p. ej., alteplasa, anistreplasa, estreptocinasa, urocinasa o activador tisular del plasminógeno), heparina, tinzaparina, warfarina, dabigatrán (p. ej., etexilate de dabigatrán), inhibidores del factor Xa (p. ej., fondaparinux, Idraparinux, rivaroxabán, DX-9065a, otamixabán, LY517717 o YM150), ticlopidina, clopidogrel, CS-747 (prasugrel, LY640315), ximelogatrán o BIBR 1048.

Ejemplos

Las siguientes preparaciones de compuestos de fórmula (IA) se proporcionan para permitir que los experto en la técnica entiendan más claramente y lleven a la práctica la presente invención. No deben considerarse como limitativos del alcance de la invención, sino meramente ilustrativos y representativos de la misma. Los compuestos que caen fuera del alcance de la presente invención se denominan “ejemplos comparativos”. La  línea en el carbono de alqueno, en los compuestos siguientes denota que los compuestos se aíslan como una mezcla no definida de isómeros (E) y (Z).

Ejemplo 1

Síntesis de (R)-2-(3-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-3-ciclopropil acrilonitrilo

*Etapa 1*

- 5 Una solución de 5-amino-1H-pirazol-4-carbonitrilo (10 g, 92,51 mmol, 1,00 equiv) en formamida (80 ml) se agitó bajo nitrógeno a 165 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el sólido se recolectó por filtración. La torta de filtrado se lavó primero con 20 ml de agua y después 20 ml de metanol y se deshidrató produciendo 9,5 g (76 %) de 1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina en forma de un sólido blanco.

10 *Etapa 2*

- Una mezcla de 1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina (150 g, 1,11 mol, 1,00 equiv.) y N-yodo-succinimida (375 g, 1,67 mol, 1,58 equiv) en N,N-dimetilformamida (2,5 l) se agitó a 80 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y, a continuación, se diluyó con 10 l de agua. El sólido se recogió por filtración, se lavó con 2x1 l de sulfito de sodio acuoso saturado y se deshidrató al vacío para dar 150 g (52 %) de 3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina en forma de un sólido amarillo.

Etapa 3

- 20 A una mezcla agitada de 3-yodo-1H-pirazol[3,4-d]-4 amina (5,9 g, 22,6 mmol, 1,00 equiv), 3-hidroxipiperidin-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (10 g, 50 mmol, 2,2 equiv) y trifenilfosfina (11,8 g, 45 mmol, 2,0 equiv.) en tetrahidrofurano (300 ml) a 10 °C se añadió una solución de azodicarboxilato de diisopropilo en tetrahidrofurano (30 ml) gota a gota durante 30 min. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 h y, a continuación, se concentró al vacío. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice con elución de diclorometano/metanol (100/1) para dar 3 g (33 %) de 3-(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo en forma de un sólido amarillo.

Etapa 4

- 30 Se agitó una mezcla de 3-[4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (1 g, 2,25 mmol, 1,00 equiv.), ácido (4-fenoxifenil)borónico (530 mg, 2,48 mmol, 1,10 equiv.), carbonato de sodio (480 mg, 4,53 mmol, 2,01 equiv.) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (78 mg, 0,07 mmol, 0,03 equiv.) en 1,4-dioxano (60 ml) y agua (15 ml) en nitrógeno a 90 °C durante 24 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y, a continuación, se concentró al vacío. El residuo se disolvió en 500 ml de diclorometano. La solución resultante se lavó con 200 ml de agua, se deshidrató sobre sulfato de sodio anhídrico y se concentró al vacío. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice con elución de diclorometano/metanol (100/1) para dar 700 mg (64 %) de 3-[4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo en forma de un sólido amarillo.

Etapa 5

- 40 Se agitó una mezcla de 3-[4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (700 mg, 1,44 mmol, 1,00 equiv.) en diclorometano (100 ml) y ácido trifluoroacético (20 ml) a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío para producir 580 mg de (R)-3-(4-fenoxifenil)-1-(piperidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina bruta en forma de un aceite amarillo.

45 *Etapa 6*

- Se agitó una mezcla de (R)-3-(4-fenoxifenil)-1-(piperidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (580 mg, 1,50 mmol, 1,00 equiv.), carbonildiimidazol (365 mg, 2,25 mmol, 1,50 equiv.) y ácido 2-cianoacético (190 mg, 2,24 mmol, 1,49 equiv.) en diclorometano (100 ml) a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla de reacción se diluyó con 100 ml de diclorometano y se lavó con 3x100 ml de solución de cloruro de amonio acuoso saturado. La capa orgánica se deshidrató sobre sulfato de sodio anhídrico y se concentró al vacío. El residuo se purificó en una

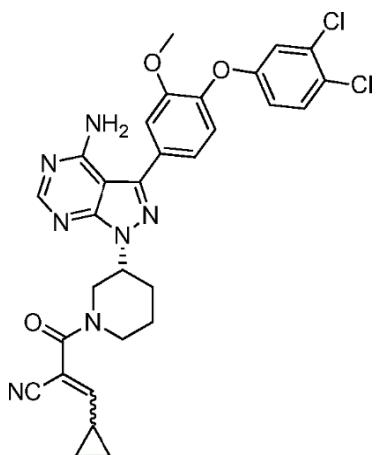
columna de gel de sílice con elución de diclorometano/metanol (100/1) para dar 380 mg (56 %) de (R)-3-[3-[4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-il]-3-oxopropanonitrilo en forma de un sólido blanco.

Etapa 7

- 5 Se agitó una mezcla de (R)-3-[3-[4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-il]-3-oxopropanonitrilo (120 mg, 0,26 mmol, 1,00 equiv), piperidina (27 mg, 0,28 mmol, 1,07 equiv) y ciclopropanocarbaldehído (28 mg, 0,40 mmol, 1,51 equiv) en metanol (8 ml) en tubo sellado a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla resultante se concentró al vacío y el residuo se purificó en una columna de gel de sílice con elución de diclorometano/metanol (100/1) dando 85,4 mg (64 %) del compuesto del título en forma de un sólido blanco. MS (ESI, pos. ion) m/z: 506 (M+1).

Ejemplo 2

- 15 Síntesis de 2-((R)-3-(4-amino-3-(4-(3,4-diclorofenoxi)-3-metoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo



Etapa 1

- 20 Se agitó una mezcla de 3,4-diclorofenol (38 g, 233,13 mmol, 1,00 equiv.), 1-fluoro-2-metoxi-4-nitrobenceno (40 g, 233,75 mmol, 1,00 equiv.) y carbonato de potasio (64 g, 463,77 mmol, 1,99 equiv.) en N,N-dimetilformamida (250 ml) durante una noche a 60 °C. La solución resultante se diluyó con 1000 ml de agua, se extrajo con 3 x 200 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron. La mezcla resultante se lavó con 3 x 500 ml de salmuera. La mezcla se deshidrató sobre sulfato de sodio anhídrico y se concentró al vacío produciendo 60 g (82 %) de 1,2 dicloro-4-(2-metoxi-4-nitrofenoxi)benceno en forma de un sólido marrón.

Etapa 2

- 30 Una mezcla de 1,2-dicloro-4-(2-metoxi-4-nitrofenoxi)benceno (60 g, 190,40 mmol, 1,00 equiv), Fe (53 g, 946, 43 mmol, 4,97 equiv) y cloruro de amonio (10 g, 188,68 mmol, 0,99 equiv) en tetrahidrofurano/agua (1/2) (600 ml) se agitó durante la noche a 60 °C en una atmósfera inerte de nitrógeno. La mezcla se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró al vacío. La solución resultante se extrajo con 3 x 500 ml de diclorometano y las capas orgánicas se combinaron. La mezcla resultante se lavó con 3 x 500 ml de salmuera. La mezcla se deshidrató sobre sulfato de magnesio anhídrico y se concentró al vacío dando 40 g (74 %) de 4-(3,4-diclorofenoxi)-3 metoxianilina en forma de un sólido gris claro.

Etapa 3

- 40 Se añadió una solución de nitrito de sodio (14,4 g, 208,70 mmol, 1,98 equiv) en agua (500 ml) gota a gota a una solución de 4-(3,4-diclorofenoxi)-3-metoxianilina (30 g, 105,58 mmol, 1,00 equiv) en ácido sulfúrico (1000 ml) con agitación a 0 °C y la mezcla se agitó durante 30 min a 0 °C. La mezcla anterior se añadió gota a gota a una solución de yoduro de potasio (1000 ml, 5 %) en agua con agitación a 50 °C. La reacción se completó inmediatamente. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se extrajo con 3 x 500 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron. La mezcla resultante se lavó con 3 x 500 ml de bicarbonato de sodio acuoso saturado y 3 x 500 ml de salmuera. La mezcla se deshidrató sobre sulfato de sodio anhídrico y se concentró al vacío para dar 24 g (bruto) de 1,2-dicloro-4-(4-yodo-2-metoxifenoxi)benceno en forma de un aceite rojo,

Etapa 4

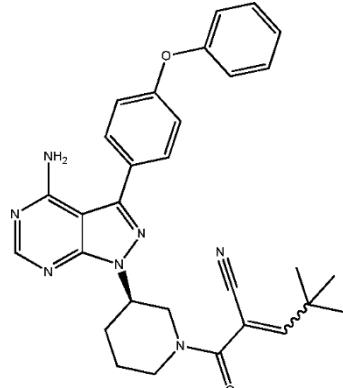
- 50 Se agitó durante una noche una mezcla de 1,2-dicloro-4-(4-yodo-2-metoxifenoxi)benceno (93 g, 235,43 mmol, 1,00 equiv.) en 1,4-dioxano (500 ml), acetato de potasio (46 g, 469,39 mmol, 1,99 equiv.), 4,4,5,5-tetrametil-2-

(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-ol)-1,3,2-dioxaborolano (89 g, 350,39 mmol, 1,49 equiv.) y Pd(dppf)Cl₂ (4,65 g) a 90 °C en una atmósfera inerte de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en 500 ml de acetato de etilo y se lavó con ml de agua y salmuera. La mezcla se deshidrató sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1/100) para producir 10 g (11 %) de 2-[4-(3,4-diclorofenoxi)-3-metoxifenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano en forma de un aceite amarillo claro.

A continuación, se cubrió 2-[4-(3,4-diclorofenoxi)-3-metoxifenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano con el compuesto del título siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 1, etapas 4-7 anteriores.

Ejemplo 3

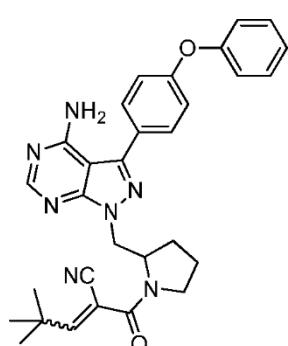
Síntesis de R)-2-(3-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-4,4-dimetilpent-2-enonitrilo



Se agitó una mezcla de (R)-3-[3-[4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-il]-3-oxopropanonitrilo (150 mg, 0,33 mmol, 1,00 equiv), metanol (15 ml), diclorometano (5 ml), piperidina (56 mg, 0,66 mmol, 2 equiv) y pivalaldehído (142 mg, 1,66 mmol, 5 equiv) durante 48 h a 30 °C en un tubo sellado de 25 ml. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol (100/1) para dar 45 mg (26 %) de (R)-2-(3-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-4,4-dimetilpent-2-enonitrilo en forma de un sólido blanco. MS (ESI, pos. ion) m/z: 522 (M+1).

Ejemplo 4

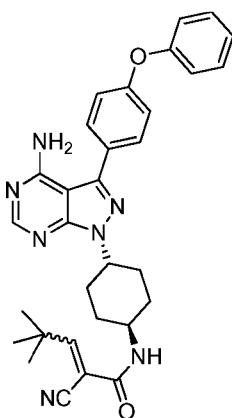
Síntesis de 2-(2-((4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-4,4-dimetilpent-2-enonitrilo



Sintetizado como los Ejemplos 1 y 3 anteriores, pero con el uso de 2-(hidroximetil)-pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo en lugar de (S)-terc-butil-3-hidroxipiperidin-1-carboxilato. MS (ESI, pos. ion) m/z: 522 (M+1).

Ejemplo 5 (ejemplo comparativo)

Síntesis de (N-((1r,4r)-4-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)-2-ciano-3-ciclopropilacrilamida



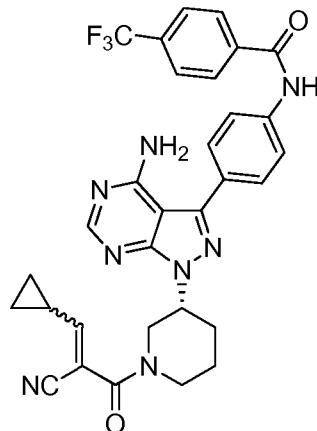
Sintetizada como se describe en los Ejemplos 1 y 3 anteriores, pero con el uso de terc-butil(1r,4r)-4-hidroxiciclohexilcarbamato en lugar de (S)-terc-butil-3-hidroxipiperidin-1-carboxilato. MS (ESI, pos. ion) m/z: 536 (M+1).

5

Ejemplo 6 (Ejemplo comparativo)

Síntesis de R)-N-(4-(4-amino-1-(1-(2-ciano-3-ciclopropilacriiloil)piperidin-3-il)-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-3-il)fenil)-4-(trifluorometil)benzamida

10



Etapa 1

15 Se agitó una mezcla de 3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (5,9 g, 22,6 mmol, 1,00 equiv.), (S)-terc-butil-3-hidroxipiperidin-1-carboxilato (10 g, 50 mmol, 2,2 equiv.), trifenilfosfina (11,8 g, 45 mmol, 2 equiv.) en tetrahidrofurano (300 ml) a 10 °C. Se añadió gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo en tetrahidrofurano (30 ml) a la mezcla lentamente en 30 min. La mezcla resultante se agitó durante 12 h a temperatura ambiente y, a continuación, se concentró al vacío. El residuo se cargó sobre una columna de gel de sílice y se eluyó con diclorometano/metanol (100/1) para dar 3 g (33 %) de 20 3-(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo en forma de un sólido amarillo.

Etapa 2

25 En un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 250 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó 3-[4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (2 g, 4,50 mmol, 1,00 equiv.), cloruro de 4-borono-benzenamino (0,934 g), Pd(PPh₃)₄ (0,312 g), dimetil éter de etilenglicol (100 ml), carbonato de sodio (1,194 g) y agua (20 ml). La solución resultante se agitó durante 12 h a 80 °C en un baño de aceite. La mezcla resultante se concentró al vacío y se cargó el residuo sobre una columna de gel de sílice y se eluyó con diclorometano/metanol (50/1) para dar 1,5 g (81 %) de 30 3-(4-amino-3-(4-aminofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo en forma de un sólido marrón.

Etapa 3

35 En un matraz de fondo redondo de 250 ml, se colocó 3-[4-amino-3-(4-aminofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (1,0 g, 2,44 mmol, 1,00 equiv.), HATU (0,746 g), ácido 4-(trifluorometil)benzoico (374 mg, 1,97 mmol, 0,81 equiv.), trietilamina (500 mg, 4,94 mmol, 2,02 equiv.) y N,N-dimetilformamida (50 ml). La solución resultante se agitó durante 5 h a 25 °C. La mezcla resultante se templó con agua. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo y se lavó con cloruro de sodio (sat). Las capas orgánicas se deshidrataron sobre sulfato de magnesio

anhidro y se concentraron al vacío y el residuo se cargó en una columna de gel de sílice y se eluyó con diclorometano/metanol (50: 1 para dar 1,15 g (81 %) de 3-[4-amino-3-(4-[(trifluorometil)benceno]amido)fenil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo en forma de un sólido marrón.

5 *Etapa 4*

En un matraz de fondo redondo de 250 ml, se colocó 3-[4-amino-3-(4-[(trifluorometil)benceno]amido)fenil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (1,1 g, 1,89 mmol, 1,00 equiv.) y diclorometano (100 ml). A esto le siguió la adición de CF₃COOH (20 ml) gota a gota con agitación a 25 °C durante 10 min. La solución resultante se agitó durante 3 h a 25 °C. La mezcla resultante se concentró al vacío para dar 0,829 g (91 %) de (R)-N-[4-4-amino-1-(piperidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]fenil]-4-(trifluorometil)benzamida en forma de un aceite marrón.

Etapa 5

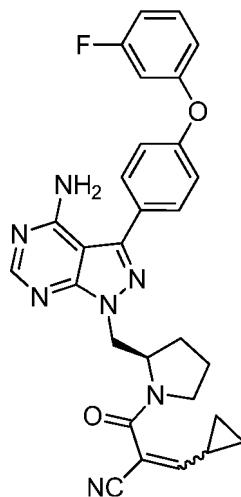
15 En un matraz de fondo redondo de 250 ml se colocó (R)-N-[4-4-amino-1-(piperidin-4 il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-3-il]fenil]-4-(trifluorometil)benzamida (828 mg, 1,72 mmol, 1,00 equiv), ácido 2-cianoacético (220 mg, 2,59 mmol, 1,50 equiv), CDI (420 mg, 2,59 mmol, 1,51 equiv), en diclorometano (80 ml). La solución resultante se agitó durante 12 h a 25 °C. La mezcla resultante se lavó con NH₄Cl y se concentró al vacío. El residuo se cargó sobre una columna de gel de sílice y se eluyó con diclorometano/metanol (50:1) para dar 300 mg (32 %) de (R)-N-[4-4-amino-1-[1-(2-cianoacetil)piperidin-4-il]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]fenil]-4-(trifluorometil)benzamida en forma de un sólido amarillo.

Etapa 6

25 En un matraz de fondo redondo de 10 ml, se colocó (R)-N-[4-4-amino-1-[1-(2-cianoacetil)piperidin-3-il]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]fenil]-4-(trifluorometil)-benzamida (65 mg, 0,12 mmol, 1,00 equiv.), ciclopropanocarbaldehído (16,6 mg, 0,24 mmol, 2,00 equiv.), piperidina (10 mg, 0,12 mmol, 0,99 equiv.), metanol (5 ml). La solución resultante se agitó durante 12 h a 25 °C. La mezcla resultante se concentró al vacío y el residuo se cargó en una columna de gel de sílice y se eluyó con diclorometano/metanol (50:1) para dar 43 mg (60 %) de (R)-N-[4-4-amino-1-[1-[2-ciano-2-(ciclopropil-metilideno)acetil]piperidin-3-il]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]fenil]-4-(trifluorometil)benzamida en forma de un sólido blanco. MS (ESI, pos. ion) m/z: 601

Ejemplo 7

35 Síntesis de de (R)-2-(2-((4-amino-3-(4-(3-fluorofenoxi)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo



Etapa 1

40 En un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 100 ml purgado y mantenido en una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó (2R)-2-((4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (300 mg, 0,68 mmol, 1,00 equiv.), preparado como se describe en el Ejemplo 1, salvo que en la reacción de Mitsunobu se utilizó 2-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo en lugar de 3-hidroxipiperidin-1-carboxilato, 2-[4-(3-fluorofenoxi)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano de (R)-terc-butilo (254 mg, 0,81 mmol, 1,20 equiv.), tetraquis(trifenilfosfano)paladio (47 mg, 0,04 mmol, 0,06 equiv.), dimetil éter de etilenglicol (50 ml), carbonato de sodio (180 mg, 1,70 mmol, 2,50 equiv.) y agua (10 ml). La solución resultante se agitó durante 12 h a 80 °C en un baño de aceite. La mezcla resultante se concentró al vacío y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, secaron y concentraron al vacío. El residuo se cargó en una columna de gel de sílice y se eluyó con

diclorometano/metanol (50/1) para dar 0,27 g (79 %) de (2R)-2-[(4-amino-3-[4-(3-fluorofenoxy)fenil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]metil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo en forma de un sólido marrón.

Etapa 2

5 En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se colocó una solución de (2R)-2-[(4-amino-3-[4-(3-fluorofenoxy)fenil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]metil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (270 mg, 0,54 mmol, 1,00 equiv.) en diclorometano (50 ml). A esto le siguió la adición de ácido trifluoroacético (10 ml) gota a gota con agitación durante 10 min. La solución resultante se agitó durante 3 h a 25 °C. La mezcla resultante se concentró al vacío para dar 0,216 g (bruto) de 3-[4-(3-fluorofenoxy)fenil]-1-[(2R)-pirrolidin-2-il]metil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina en forma de un aceite marrón.

10

Etapa 3

15 En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se colocó 3-[4-(3-fluorofenoxy)fenil]-1-[(2R)-pirrolidin-2-il]metil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (216 mg, 0,53 mmol, 1,00 equiv.), ácido 2-cianoacético (36,8 mg, 0,43 mmol, 0,80 equiv.), HATU (166 mg, 0,44 mmol, 0,80 equiv.), trietilamina (109 mg, 1,08 mmol, 2,00 equiv.), N,N-dimetilformamida (50 ml). La solución resultante se agitó durante 3 h a 25 °C. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron y concentraron al vacío. El residuo se cargó en una columna de gel de sílice y se eluyó con diclorometano metanol (50/1) para dar 150 mg (60 %) de 3-[4-(3-fluorofenoxy)fenil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]pirrolidin-1-il-3-oxopropanonitrilo en forma de un sólido amarillo.

20

Etapa 4

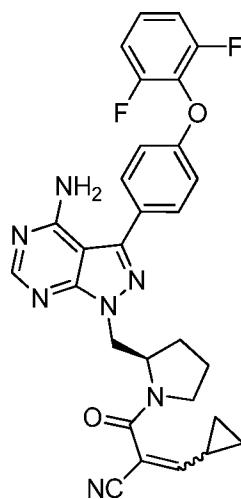
25 En un matraz de fondo redondo de 10 ml, se colocó 3-[(2R)-2-[(4-amino-3-[4-(3-fluorofenoxy)fenil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]metil)pirrolidin-1-il]-3-oxopropanonitrilo (150 mg, 0,32 mmol, 1,00 equiv.), piperidina (27 mg, 0,32 mmol, 1,00 equiv.), ciclopropanocarbaldehído (44,5 mg, 0,63 mmol, 2,00 equiv.), metanol (5 ml). La solución resultante se agitó durante 12 h a 25 °C y, a continuación, se concentró al vacío. El residuo se cargó en una columna de gel de sílice y se eluyó con diclorometano/metanol (50/1) dando 48,5 mg (29 %) del compuesto del título en forma de un sólido blanquecino. LC-MS: (ES, *m/z*): MS (ESI, pos. ion) *m/z*: 524 (M+1).

30

Ejemplo 8

35

Síntesis de (R)-2-((4-amino-3-(4-(2,6-difluorofenoxy)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo



Etapa 1

40 En un matraz de fondo redondo de 2 cuellos y de 1 l, purgado y mantenido en una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó 3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (10 g, 38,31 mmol, 1,00 equiv.), (2R)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (15,4 g, 76,52 mmol, 2,00 equiv.), PPh₃ (20,1 g, 76,63 mmol, 2,00 equiv.) y N,N-dimetilformamida (400 ml). Se añadió DIAD (15,5 g, 76,65 mmol, 2,2 equiv) gota a gota durante 30 min. La solución resultante se agitó durante 12 h a 25 °C y a continuación se diluyó con 1 l de agua. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron y lavaron con salmuera. La mezcla se deshidrató sobre sulfato de sodio anhídrico y se concentró al vacío y el residuo se colocó en una columna de gel de sílice y se eluyó con cloroformo/metanol (100/1) para dar 1,2 g (6 %) de (2R)-2-[(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo en forma de un sólido blanquecino.

45

Etapa 2

En un matraz de fondo redondo de 500 ml de 4 cuellos, se colocó una solución de hidruro de sodio (4,05 g, 168,75 mmol, 1,70 equiv) en N,N-dimetilformamida (200 ml). Una solución de 1-fluoro-4-nitrobenceno (14 g, 99,22 mmol, 1,00 equiv.) en N,N-dimetilformamida (50 ml) se añadió gota a gota con agitación a 0 °C durante 20 min. La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Se añadió Cu₂Cl₂ (9,83 g, 100,31 mmol, 1,01 equiv) y una solución de 2,6-difluorofenol (15,5 g, 119,15 mmol, 1,20 equiv) en N,N-dimetilformamida (50 ml) se añadió gota a gota con agitación a 25 °C durante 10 min. La solución resultante se agitó durante 12 h a 100 °C en un baño de aceite, se diluyó con 500 ml de agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se deshidrataron sobre sulfato de sodio anhídrico y se concentraron al vacío. El residuo se colocó en una columna de gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo/éter de petróleo (1/8) para dar 20 g (80 %) de 1,3-difluoro-2-(4-nitrofenoxi)benceno en forma de un aceite marrón.

Etapa 3

En un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 500 ml con purga y mantenido bajo una atmósfera inerte de nitrógeno se colocó una solución de 1,3-(4-nitrofenoxi)benceno (20 g, 79,62 mmol, 1,00 equiv) en metanol (200 ml), níquel Raney (2 g). Se añadió una solución de hidrato de hidrazina (12,67 g) en metanol (50 ml) gota a gota con agitación en 15 min. La solución resultante se agitó durante 12 h a 25 °C, a continuación se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, y se deshidrató sobre sulfato de sodio anhídrico y se concentró al vacío dando 16 g (91 %) de 4-(2,6-difluorofenoxi)anilina como aceite negro.

Etapa 4

En un matraz de fondo redondo de 4 cuellos de 250 ml, se colocó 4-(2,6-difluorofenoxi)-anilina (8,84 g, 39,96 mmol, 1,00 equiv.), cloruro de hidrógeno (37 %) (10,14 g, 277,81 mmol, 6,95 equiv.) y agua (20 ml). Se añadió NaNO₂ (3,04 g, 44,06 mmol, 1,10 equiv) en agua (10 ml) gota a gota con agitación a 0 °C durante 5 min, y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min a 0 °C. La mezcla de reacción se añadió a una solución de NaI (18 g, 120,00 mmol, 3,00 equiv) en agua (20 ml) a 25 °C en lotes durante 5 min. La solución resultante se agitó durante 2 h a 25 °C y a continuación se extrajo con acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se deshidrataron sobre sulfato de sodio anhídrico y se concentraron al vacío para dar 10,2 g (77 %) de 1,3-difluoro-2-(4-yodofenoxi)benceno en forma de un aceite marrón.

Etapa 5

En un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 100 ml purgado y mantenido en una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una solución de 1,3-difluoro-2-(4-yodofenoxi)benceno (2 g, 6,02 mmol, 1,00 equiv.) en N,N-dimetilformamida (50 ml), 4,4,5,5-tetrametil-2-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (1,68 g, 6,62 mmol, 1,10 equiv.), acetato de potasio (1,76 g, 17,93 mmol, 3,0 equiv.) y Pd(OAc)₂ (68 mg, 0,30 mmol, 0,05 equiv.). La solución resultante se agitó durante 12 h a 85 °C en un baño de aceite. Despues, la mezcla de reacción se templó con agua. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron y lavaron con agua y salmuera. Los compuestos orgánicos se deshidrataron con sulfato de sodio anhídrico y se concentró al vacío. El residuo se cargó en una columna de gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo/éter de petróleo (1/8) dando 1,5 g (75 %) de 2-[4-(2,6-difluorofenoxi)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano en forma de un sólido amarillo claro.

Etapa 6

En un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 100 ml purgado y mantenido en una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una solución de (2R)-2-([4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]metil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (300 mg, 0,68 mmol, 1,00 equiv.) en 1,4-dioxano/agua (60/15 ml), 2-[4-(2,6-difluorofenoxi)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (290 mg, 0,87 mmol, 1,3 equiv.), carbonato de sodio (180 mg, 1,68 mmol, 2,5 equiv.) y tetraquis(trifenilfosfano)paladio (40 mg, 0,03 mmol, 0,05 equiv.). La solución resultante se agitó durante 12 h a 90 °C en un baño de aceite y a continuación se concentró al vacío. La solución resultante se diluyó con 50 ml de diclorometano, se lavó con agua y salmuera. Los compuestos orgánicos se deshidrataron con sulfato de sodio anhídrico y se concentró al vacío. El residuo se cargó en una columna de gel de sílice y se eluyó con diclorometano/metanol (20/1) para dar 280 mg (79 %) de (2R)-2-([4-amino-3-[4-(2,6-difluorofenoxi)fenil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]metil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo en forma de un sólido blanco.

Etapa 7

En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se colocó una solución de (2R)-2-([4-amino-3-[4-(2,6-difluorofenoxi)fenil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]metil)-pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (280 mg, 0,54 mmol, 1,00 equiv.) en diclorometano (10 ml). Se añadió ácido trifluoroacético (2 mg, 0,02 mmol, 0,03 equiv) gota a gota con agitación a 25 °C. La solución resultante se agitó durante 3 h a 25 °C y a continuación se concentró al vacío. La solución resultante se diluyó con 50 ml de diclorometano, se lavó con acetato de etilo y H₂O, salmuera y se concentró al vacío para dar 200 mg (88 %) de 3-[4-(2,6-difluorofenoxi)fenil]-1-[(2R)-pirrolidin-2-il]metil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina en forma de un sólido blanco.

Etapa 8

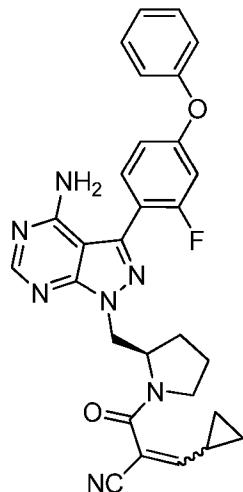
5 En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se colocó una solución de 3-[4-(2,6-difluorofenoxy)fenil]-1-[(2R)-pirrolidin-2-ilmetil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (200 mg, 0,47 mmol, 1,00 equiv.) en diclorometano (10 ml), ácido 2-cianoacético (121 mg, 1,42 mmol, 3,00 equiv.) y 1,1-carbonildiimidazol (230 mg, 1,42 mmol, 3,00 equiv.). La solución resultante se agitó durante 12 h a 25 °C y, a continuación, se lavó con agua y salmuera. La mezcla se deshidrató sobre sulfato de sodio anhídrico y se concentró al vacío. El residuo se cargó en una columna de gel de sílice y se eluyó con diclorometano/metanol (50/1) para dar 112 mg (48 %) de 3-[(2R)-2-((4-amino-3-[4-(2,6-difluorofenoxy)fenil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il]-3-oxopropanonitrilo en forma de un sólido blanco.

Etapa 9

15 En un tubo sellado de 10 ml, se colocó una solución de 3-[(2R)-2-((4-amino-3-[4-(2,6-difluorofenoxy)fenil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il]-3-oxopropanonitrilo (100 mg, 0,20 mmol, 1,00 equiv.) en metanol (3 ml), ciclopropano-carbaldehído (1 ml) y piperidina (1 ml). La solución resultante se agitó durante 12 h a 25 °C y, a continuación, se concentró al vacío. La solución resultante se diluyó con 10 ml de diclorometano, se lavó con NH₄Cl acuoso saturado, agua y salmuera. Los compuestos orgánicos se deshidrataron sobre sulfato de sodio anhídrico y se concentraron al vacío y el residuo se purificó por medio de cromatografía en columna utilizando diclorometano/metanol (20/1) dando 26 mg (23 %) del compuesto del título en forma de un sólido blanco. LC-MS: (ES, *m/z*): 542 [M+H].

Ejemplo 9

25 Síntesis de (R)-2-((4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo

*Etapa 1*

30 En un matraz de fondo redondo de 250 ml se colocó una solución de 4-bromo-3-fluorofenol (5 g, 26,18 mmol, 1,00 equiv) en diclorometano (100 ml), ácido fenilborónico (3,5 g, 28,70 mmol, 1,10 equiv), Cu(AcO)₂ (5,7 g), trietilamina (5,3 g) y tamices moleculares 4A (15 g). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Los sólidos se filtraron para extraerlos. El filtrado se deshidrató sobre sulfato de sodio anhídrico y se concentró al vacío. El residuo se cargó sobre una columna de gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo/éter de petróleo (1:100-1:50). Esto dio como resultado 2 g (29 %) de 1-bromo-2-fluoro-4-fenoxibenceno como aceite incoloro.

Etapa 2

40 En un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 100 ml purgado y mantenido en una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una solución de 1-bromo-2-fluoro-4-fenoxibenceno (2 g, 7,49 mmol, 1,00 equiv.) en tetrahidrofurano (20 ml). Se añadió BuLi (1 M) (8 ml) gota a gota con agitación a una temperatura de -70 a -80 °C. La solución resultante se agitó durante 30 min a -70—80 °C en un baño de nitrógeno líquido. Se añadió tris(propan-2-il)borato (1,7 g, 9,04 mmol, 1,21 equiv) gota a gota con agitación a una temperatura de -70 a -80 °C. La solución resultante se dejó reaccionar, con agitación, durante 2 h más mientras la temperatura se mantuvo a una temperatura de -70 a -80 °C. A continuación la reacción se templó mediante la adición de 100 ml de agua, se extrajo con acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron y deshidrataron con sulfato de sodio anhídrico y se concentraron al vacío. El residuo se cargó en una columna de gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo/éter de petróleo (1:20) para dar 1,6 g (92 %) de ácido (2-fluoro-4-fenoxifenil)-borónico en forma de un sólido blanco.

Etapa 3

En un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 100 ml purgado y mantenido en una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó (2R)-2-([4 amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]metil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (380 mg, 0,86 mmol, 1,00 equiv.), ácido (2-fluoro-4-fenoxifenil)borónico (240 mg, 1,03 mmol, 1,20 equiv.), tetraquis-(trifenilfosfano)paladio (60 mg, 0,05 mmol, 0,06 equiv.), dioxano (50 ml), carbonato de sodio (228 mg, 2,15 mmol, 2,50 equiv.) y agua (10 ml). La solución resultante se agitó durante 12 h a 80 °C en un baño de aceite. La mezcla resultante se concentró al vacío y la solución resultante se extrajo con diclorometano y las capas orgánicas se combinaron, deshidrataron y concentraron al vacío. El residuo se cargó en una columna de gel de sílice y se eluyó con diclorometano/metanol (50/1) para dar 0,347 g (80 %) de (2R)-2-([4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]metil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo en forma de un sólido marrón.

Etapa 4

En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se colocó una solución de (2R)-2-([4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]metil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (347 mg, 0,69 mmol, 1,00 equiv.) en diclorometano (50 ml). Se añadió gota a gota ácido trifluoroacético (10 ml) con agitación durante 10 min y la solución resultante se agitó durante 3 h a 25 °C. La mezcla resultante se concentró al vacío para dar 0,278 g (bruto) de 3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1-[(2R)-pirrolidin-2-il]metil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina en forma de un aceite marrón.

Etapa 5

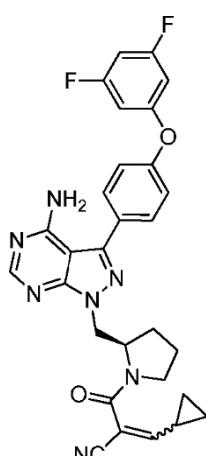
En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se colocó 3-(2-(fluoro-4-fenoxifenil)-1-[(2R)-pirrolidin-2-il]metil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (278 mg, 0,69 mmol, 1,00 equiv.), ácido 2-cianoacético (36,8 mg, 0,43 mmol, 0,80 equiv.), HATU (210 mg, 0,55 mmol, 0,80 equiv.), trietilamina (109 mg, 1,08 mmol, 2,00 equiv.) y N,N-dimetilformamida (50 ml). La solución resultante se agitó durante 3 h a 25 °C, a continuación se diluyó con 200 ml de agua y se extrajo con acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron, deshidrataron y concentraron al vacío. El residuo se cargó en una columna de gel de sílice y se eluyó con diclorometano/metanol (50/1) para dar 200 mg (62 %) de 3-[(2R)-2-([4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]metil)pirrolidin-1-il]-3-oxopropanonitrilo en forma de un sólido marrón.

Etapa 6

En un matraz de fondo redondo de 10 ml, se colocó 3-[(2R)-2-([4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]metil)pirrolidin-1-il]-3-oxopropanonitrilo (100 mg, 0,21 mmol, 1,00 equiv.), piperidina (18 mg, 0,21 mmol, 1,00 equiv.), ciclopropanocarbaldehído (30 mg, 0,43 mmol, 2,00 equiv.) y metanol (5 ml). La solución resultante se agitó durante 12 h a 25 °C y, a continuación, se concentró al vacío. El residuo se cargó en una columna de gel de sílice y se eluyó con diclorometano/metanol (50/1) dando 38 mg (33 %) del compuesto del título en forma de un sólido blanquecino. LC-MS; (ES, *m/z*): MS (ESI, pos. ion) *m/z*: 524 (M+1).

Ejemplo 10

Síntesis de (R)-2-((4-amino-3-(4-(3,5-difluorofenoxi)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo

*Etapa 1*

En un matraz de fondo redondo de 250 ml, se colocó una solución de 4-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (5 g, 22,72 mmol, 1,00 equiv.) en diclorometano (100 ml), ácido (3,5-difluorofenil)borónico (4 g, 25,33 mmol, 1,11

equiv.), Cu(AcO)₂ (5 g), tamices moleculares 4A (15 g), trietilamina (4,6 g). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Los sólidos se filtraron para extraerlos. El filtrado se deshidrató sobre sulfato de sodio anhídrico y se concentró al vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:100-1:50). Esto dio como resultado 2 g (27 %) de 2-[4-(3,5-difluorofenoxi)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano en forma de un aceite incoloro.

5

Etapa 2

En un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 100 ml purgado y mantenido en una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó (2R)-2-([4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]metil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (250 mg, 0,56 mmol, 1,00 equiv.), 2-[4-(3,5-difluorofenoxi)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (226 mg, 0,68 mmol, 1,20 equiv.), tetraquis-(trifenilfosfano)paladio (39 mg, 0,03 mmol, 0,06 equiv.), dioxano (50 ml), carbonato de sodio (149 mg, 1,41 mmol, 2,50 equiv.) y agua (10 ml). La solución resultante se agitó durante 12 h a 80 °C en un baño de aceite y, a continuación, se concentró al vacío. La solución resultante se extrajo con diclorometano y las capas orgánicas se combinaron, deshidrataron y concentraron al vacío. El residuo se cargó en una columna de gel de sílice y se eluyó con diclorometano/metanol (50/1) para dar 0,237 g (81 %) de (2R)-2-([4-amino-3-[4-(3,5-difluorofenoxi)fenil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]metil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo en forma de un sólido marrón.

10

Etapa 3

En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se colocó una solución de (2R)-2-([4-amino-3-[4-(3,5-difluorofenoxi)fenil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]metil)-pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (230 mg, 0,44 mmol, 1,00 equiv.) en diclorometano (50 ml). A esto le siguió la adición de ácido trifluoroacético (10 ml) gota a gota con agitación durante 10 min. La solución resultante se agitó durante 3 h a 25 °C. La mezcla resultante se concentró al vacío dando 0,185 g (bruto) de 3-[4-(3,5-difluorofenoxi)fenil]-1-[(2R)-pirrolidin-2-il]metil]-1H-pirazolo[3,4-D]pirimidin-4-amina como un aceite de color marrón.

15

Etapa 4

En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se colocó 3-[4-(3,5-difluorofenoxi)fenil]-1-[(2R)-pirrolidin-2-il]metil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (185 mg, 0,44 mmol, 1,00 equiv.), ácido 2-cianoacético (30,7 mg, 0,36 mmol, 0,80 equiv.), HATU (138 mg, 0,36 mmol, 0,80 equiv.), trietilamina (91 mg, 0,90 mmol, 2,00 equiv.) y N,N-dimetilformamida (50 ml). La solución resultante se agitó durante 3 h a 25 °C y a continuación se extrajo con acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron y concentraron al vacío. El residuo se cargó en una columna de gel de sílice y se eluyó con diclorometano/metanol (50/1) para dar 101 mg (47 %) de 3-[(2R)-2-([4-amino-3-[4-(3,5-difluorofenoxi)fenil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]metil)pirrolidin-1-il]-3-oxopropanonitrilo en forma de un sólido blanquecino.

20

Etapa 5

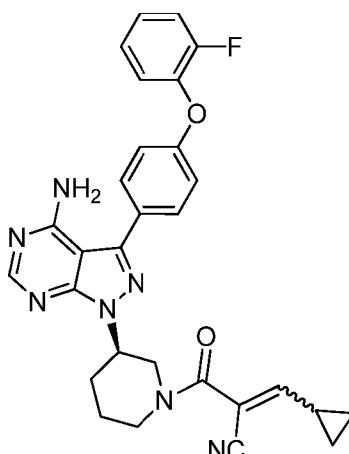
En un matraz de fondo redondo de 10 ml, se colocó ciclopropanocarbaldehído (28,7 mg, 0,41 mmol, 2,00 equiv.), piperidina (17,4 mg, 0,20 mmol, 1,00 equiv.), 3-[2R]-2-([4-amino-3-[4-(3,5-difluorofenoxi)fenil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]metil)pirrolidin-1-il]-3-oxopropanonitrilo (100 mg, 0,20 mmol, 1,00 equiv.) y metanol (5 ml). La solución resultante se agitó durante 12 h a 25 °C y, a continuación, se concentró al vacío. El residuo se cargó en una columna de gel de sílice y se eluyó con diclorometano/metanol (50/1) dando 53,12 mg (45 %) del compuesto del título en forma de un sólido blanquecino. LC-MS: (ES, *m/z*):MS (ESI, pos. ion) *m/z*: 541 (M+).

25

Ejemplo 11

Síntesis de (R)-2-(3-(4-amino-3-(4-(2-fluorofenoxi)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo

30



35

Etapa 1

- 5 En un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 100 ml purgado y mantenido en una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una solución de (3R)-3-[4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (300 mg, 0,68 mmol, 1,00 equiv.) en dioxano/H₂O (7/3=V/V) (30 ml), ácido [4-(2-fluorofenoxi)fenil]borónico (500 mg, 2,16 mmol, 6,99 equiv.), carbonato de sodio (200 mg, 1,89 mmol, 0,26 equiv.), y Pd(PPh₃)₄ (500 mg, 0,43 mmol, 3,19 equiv.). La solución resultante se agitó durante la noche a 100 °C en un baño de aceite y, a continuación, se concentró al vacío. El residuo se cargó en una columna de gel de sílice y se eluyó con diclorometano/metanol (100:1) para dar 0,2 g (59 %) de (3R)-3-[4-amino-3-[4-(2-fluorofenoxi)fenil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo en forma de un sólido amarillo claro.
- 10

Etapa 2

- 15 En un matraz de fondo redondo de 100 ml, purgado y mantenido en una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una solución de (3R)-3-[4-amino-3-[4-(2-fluorofenoxi)fenil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (200 mg, 0,40 mmol, 1,00 equiv.) en diclorometano (20 ml) y ácido trifluoroacético (10 g, 87,70 mmol, 221,25 equiv.). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente y, a continuación, se concentró al vacío. El valor del pH de la solución se ajustó a 8-10 con 10 % de carbonato de sodio acuoso. La solución se extrajo con diclorometano y las capas orgánicas se combinaron y secaron con sulfato de sodio anhídrico y se concentraron al vacío para dar 0,1 g (62 %) de 3-[4-(2-fluorofenoxi)fenil]-1-((3R)-piperidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4 amina en forma de un sólido amarillo claro.
- 20

Etapa 3

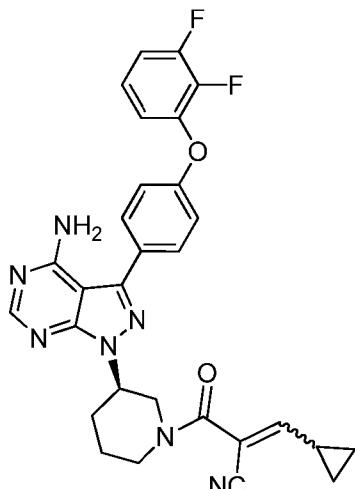
- 25 En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se colocó una solución de 3-[4-(2-fluorofenoxi)-fenil]-1-[(3R)-piperidin-3-il]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (100 mg, 0,25 mmol, 1,00 equiv.) en diclorometano (10 ml), 1-[(1H-imidazol-1-il)carbonil]-1H-imidazol (60 mg, 0,37 mmol, 1,50 equiv.) y ácido 2-cianoacético (110 mg, 1,29 mmol, 5,23 equiv.). La solución resultante se agitó durante 60 min a temperatura ambiente y, a continuación, se concentró al vacío. El residuo se cargó en una columna de gel de sílice y se eluyó con diclorometano/metanol (100:1) para dar 0,06 g (51 %) de 3-(3R)-3-[4-amino-3-[4-(2-fluorofenoxi)fenil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]-3-oxopropanonitrilo en forma de un sólido amarillo claro.
- 30

Etapa 4

- 35 En un matraz de fondo redondo de 10 ml, se colocó una solución de 3-[(3R)-3-[4-amino-3-[4-(2-fluorofenoxi)fenil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-il]-3-oxo-propanonitrilo (60 mg, 0,13 mmol, 1,00 equiv.) en metanol (10 ml), ciclopropano-carbaldehído (50 mg, 0,71 mmol, 5,61 equiv.) y piperidina (70 mg, 0,82 mmol, 6,46 equiv.). La solución resultante se agitó durante 30 min a temperatura ambiente y, a continuación, se concentró al vacío. El residuo se cargó en una columna de gel de sílice y se eluyó con diclorometano/metanol (100:1) para dar 0,015 g (23 %) del compuesto del título en forma de un sólido blanquecino. LC-MS0: (ES, *m/z*): 524 [M+H]⁺.
- 40

Ejemplo 12

- 45 Síntesis de (R)-2-(3-(4-amino-3-(4-(2,3-difluorofenoxi)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo



Etapa 1

En un matraz de fondo redondo de 500 ml, se colocó una solución de ácido (2,3-difluorofenil)-borónico (30 g, 189,98 mmol, 1,00 equiv.) en diclorometano (250 ml). Se añadió gota a gota H_2O_2 (30 ml) con agitación. La solución resultante se agitó durante 2 h a 25 °C. La mezcla resultante se lavó con agua y salmuera, se deshidrató sobre sulfato de magnesio anhídrico y se concentró al vacío dando 23 g (93 %) de 2,3-difluorofenol como aceite marrón.

Etapa 2

10 En un matraz de fondo redondo de 500 ml de 4 cuellos con purga y mantenido bajo una atmósfera inerte de nitrógeno se colocó una solución de hidruro de sodio (6,8 g, 170,00 mmol, 1,70 equiv, 60 %) en N,N-dimetilformamida (200 ml). Una solución de 1-fluoro-4-nitrobenceno (14,1 g, 99,93 mmol, 1,00 equiv) en N,N-dimetilformamida (50 ml) se añadió gota a gota con agitación a 0 °C durante 15 min. La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Se añadió CuCl (10 g, 101,01 mmol, 1,00 equiv.) y una solución de 2,3-difluorofenol (15,6 g, 119,91 mmol, 1,20 equiv.) en N,N-dimetilformamida (50 ml) se añadió gota a gota con agitación. La solución resultante se dejó reaccionar, con agitación, durante 12 h más manteniendo la temperatura a 100 °C en un baño de aceite. La solución resultante se extrajo con éter y las capas orgánicas se combinaron. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se deshidrataron sobre sulfato de sodio anhídrico y se concentraron al vacío. El residuo se cargó en una columna de gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo/éter de petróleo (1:8) dando 21,2 g (84 %) de 1,2-difluoro-3-(4-nitrofenoxi)benceno en forma de un sólido marrón.

Etapa 3

25 En un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 500 ml con purga y mantenido bajo una atmósfera inerte de nitrógeno se colocó una solución de 1,2-difluoro-3-(4-nitrofenoxi)benceno (21,2 g, 84,40 mmol, 1,00 equiv) en metanol (200 ml), níquel Raney (2 g). Se añadió una solución de hidrato de hidrazina (12,67 g, 3,00 equiv) en metanol (50 ml) gota a gota con agitación en 15 min. La solución resultante se agitó durante 12 h a 25 °C. Se filtraron los sólidos y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se diluyó con 200 ml de acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera, se deshidrató sobre sulfato de sodio anhídrico y se concentró al vacío dando 16,3 g (87 %) de 4-(2,3-difluorofenoxi)anilina como aceite negro.

Etapa 4

30 En un matraz de fondo redondo de 4 cuellos de 250 ml, se colocó 4-(2,3-difluorofenoxi)-anilina (8,84 g, 39,96 mmol, 1,00 equiv.), cloruro de hidrógeno (10,14 g, 100,01 mmol, 2,50 equiv.) y agua (20 ml). Se añadió una solución de NaNO₂ (3,04 g, 44,06 mmol, 1,10 equiv.) en agua (10 ml) gota a gota con agitación en porciones a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante media hora. A ésto se añadió urea (1 g, 16,65 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 20 min y se vertió en la solución de NaI (18 g, 120,00 mmol, 3,00 equiv.) en agua (20 ml) a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y, a continuación, se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron y se deshidrataron con sulfato de sodio anhídrico y se concentraron al vacío para dar 10,5 g (79 %) de 1,2-difluoro-3-(4-yodofenoxi)benceno en forma de un aceite marrón.

Etapa 5

45 En un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 100 ml purgado y mantenido en una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una solución de 1,2-difluoro-3-(4-yodofenoxi)benceno (2 g, 6,02 mmol, 1,00 equiv.) en N,N-dimetilformamida (50 ml), 4,4,5,5-tetrametil-2-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (1,68 g, 6,62 mmol, 1,10 equiv.), acetato de potasio (68 mg, 0,69 mmol, 0,05 equiv.), y Pd(OAc)₂ (1,76 g, 7,84 mmol, 3,00 equiv.). La solución resultante se agitó durante 12 h a 85 °C en un baño de aceite. A continuación, la reacción se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron. Los compuestos orgánicos se lavaron con agua y salmuera, se deshidrató sobre sulfato de sodio anhídrico y se concentró al vacío. El residuo se cargó en una columna de gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo/éter de petróleo (1/8) para dar 1,5 g (75 %) de 2-[4-(2,3-difluorofenoxi)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano en forma de un sólido amarillo claro.

Etapa 6

55 En un matraz de fondo redondo de 500 ml, se colocó una solución de (3S)-3-hidroxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (10 g, 49,69 mmol, 1,00 equiv.) en piridina (200 ml). Se añadió cloruro de 4-metilbenceno-1-sulfonilo (28,5 g, 149,49 mmol, 3,0 equiv.) gota a gota con agitación a 0 °C en 30 min. La solución resultante se agitó durante 5 h a 25 °C y, a continuación, se concentró al vacío. El residuo se diluyó con 200 ml de acetato de etilo. El valor del pH de la solución se ajustó a 3 con cloruro de hidrógeno (1M) y la mezcla resultante se lavó con bicarbonato de sodio y agua. Los compuestos orgánicos se lavaron con salmuera, se deshidrató sobre sulfato de sodio anhídrico y se concentró al vacío dando 15 g (85 %) de (3S)-3-[(4-metilbenceno)sulfonil]oxi]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo en forma de un sólido amarillo claro.

Etapa 7

En un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 1000 ml, se colocó una solución de 3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (6 g, 22,99 mmol, 1,00 equiv.) en N,N-dimetilformamida (500 ml), (3S)-3-[(4-metilbenceno)sulfonil]oxi]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (9,8 g, 27,57 mmol, 1,20 equiv.) y carbonato de cesio (13,3 g, 40,82 mmol, 1,78 equiv.). La solución resultante se agitó durante 12 h a 60 °C en un baño de aceite y, a continuación, se templó mediante la adición de 1.500 ml de agua. La solución resultante se extrajo con diclorometano y las capas orgánicas se combinaron. Los compuestos orgánicos se lavaron con salmuera, se deshidrató sobre sulfato de sodio anhídrico y se concentró al vacío. El residuo se cargó sobre una columna de gel de sílice y la elución con acetato de etilo/éter de petróleo (60 %) dio 2,8 g (27 %) de (3R)-3-[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (96,5 %, e.e.) en forma de un sólido blanquecino.

Etapa 8

En un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 250 ml purgado y mantenido en una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una solución de (3R)-3-[(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato (500 mg, 1,13 mmol, 1,00 equiv.) en 1,4-dioxano/H₂O (100/30 ml), 2-[4-(2,3-difluorofenoxy)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (420 mg, 1,26 mmol, 1,1 equiv.), carbonato de sodio (240 mg, 2,26 mmol, 2,0 equiv.) y Pd(PPh₃)₄ (65 mg, 0,06 mmol, 0,05 equiv.). La solución resultante se agitó durante 12 h a 90 °C en un baño de aceite. La mezcla resultante se concentró al vacío y el residuo se diluyó con agua. La solución resultante se extrajo con diclorometano y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera y se filtraron. El filtrado se deshidrató sobre sulfato de sodio anhídrico y se concentró al vacío. El residuo se cargó en una columna de gel de sílice y la elución con diclorometano/metanol (10:1) dio 480 mg (82 %) de (3R)-3-[4-amino-3-[4-(2,3-difluorofenoxy)fenil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo en forma de un sólido blanco.

Etapa 9

En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se colocó una solución de (3R)-3-[(4-amino-3-[4-(2,3-difluorofenoxy)fenil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (450 mg, 0,86 mmol, 1,00 equiv.) en diclorometano (40 ml) y CF₃COOH (10 ml). La solución resultante se agitó durante 3 h a 25 °C y, a continuación, se concentró al vacío. La solución resultante se diluyó con 50 ml de diclorometano y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso y salmuera. Los compuestos orgánicos se deshidrataron con sulfato de sodio anhídrico y se concentraron al vacío para dar 400 mg (bruto) de 3-[4-(2,3-difluorofenoxy)fenil]-1-[(3R)-piperidin-3-il]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina en forma de un sólido blanco.

Etapa 10

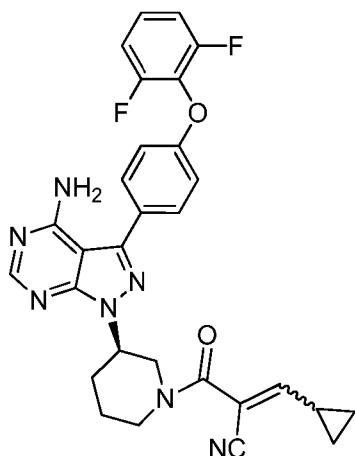
En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se colocó una solución de 3-[4-(2,3-difluorofenoxy)-fenil]-1-[(3R)-piperidin-3-il]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (300 mg, 0,71 mmol, 1,00 equiv.) en diclorometano (30 ml), HATU (400 mg, 1,05 mmol, 1,5 equiv.), trietilamina (220 mg, 2,17 mmol, 3,0 equiv.) y ácido 2-cianoacético (90 mg, 1,06 mmol, 1,5 equiv.). La solución resultante se agitó durante 10 h a 25 °C y, a continuación, se lavó con agua y salmuera. Los compuestos orgánicos se deshidrataron con sulfato de sodio anhídrico y se concentró. El residuo se cargó en una columna de gel de sílice y la elución con diclorometano/metanol (10/1) dio 240 mg (69 %) de 3-[(3R)-3-[(4-amino-3-[4-(2,3-difluorofenoxy)fenil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-il)-3-oxopropanonitrilo en forma de un sólido blanco.

Etapa 11

En un tubo sellado de 10 ml, se colocó una solución de 3-[(3R)-3-[(4-amino-3-[4-(2,3-difluorofenoxy)fenil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-il)-3-oxopropanonitrilo (150 mg, 0,31 mmol, 1,00 equiv.) en metanol (5 ml), ciclopropano-carbaldehído (64 mg, 0,91 mmol, 3,0 equiv.) y piperidina (78 mg). La solución resultante se agitó durante 12 h a 25 °C y, a continuación, se concentró al vacío. El residuo se diluyó con 10 ml de diclorometano y la mezcla resultante se lavó con cloruro de amonio acuoso saturado, agua y salmuera, y se deshidrató con sulfato de sodio anhídrico y se concentró. El residuo se cargó en una columna de gel de sílice y la elución con diclorometano/metanol (20/1) dio 28,5 mg (17 %) del compuesto del título en forma de un sólido blanco. LC-MS: (ES, m/z): 542 [M+H]⁺.

Ejemplo 13

Síntesis de (R)-2-(3-(4-amino-3-(4-(2,6-difluorofenoxy)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo

*Etapa 1*

- 5 En un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 250 ml purgado y mantenido en una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una solución de (3R)-3-[(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (500 mg, 1,13 mmol, 1,00 equiv.) en 1,4-dioxano/H₂O (100/30 ml), 2-[4-(2,6-difluorofenoxi)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (420 mg, 1,26 mmol, 1,1 equiv.), carbonato de sodio (240 mg, 2,26 mmol, 2,0 equiv.) y Pd(PPh₃)₄ (65 mg, 0,06 mmol, 0,05 equiv.). La solución resultante se agitó durante 15 h a 90 °C en un baño de aceite y, a continuación, se concentró al vacío. El residuo se diluyó a continuación con agua y se extrajo con diclorometano y las capas orgánicas se combinaron. Los compuestos orgánicos se lavaron con salmuera, se deshidrató sobre sulfato de sodio anhídrico y se concentró. El residuo se cargó en una columna de gel de sílice y se eluyó con diclorometano/metanol (10:1) para dar 500 mg (85 %) de (3R)-3-[4-amino-3-[4-(2,6-difluorofenoxi)fenil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo en forma de un sólido blanco.
- 10
- 15

Etapa 2

- En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se colocó una solución de (3R)-3-[(4-amino-3-[4-(2,6-difluorofenoxi)fenil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (450 mg, 0,86 mmol, 1,00 equiv.) en diclorometano (40 ml). Se añadió CF₃COOH (10 ml) gota a gota con agitación a 25 °C durante 10 min y la solución resultante se agitó durante 3 h a 25 °C y, a continuación, se concentró al vacío. La solución resultante se diluyó con diclorometano y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso y salmuera. Los compuestos orgánicos se deshidrataron con sulfato de sodio anhídrico y se concentraron al vacío para dar 410 mg de 3-[4-(2,6-difluorofenoxi)fenil]-1-[(3R)-piperidin-3-il]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina en forma de un sólido blanco.
- 20
- 25

Etapa 3

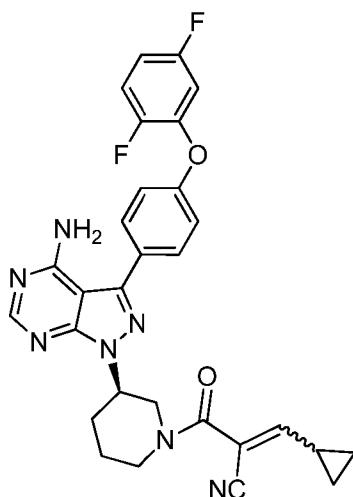
- En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se colocó una solución de 3-[4-(2,6-difluorofenoxi)fenil]-1-[(3R)-piperidin-3-il]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (300 mg, 0,71 mmol, 1,00 equiv.) en diclorometano (30 ml), trietilamina (220 mg, 2,17 mmol, 3,0 equiv.), HATU (400 mg, 1,05 mmol, 1,5 equiv.) y ácido 2-cianoacético (90 mg, 1,06 mmol, 1,5 equiv.). La solución resultante se agitó durante 10 h a 25 °C y, a continuación, se lavó con agua y salmuera. Los compuestos orgánicos se deshidrataron con sulfato de sodio anhídrico y se concentró. El residuo se cargó en una columna de gel de sílice y se eluyó con diclorometano/metanol (10/1) dando 230 mg (60 %) de 3-[(3R)-3-[4-amino-3-[4-(2,6-difluorofenoxi)fenil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]-3-oxopropanonitrilo en forma de un sólido blanco.
- 30
- 35

Etapa 4

- En un tubo sellado de 10 ml, se colocó una solución de 3-[(3R)-3-[4-amino-3-[4-(2,6-difluorofenoxi)fenil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]-3-oxopropanonitrilo (150 mg, 0,31 mmol, 1,00 equiv.) en metanol (5 ml), piperidina (78 mg, 0,92 mmol, 3,0 equiv.) y ciclopropanocarbaldehído (64 mg, 0,91 mmol, 3,0 equiv.). La solución resultante se agitó durante 12 h a 25 °C y, a continuación, se concentró al vacío. El residuo se diluyó con 10 ml de diclorometano y la solución se lavó con cloruro de amonio acuoso saturado, agua y salmuera. Los compuestos orgánicos se deshidrataron con sulfato de sodio anhídrico y se concentró. El residuo se cargó en una columna de gel de sílice y se eluyó con diclorometano/metanol (20/1) para dar 36 mg (21 %) de 2-[(3R)-3-[4-amino-3-[4-(2,6-difluorofenoxi)fenil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]carbonil]-3-ciclopropilprop-2-enonitrilo en forma de un sólido blanco.
- 40
- 45
- LC-MS: (ES, *m/z*): 542 [M+H].

Ejemplo 14

- 50 Síntesis de (R)-2-(3-(4-amino-3-(4-(2,5-difluorofenoxi)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo

*Etapa 1*

5 En un matraz de fondo redondo de 500 ml de 3 cuellos, se colocó una solución de hidruro de sodio (3,9 g, 162,50 mmol, 1,7 equiv) en N,N-dimetilformamida (200 ml). A esto le siguió la adición de una solución de 1-fluoro-4-nitrobenceno (13,6 g, 96,39 mmol, 1,00 equiv.) en N,N-dimetilformamida (50 ml) gota a gota con agitación a 0 °C durante 20 min. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a 25 °C y, a continuación, se añadió CuCl (9,6 g, 96,97 mmol, 1,0 equiv.), seguida de la adición de una solución de 2,5-difluorofenol (15,5 g, 119,15 mmol, 1,2 equiv.) en N,N-dimetilformamida (50 ml) gota a gota con agitación a 25 °C durante 10 min. La solución resultante se agitó durante 12 h a 100 °C en un baño de aceite y, a continuación, se diluyó con agua y se lavó con éter, agua y salmuera. La mezcla de reacción se deshidrató sobre sulfato de sodio anhídro y se concentró. El residuo se cargó en una columna de gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo/éter de petróleo (1/8) para dar 19,5 g (81 %) de 1,4-difluoro-2-(4-nitrofenoxi)benceno en forma de un sólido marrón.

Etapa 2

20 En un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 500 ml con purga y mantenido bajo una atmósfera inerte de nitrógeno se colocó una solución de 1,4-difluoro-2-(4-nitrofenoxi)benceno (19,5 g, 77,63 mmol, 1,00 equiv) en metanol (200 ml), níquel Raney (2 g). A continuación se añadió una solución de hidrato de hidrazina (11,66 g) en metanol (50 ml) gota a gota con agitación a 25 °C durante 15 min. La solución resultante se agitó durante 12 h a 25 °C y, a continuación, se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se deshidrató sobre sulfato de sodio anhídro y se concentró al vacío dando 16 g (93 %) de 4-(2,5-difluorofenoxi)anilina como aceite negro.

Etapa 3

25 En un matraz de fondo redondo de 4 cuellos de 250 ml, se colocó 4-(2,5-difluorofenoxi)-anilina (9 g, 40,69 mmol, 1,00 equiv.), cloruro de hidrógeno (37 %) (10,2 g, 100 mmol, 2,5 equiv.) y agua (20 ml). Se añadió gota a gota una solución de NaNC (3,1 g, 44,93 mmol, 1,10 equiv.) en agua (10 ml) con agitación a 0 °C durante 5 min. Despues de agitar a 0 °C durante 30 min, la mezcla se añadió en una solución de NaI (18 g, 120,00 mmol, 3,0 equiv.) en agua (20 ml) gota a gota con agitación a 25 °C. La solución resultante se agitó durante 12 h a 25 °C y a continuación se extrajo con acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron. Los compuestos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se deshidrató sobre sulfato de sodio anhídro y se concentró al vacío dando 10,5 g (78 %) de 1,4-difluoro-2-(4-yodofenoxi)benceno como aceite marrón.

Etapa 4

30 En un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 100 ml purgado y mantenido en una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una solución de 1,4-difluoro-2-(4-yodofenoxi)benceno (2 g, 6,02 mmol, 1,00 equiv.) en N,N-dimetilformamida (50 ml), 4,4,5,5-tetrametil-2-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (1,68 g, 6,62 mmol, 1,10 equiv.), acetato de potasio (1,76 g, 17,93 mmol, 3,0 equiv.) y Pd(OAc)₂ (68 mg, 0,30 mmol, 0,05 equiv.). La solución resultante se agitó durante 12 h a 85 °C en un baño de aceite y a continuación se diluyó con agua. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron. Los compuestos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera y se deshidrató sobre sulfato de sodio anhídro y se concentró. El residuo se cargó en una columna de gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo/éter de petróleo (1/8) para dar 1,5 g (75 %) de 2-[4-(2,5-difluorofenoxi)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano en forma de un sólido amarillo claro.

Etapa 5

En un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 250 ml purgado y mantenido en una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una solución de (3R)-3-[(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carboxilato (500 mg, 1,13 mmol, 1,00 equiv.) en 1,4-dioxano/H₂O (100/30 ml), 2-[4-(2,5-difluorofenoxy)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (420 mg, 1,26 mmol, 1,1 equiv.), carbonato de sodio (240 mg, 2,26 mmol, 2,0 equiv.) y Pd(PPh₃)₄ (65 mg, 0,06 mmol, 0,05 equiv.). La solución resultante se agitó durante 12 h a 90 °C en un baño de aceite y a continuación se concentró al vacío. El residuo se diluyó a continuación con agua y la solución resultante se extrajo con diclorometano y las capas orgánicas se combinaron. Los compuestos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se deshidrató sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. El residuo se cargó en gel de sílice y se eluyó con diclorometano/metanol (10/1) para dar 510 mg (87 %) de (3R)-3-[4-amino-3-[4-(2,5-difluorofenoxy)fenil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo en forma de un sólido blanco.

Etapa 6

En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se colocó una solución de (3R)-3-[(4-amino-3-[4-(2,5-difluorofenoxy)fenil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (450 mg, 0,86 mmol, 1,00 equiv.) en diclorometano (40 ml). A esto le siguió la adición de CF₃COOH (10 ml) gota a gota con agitación a 25 °C durante 5 min. La solución resultante se agitó durante 3 h a 25 °C y, a continuación, se concentró al vacío. El residuo se diluyó con diclorometano y la mezcla resultante se lavó con bicarbonato de sodio acuoso y salmuera y se deshidrató con sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío para dar 400 mg (99 %) de 3-[4-(2,5-difluorofenoxy)fenil]-1-[(3R)-piperidin-3-il]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina en forma de un sólido blanco.

Etapa 7

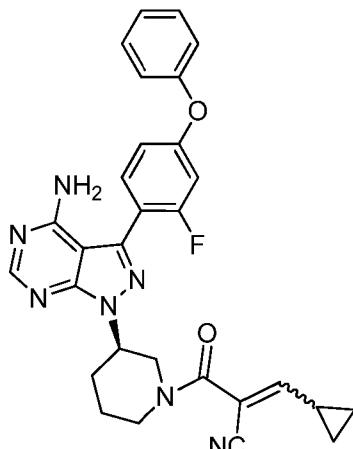
En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se colocó una solución de 3-[4-(2,5-difluorofenoxy)fenil]-1-[(3R)-piperidin-3-il]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (300 mg, 0,71 mmol, 1,00 equiv.) en diclorometano (30 ml), HATU (400 mg, 1,05 mmol, 1,5 equiv.), trietilamina (220 mg, 2,17 mmol, 3,0 equiv.) y ácido 2-cianoacético (90 mg, 1,06 mmol, 1,5 equiv.). La solución resultante se agitó durante 10 h a 25 °C y, a continuación, se lavó con agua y salmuera y se deshidrató sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. El residuo se cargó en una columna de gel de sílice y se eluyó con diclorometano/metanol (10/1) para dar 200 mg (58 %) de 3-[(3R)-3-[(4-amino-3-[4-(2,5-difluorofenoxy)fenil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-3-oxopropanonitrilo en forma de un sólido blanco.

Etapa 8

En un tubo sellado de 10 ml, se colocó una solución de 3-[(3R)-3-[(4-amino-3-[4-(2,5-difluorofenoxy)fenil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-3-oxopropanonitrilo (150 mg, 0,31 mmol, 1,00 equiv.) en metanol (5 ml), piperidina (78 mg, 0,92 mmol, 3,0 equiv.) y ciclopropanocarbaldehído (64 mg, 0,91 mmol, 3,0 equiv.). La solución resultante se agitó durante 12 h a 25 °C y, a continuación, se concentró al vacío. La solución resultante se diluyó con diclorometano y se lavó con cloruro de amonio acuoso saturado, agua y salmuera. Los compuestos orgánicos se deshidrataron con sulfato de sodio anhidro y se concentró. El residuo se cargó en una columna de gel de sílice y se eluyó con diclorometano/metanol (20/1) para dar 38 mg (23 %) de 2-[(3R)-3-[(4-amino-3-[4-(2,5-difluorofenoxy)fenil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-il]carbonil]-3-ciclopropilprop-2-enonitrilo en forma de un sólido blanco. LC-MS (ES, *m/z*): 542 [M+H]₊

Ejemplo 15

Síntesis de (R)-2-(3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-(fenoxi)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo



Etapa 1

En un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 100 ml purgado y mantenido en una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó (3R)-3-[4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (400 mg, 0,90 mmol, 1,00 equiv.), ácido (2-fluoro-4-fenoxifenil)borónico (250 mg, 1,08 mmol, 1,20 equiv.), carbonato de sodio (190 mg, 1,79 mmol, 1,99 equiv.), dimetil éter de etilenglicol (50 ml), agua (15 ml) y Pd(PPh₃)₄ (52 mg, 0,04 mmol, 0,05 equiv.). La solución resultante se agitó durante 12 h a 80 °C y, a continuación, se concentró al vacío. El residuo se cargó en una columna de gel de sílice y se eluyó con diclorometano/metanol (100/1) para dar 320 mg (70 %) de (3R)-3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo en forma de un sólido amarillo.

Etapa 2

En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se colocó una solución de (3R)-3-[4-amino-3-[(2-fluoro-4-fluorofenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (320 mg, 0,63 mmol, 1,00 equiv.) en diclorometano (50 ml). A continuación se añadió ácido trifluoroacético (10 ml) gota a gota con agitación. La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente y, a continuación, se concentró al vacío. El residuo se diluyó con agua y el valor del pH de la solución se ajustó a >7 con carbonato de sodio. La solución resultante se extrajo con diclorometano y las capas orgánicas se combinaron y secaron con sulfato de sodio anhídrico y se concentraron al vacío para dar 190 mg (74 %) de 3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1-[(3H)-piperidin-3-il]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina en forma de un sólido marrón.

Etapa 3

En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se colocó una solución de 3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1-[(3R)-piperidin-3-il]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (190 mg, 0,47 mmol, 1,00 equiv.) en diclorometano (50 ml), ácido 2-cianoacético (60 mg, 0,71 mmol, 1,50 equiv.) y 1-[(1H-imidazol-1-il)carbonil]-1H-imidazol (114 mg, 0,70 mmol, 1,50 equiv.). La solución resultante se agitó durante 24 h a temperatura ambiente y, a continuación, se diluyó con diclorometano. La mezcla resultante se lavó con NH₄Cl y se deshidrató sobre sulfato de sodio anhídrico y se concentró al vacío. El residuo se cargó en una columna de gel de sílice y se eluyó con diclorometano/metanol (100:1) para dar 100 mg (45 %) de 3-[(3R)-3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]-3-oxopropanonitrilo en forma de un sólido blanco.

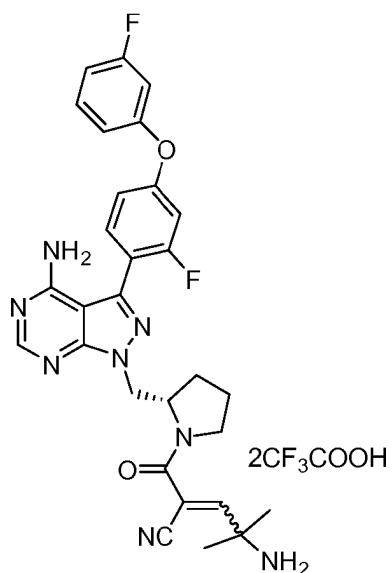
Etapa 4

En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se colocó una solución de 3-[(3R)-3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-il]-3-oxopropanonitrilo (100 mg, 0,21 mmol, 1,00 equiv.) en metanol (20 ml), ciclopropano-carbaldehído (45 mg, 0,64 mmol, 3,00 equiv.), piperidina (9 mg, 0,11 mmol, 0,50 equiv.) y diclorometano (5 ml). La solución resultante se agitó durante 12 h a temperatura ambiente y, a continuación, se concentró al vacío. El residuo se cargó en una columna de gel de sílice y se eluyó con diclorometano/metanol (100:1) dando 24 mg (24 %) del compuesto del título en forma de un sólido blanco.

Procediendo como se ha descrito anteriormente, pero sustituyendo el ciclopropanocarbaldehído por acetaldehído, se sintetizó (R)-2-(3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-4-metilpent-2-enonitrilo.

Ejemplo 16

Síntesis de bis(2,2,2-trifluoroacetato) de (S)-4-amino-2-(2-((4-amino-3-(2-fluoro-4-(3-fluorofenoxi)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-4-metilpent-2-enonitrilo

*Etapa 1*

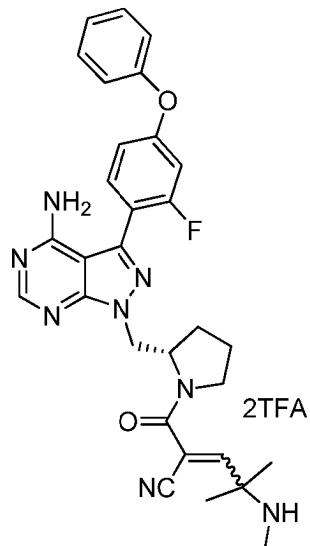
- 5 A una solución de 3-((S)-2-((4-amino-3-(2-fluoro-4-(3-fluorofenoxy)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)-3-oxopropanonitrilo (245 mg, 0,5 mmol, 1 equiv.) y 2-metil-1-oxopropan-2-ilcarbamato de terc-butilo (935 mg, 5 mmol, 10 equiv.) en dioxano (30 ml), se añadieron 0,5 ml de piperidina, 1 gota de AcOH y 2 g de tamices moleculares 4A. La mezcla resultante se agitó durante 6 h a 110 °C. Los sólidos se retiraron por filtración, el filtrado se diluyó con 200 ml de acetato de etilo, se lavó con salmuera, se deshidrató sobre Na₂SO₄, se concentró y se purificó con columna de gel de sílice (acetato de etilo/MeOH 10/1) para dar 60 mg de 5-((S)-2-((4-amino-3-(2-fluoro-4-(3-fluorofenoxy)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)-4-ciano-2-metil-5-oxopent-3-en-2-ilcarbamato de terc-butilo en forma de un sólido blanco.

Etapa 2

- 15 A una solución de 5-((S)-2-((4-amino-3-(2-fluoro-4-(3-fluorofenoxy)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)-4-ciano-2-metil-5-oxopent-3-en-2-ilcarbamato de terc-butilo (60 mg, 0,091 mmol) en DCM (20 ml), se añadió CF₃COOH (5 ml). La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y, a continuación, se concentró y se purificó por HPLC de preparación. Condiciones: (I#-Pre-HPLC-001(SHIMADZU)): Columna, SunFire Prep C18, 19 * 150 mm 5 um; fase móvil, agua con el 0,05 % de TFA y CH₃CN (40 % de CH₃CN hasta el 100 % en 20 min); Detector, 254 nm para dar 12 mg del compuesto del título en forma de un sólido amarillo claro. LC-MS: *m/z* 559 (M+H⁺).

Ejemplo 17

- 25 Síntesis de bis(2,2,2-trifluoroacetato) de 2-((S)-2-((4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-4-metil-4-(metilamino)pent-2-enonitrilo



Etapa 1

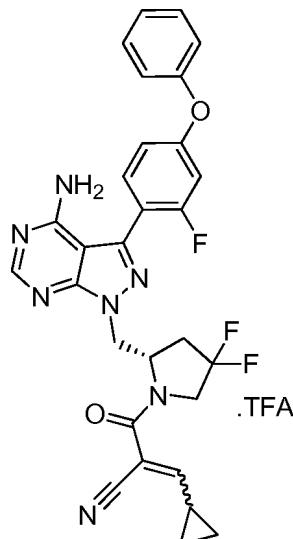
A una solución de 3-((S)-2-((4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)-3-oxopropanonitrilo (236 mg, 0,5 mmol, 1 equiv.) y metil(2-metil-1-oxopropan-2-il)carbamato de terc-butilo (2,01 g, 10 mmol, 20 equiv.) en dioxano (30 ml), se añadieron 0,5 ml de piperidina, 1 gota de AcOH y 2 g de tamices moleculares 4A. La mezcla resultante se agitó durante 6 h a 110 °C. Los sólidos se retiraron por filtración, el filtrado se diluyó con 50 ml de EA, se lavó con salmuera, se deshidrató sobre Na₂SO₄, se concentró. El residuo se purificó en columna de gel de sílice (EA a EA/MeOH 10/1) para dar 60 mg de 5-((S)-2-((4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)-4-ciano-2-metil-5-oxopent-3-en-2-il(metil)carbamato de terc-butilo en forma de un sólido blanco.

Etapa 2

A una solución de 5-((S)-2-((4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)-4-ciano-2-metil-5-oxopent-3-en-2-il(metil)carbamato de terc-butilo (60 mg, 0,092 mmol) en DCM (5 ml), se añadieron 1,5 ml de CF₃COOH. La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente, se concentró y el residuo se purificó en HPLC de preparación. Condiciones: (I#-Pre-HPLC-001(SHIMADZU)): Columna, SunFire Prep C18, 19 * 150 mm 5 um; fase móvil, agua con 0,05 % TFA y CH₃CN (40 % CH₃CN hasta 100 % en 20 min); Detector, 254 nm dando 12 mg de la sal del compuesto del título en forma de un sólido blanco. LC-MS: *m/z* 555 (M+ H⁺).

20 Ejemplo 18 (Ejemplo comparativo)

Síntesis de sal de ácido de (S)-2-((4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)-4,4-difluoropirrolidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo trifluoroacético



25

Etapa 1

A una solución de 2-metil (2S)-4,4-difluoropirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-terc-butilo (900 mg, 3,39 mmol, 1,00 equiv.) en tetrahidrofurano (15 ml), se añadió LiBH₄ (200 mg, 9,1 mmol, 2,7 equiv.) en lotes a 0 °C. La solución resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente, a continuación, se diluyó con EA y se lavó con agua y salmuera, se deshidrató sobre sulfato de sodio anhídro y se concentró para dar 0,8 g de (2S)-4,4-difluoro-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo en forma de un aceite rojizo.

35 Etapa 2

En nitrógeno, a una solución de 3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (2,61 g, 10,00 mmol, 1,00 equiv.) y (2S)-4,4-difluoro-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (2,37 g, 9,99 mmol, 1,00 equiv.) y TPP (4 g, 15,2 mmol, 1,50 equiv.) en THF, se añadió DIAD (3,00 g, 15,0 mmol, 1,50 equiv.) a 0 °C en 30 min. La solución resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla se concentró, a continuación, al vacío y el residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con diclorometano/acetato de etilo (3/1) para dar 1 g de (2S)-2-((4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-4,4-difluoropirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo en forma de un aceite rojizo.

45 Etapa 3

En atmósfera de nitrógeno, una suspensión de (2S)-2-((4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-4,4-difluoropirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (800 mg, 1,67 mmol, 1,00 equiv.), ácido (2-fluoro-5-

fenoxifenil)borónico (480 mg, 2,07 mmol, 1,20 equiv.), Pd(dppf)Cl₂ (140 mg, 0,17 mmol, 0,10 equiv.), carbonato de sodio (0,53 g, 5,00 mmol, 3,00 equiv.) en 1,4-dioxano/agua (40/10 ml) se agitó a 80 °C durante una noche. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se cargó en una columna de gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo/éter de petróleo (1:2 a 3:1) para dar 0,6 g (67 %) de (2S)-2-[[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]metil]-4,4-difluoropirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo en forma de un sólido rojizo.

5 *Etapa 4*

10 A una solución de (2S)-2-[[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]metil]-4,4-difluoropirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (600 mg, 1,11 mmol, 1,00 equiv.) en diclorometano (10 ml), se añadió ácido trifluoroacético (2 ml) gota a gota. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2h. La mezcla se concentró al vacío para dar 0,85 g (bruto) de sal de ácido de 1-[(2S)-4,4-difluoropirrolidin-2-il]metil]-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina trifluoarocético en forma de un semisólido marrón.

15 *Etapa 5*

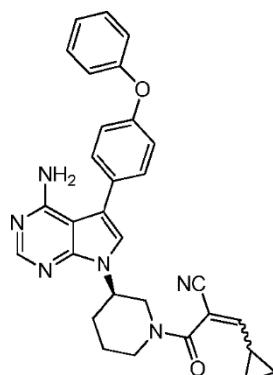
20 A una solución de 1-[(2S)-4,4-difluoropirrolidin-2-il]metil]-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (850 mg, bruta), ácido 2-cianoacético (120 mg, 1,31 mmol, 1,29 equiv.) y TEA (650 mg, 6,45 mmol, 5,00 equiv.) en diclorometano (30 ml), se añadió HATU (500 mg, 1,32 mmol, 1,29 equiv.). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con DCM, se lavó con HCl (2N), NaHCO₃ sat., salmuera, se deshidrató sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía (SiO₂, DCM: MeOH = 30:1) para dar 0,4 g (77 %) de 3-[(2S)-2-[[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]metil]-4,4-difluoropirrolidin-1-il]-3-oxopropanonitrilo en forma de un sólido amarillo pálido.

25 *Etapa 6*

30 Una solución de 3-[(2S)-2-[[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]metil]-4,4-difluoropirrolidin-1-il]-3-oxopropanonitrilo (120 mg, 0,24 mmol, 1,00 equiv.), ciclopropanocarbaldehído (80 mg, 1,14 mmol, 5,00 equiv.), piperidina (41 mg, 0,48 mmol, 2,00 equiv.) en etanol (10 ml) se agitó a 70 °C durante 2 h. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó en HPLC de preparación. Condiciones: (I#-Pre-HPEC-001(SHIMADZU)): Columna, SunFire Prep C18, 19 * 150 mm 5 um; fase móvil, agua con 0,05 % TFA y CH₃CN (40 % CH₃CN hasta 100 % en 20 min); Detector, 254 nm dando 24 mg (18 %) del compuesto del título en forma de un sólido blanco. LC-MS m/z: 560 (M+1).

35 Ejemplo 19

Síntesis de (R)-2-(3-(4-amino-5-(4-fenoxifenil)-7H-pirazol[2,3-d]pirimidin-7-il)piperidin-1-carbonil)-3-ciclopropil acrilonitrilo



40

Etapa 1

45 A la solución de 4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (10 g, 65,12 mmol, 1,0 eq.) y 3-hidroxipiperidin-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (13,0 g, 65,12 mmol, 1,0 eq.) y PPh₃ (34,20 g, 130,24 mmol, 2,0 eq.) en THF (400 ml), se añadió DEAD (22,68 g, 130,24 mmol, 2,0 eq.) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó y se calentó hasta TA durante 12 h. La mezcla de reacción se purificó por columna (EtoAc al 10 % en éter de petróleo) para producir 3-(4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)piperidin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (2,1 g, 10 % en rendimiento) en forma de un aceite incoloro.

50

Etapa 2

Una mezcla de 3-(4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)piperidin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (1,7 g, 5,05 mmol) y NIS (1,25 g, 5,55 mmol) en DMF (20 ml) se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. Se añadió agua a la mezcla,

que se extrajo con EA, las capas orgánicas combinadas se deshidrataron y se purificaron por columna para dar 3-(4-cloro-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)piperidin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (2,0 g, 86 % en rendimiento).

Etapa 3

Una solución de 3-(4-cloro-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)piperidin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (2,0 g, 4,32 mmol) en IPA saturado con NH₃ (20 ml) se agitó a 100 °C durante 12 h en un autoclave de 100 ml. La capa orgánica se concentró y se purificó en cromatografía en gel de sílice (se eluyó con PE: EtOAc = 1 : 1) para producir 3-(4-amino-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)piperidin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (1,5 g, 78 % en rendimiento).

Etapa 4

Una mezcla de 3-(4-amino-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)piperidin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (250 mg, 0,56 mmol), ácido 4-fenoxifenilborónico (133 mg, 0,62 mmol), Pd(PPh₃)₄ (100 mg) y Na₂CO₃ (150 mg, 1,41 mmol) en dioxano/H₂O (40/10 ml) se agitó a 100 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por CCF de preparación para obtener 3-(4-amino-5-(4-fenoxifenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)piperidin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (150 mg, 55 % en rendimiento).

Etapa 5

A una mezcla de 3-(4-amino-5-(4-fenoxifenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)piperidin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (150 mg, 0,31 mmol) en 10 ml de DCM, se añadió TFA (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h. El disolvente se eliminó y se añadió NaHCO₃ sat. (10 ml). La mezcla resultante se extrajo con DCM. La capa orgánica se deshidrató y se concentró para producir (R)-5-(4-fenoxifenil)-7-(piperidin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4 amina (100 mg, 83 % en rendimiento), que se sometió a la siguiente etapa sin purificación adicional.

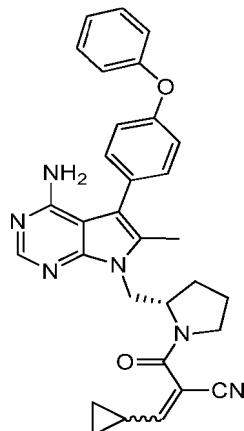
Etapa 6

A una mezcla de (R)-5-(4-fenoxifenil)-7-(piperidin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (100 mg, 0,26 mmol, 1,0 eq.), ácido 2-ciano-3-ciclopropilacrílico (45 mg, 0,32 mmol, 1,2 eq.) y DIPEA (102 mg, 0,78 mmol, 3 eq.) en 10 ml de DCM, se añadió HATU (150 mg, 0,40 mmol, 1,5 eq.) y la mezcla de reacción se agitó durante 4 h a TA en N₂. La mezcla de reacción se purificó por CCF de preparación dando el compuesto del título (60 mg, 54 % en rendimiento). LCMS: m/z (505,0) (M+H)⁺ RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 0,826~0,837 (m, 2H), 1,147~1,183 (m, 6H), 1,744~2,210 (m, 5H), 4,661~4,699 (m, 1H), 5,212~5,226 (m, 2H), 6,499~6,524 (m, 1H), 6,921~7,367 (m, 10H) y 8,223(S, 1H).

Procediendo como se ha descrito anteriormente, pero sustituyendo el ácido 4-fenoxifenilborónico con 2-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano y 2-(4-(3,5-difluorofenoxi)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano, se prepararon, respectivamente, (R)-2-(3-(4-amino-5-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)piperidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo por LCMS m/z 523,1 (M+H)⁺ y (R)-2-(3-(4-amino-5-(4-(3,5-difluorofenoxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)piperidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo por LCMS m/z 541,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 20

Síntesis de (S)-2-(2-((4-amino-6-metil-5-(4-fenoxifenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo



Etapa 1

5 A una solución de 4 cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (10 g, 65,12 mmol, 1,0 eq) en THF (300 ml), se añadió NaH (5,30 g, 130,24 mmol, 2 eq) a 0 °C. Al cabo de 3 h, se añadió cloruro de bencenosulfonilo (22,53 g, 130,24 mmol, 2 equiv.). La temperatura se calentó hasta TA y se continuó durante 1 h. La mezcla de reacción se vertió en NH₄Cl sat. y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se deshidrataron, se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna (eluyendo con EtOAc al 10 % en PE) para producir 4-cloro-7-(fenilsulfonil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina en forma de un sólido marrón (4,5 g, 24 % en rendimiento)

10 *Etapa 2*

15 A la solución de 4-cloro-7-(fenilsulfonil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (3 g, 12,6 mmol, 1,0 eq) y TMEDA (3,0 ml, 18,9 mmol, 1,5 eq) en THF (120 ml) se añadió n-BuLi (7,5 ml, 18,9 mmol, 1,5 eq) a -78 °C. Al cabo de 3 min, se añadió CH₃I (3,7 ml, 59,2 mmol, 4,7 eq). Después 3 h, la mezcla de reacción se calentó hasta TA durante 1 h. La reacción se terminó mediante la adición de NH₄Cl₄ (10 ml) a -78 °C. Se añadió EtOAc (200 ml) y agua (100 ml). La capa orgánica se separó, se deshidrató y se concentró para producir 4-cloro-6-metil-7-(fenilsulfonil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina en forma de un sólido marrón (6,7 g, 90 % en rendimiento).

20 *Etapa 3*

25 A la solución de 4-cloro-6-metil-7-(fenilsulfonil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (10 g, 32,5 mmol, 1,0 eq) en THF (400 ml), se añadió t-BuOK (18,23 g, 163,0 mmol, 5 eq) y se agitó a TA durante 12 h. Se añadió NaHCO₃ sat. (50 ml) y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se separaron, se deshidrataron y se concentraron para producir 4-cloro-6-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina en forma de un sólido marrón (2,7 g, 50 % en rendimiento).

30 *Etapa 4*

35 A la solución de 4-cloro-6-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (1,0 g, 5,97 mmol, 1,0 eq.) y 2-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (1,32 g, 6,57 mmol, 1,1 eq.) y PPh₃ (3,03 g, 11,94 mmol, 2,0 eq.) en THF (50 ml), se añadió DEAD (2,08 g, 11,94 mmol, 2,0 eq.) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó y se calentó hasta TA durante 12 h. El disolvente se retiró y se purificó por cromatografía en columna (eluyendo con EtOAc al 10 % en éter de petróleo) para producir 2-((4-cloro-6-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)metil)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (2,08 g, 100 % en rendimiento) en forma de un sólido blanco.

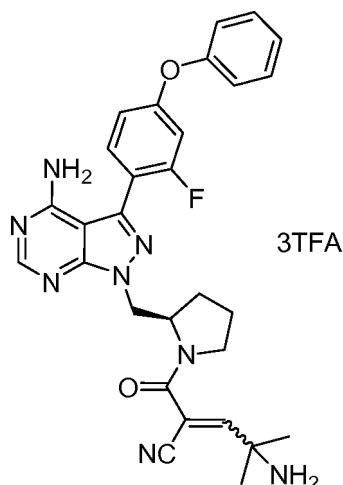
40 *Etapa 5*

45 A la solución de 2-((4-cloro-6 metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)metil)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (1,0 g, 2,86 mmol, 1,0 eq.) en DMF (20 ml), se añadió NIS (0,675 g, 3,00 mmol, 1,05 eq.) a 0 °C durante 12 h. La mezcla resultante se agitó y calentó hasta TA durante 12 h. El disolvente se retiró y purificó por cromatografía en columna para producir 2-((4-cloro-5-yodo-6-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)metil)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-terc-butilo en forma de un sólido blanco (1,0 g, 77 % en rendimiento), que se convirtió en el compuesto del título, como se describe en el Ejemplo 19, etapa 6 anterior. LCMS m/z 519,1 (M+H)⁺.

50 Procediendo como se ha descrito anteriormente, pero sustituyendo el ácido 4-fenoxifenilborónico por 2-(4-(3,5-difluorofenoxi)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano y 2-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano, se prepararon, respectivamente, (S)-2-(2-((4-amino-5-(4-(3,5-difluorofenoxi)fenil)-6-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo por LCMS m/z m/z 555,2 (M+H)⁺ y (S)-2-((4-amino-5-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-6-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo por LCMS m/z 536,6 (M+H)⁺.

55 Ejemplo 21

Síntesis de sal tris(2,2,2-trifluoroacetato) de (R)-4-amino-2-((4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-4-metilpent-2-enonitrilo

*Etapa 1*

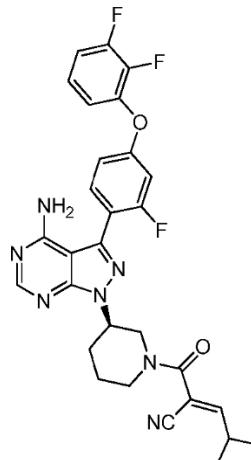
- 5 Una solución de 3-((R)-2-((4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)-3oxopropanonitrilo (141 mg, 0,30 mmol, 1,0 equiv), 2-metil-1-oxopropan-2-ilcarbamato de terc-butilo (1,12 g, 6,00 mmol, 20,0 equiv), piperidina (255 mg, 3,0 mmol, 10,0 equiv) en 1,4-dioxano (15 ml) se sometió a reflujo durante 2 h. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía rápida eluyendo con acetato de etilo para dar 90 mg de (5-(2-((4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)-4-ciano-2-metil-5-oxopent-3-en-2-il)carbamato de (R)-terc-butilo en forma de un sólido amarillo pálido.
- 10

Etapa 2

- 15 A una solución de (5-(2-((4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)-4-ciano-2-metil-5-oxopent-3-en-2-il)carbamato de (R,E)-terc-butilo (90 mg, 0,14 mmol, 1 equiv.) en 16 ml de DCM, se añadieron 4 ml de ácido trifluoroacético gota a gota. La solución resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La solución se concentró a presión reducida. El residuo se purificó en HPLC de preparación. Condiciones: (1#-Pre-HPLC-001(SHIMADZU)): Columna, SunFire Prep C18, 19*150 mm 5um; fase móvil, agua con TFA al 0,05 % y CH₃CN (40 % al 100 % en 20 min); Detector, 254 nm produciendo el compuesto del título en forma de un sólido amarillo claro pálido. MS (ESI, pos. ion) m/z: 541 (M+I).
- 20

Ejemplo 22

- 25 Síntesis de (R)-2-(3-(4-amino-3-(4-(2,3-difluorofenoxy)-2-fluorofenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-4-metilpent-2-enonitrilo

*Etapa 1*

- 30 A una solución de 1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamina (3,0 g, 22,20 mmol, 1,0 eq.) en DMF (30 ml), se añadió NIS (6,7 g, 24,42 mmol, 1,1 eq.) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 60 °C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió NaHCO₃ ac. 10 % (150 ml) a la

mezcla de reacción. El sólido se filtró y se recristalizó a partir de disolvente de DMF para obtener 3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (4,0 g, 69 % en rendimiento).

Etapa 2

5 A una solución de 3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamina (4,0 g, 15,32 mmol, 1,0 eq.), éster terc-butílico de ácido (S)-3-hidroxipiperidin-1-carboxílico (4,313 g, 21,44 mmol, 1,4 eq.) y PPh_3 (8,031 g, 30,64 mmol, 2,0 eq.) en THF seco (200 ml), se añadió DIAD (4,658 g, 22,98 mmol, 1,5 eq.) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 72 h. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por cromatografía en gel de sílice (se eluyó con PE: EtOAc = 1:1) para producir 3-(4-amino-3-yodo-7H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (2,8 g, 41,2 % en rendimiento).

Etapa 3

15 Una solución de 3-(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (2,8 g, 6,16 mmol, 1,0 eq.), 2-(4-(2,3-difluorofenoxy)-2-fluorofenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (1,7 g, 6,16 mmol, 1,0 equiv.), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,28 g, 0,08 mmol, 0,07 eq.) y Na_2CO_3 (1,7 g, 15,4 mmol, 2,5 eq.) en dioxano/ H_2O (40/10 ml) se agitó a 90 °C durante una noche. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por CCF de preparación para producir 3-(4-amino-3-(4-(2,3-difluorofenoxy)-2-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (1,7 g, 51,1 % de rendimiento).

Etapa 4

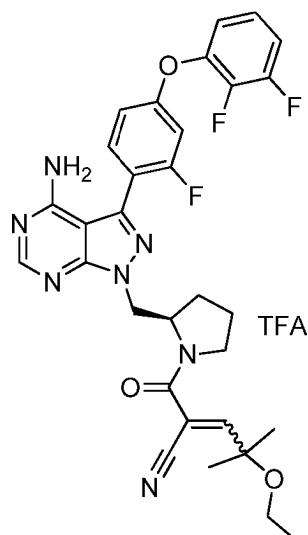
25 A una solución de 3-(4-amino-3-(4-(2,3-difluorofenoxy)-2-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (1,7 g, 3,15 mmol) en 20 ml de DCM, se añadió TFA (20 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 4h. La mezcla se lavó con NaHCO_3 (10 ml) y se concentró para dar (R)-3-(4-(2,3-difluorofenoxy)-2-fluorofenil)-1-(piperidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (1,1 g, 80 % de rendimiento).

Etapa 5

30 A una mezcla de (R)-3-(4-(2,3-difluorofenoxy)-2-fluorofenil)-1-(piperidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (100 mg, 0,23 mmol, 1,0 eq), ácido 2-ciano-4-metil-pent-2-enoico (38 mg, 0,27 mmol, 1,2 eq) y DIEA (88 mg, 0,68 mmol, 3,0 eq) en 10 ml de DCM se añadió HATU (130 mg, 0,34 mmol, 1,5 eq). La mezcla de reacción se agitó durante 4 h a TA bajo N_2 . La mezcla se purificó por HPLC preparativa dando el compuesto del título (25 mg 40 % de rendimiento). LCMS: m/z^+ (562,2) ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 23

40 Síntesis de 2,2,2-trifluoroacetato de 2-((R)-2-((4-amino-3-(4-(2,3-difluorofenoxy)-2-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-4-etoxy-4-metilpent-2-enonitrilo



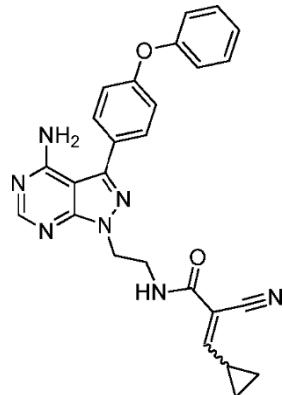
45 Una solución de 3-((R)-2-((4-amino-3-(4-(2,3-difluorofenoxy)-2-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)-3-oxopropanonitrilo (202,8 mg, 0,40 mmol, 1,0 equiv.), 2-etoxy-2-metilpropanal (232 mg, 2,00 mmol, 5,0 equiv.), piperidina (68 mg, 0,80 mmol, 2,0 equiv.) en EtOH (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La fase volátil se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó en HPLC de preparación. Condiciones: (#-Pre-HPLC-001(SHIMADZU)): Columna, SunFire Prep C18, 19 * 150 mm 5 um; fase móvil, agua en

0,05 % TFA y CH₃CN (40 % CH₃CN hasta 100 % en 20 min); Detector, 254 nm. Esto dio como resultado 30 mg (10,43 %) del compuesto del título en forma de un sólido blanco. MS (ESI, pos. ion) m/z: 606 (M-TFA+1).

Ejemplo 24

5

Síntesis de (N-(2-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-2-ciano-3-ciclopropilacrilamida



10 *Etapa 1*

A una solución de 3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (300 mg, 1,0 mmol), trifenilfosfina (1,04 g, 3,96 mmol) y (2-hidroxietil)-carbamato de terc-butilo (238 mg, 1,5 mmol) en THF (25 ml), se añadió DIAD (0,4 ml, 2 mmol). La reacción se agitó durante 5 horas a temperatura ambiente y, a continuación, se añadió agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con NaHCO₃ ac. y salmuera, a continuación se deshidrataron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El (2-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)carbamato de terc-butilo resultante se usó sin purificación adicional.

15 *Etapa 2*

20 El (2-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)carbamato de terc-butilo se disolvió en TFA (5 ml). Después de 30 minutos de agitación a temperatura ambiente, la reacción se diluyó con agua y se lavó con acetato de etilo. La capa acuosa se alcalinizó a pH = 11-12 con NaOH y a continuación se lavó con acetato de etilo. La capa orgánica se deshidrató (Na₂SO₄), se filtró y se concentró para recoger 320 mg de 1-(2-aminoetil)-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina.

25 *Etapa 3*

30 A una solución de 1-(2-aminoetil)-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (287 mg, 0,829 mmol), ácido 2-cianoacético (85 mg, 1,0 mmol) y TEA (0,14 ml, 1,0 mmol) en DMF (10 ml), se añadió HATU (347 mg, 0,912 mmol). Después de agitar durante 3 horas a temperatura ambiente, se añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con NaHCO₃ ac. y salmuera, a continuación se deshidrataron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El residuo resultante se sometió a cromatografía en columna (3 % de MeOH/DCM) para proporcionar 90 mg (22 % de rendimiento de la etapa 1) de N-(2-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-2-cianoacetamida.

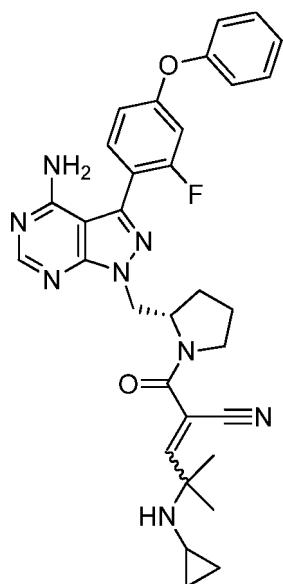
35

Etapa 4

40 Una solución de N-(2-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-2-cianoacetamida (90 mg, 0,22 mmol), ciclopropilcarboxaldehído (18 mg, 0,26 mmol) y piperidina (22 mg, 0,26 mmol) en MeOH (5 ml) se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. A continuación, se añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron y lavaron con NaHCO₃ ac. y salmuera, a continuación se deshidrataron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (3 % MeOH/DCM) proporcionando 39 mg (38 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido blanco. LCMS m/z 466 (M+H)⁺.

45 Ejemplo 25

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

*Etapa 1*

- 5 A 250 ml de tubo sellado se añadió 2-bromo-2-metilpropanoato de etilo (19,4 g, 0,1 mol, 1,0 equiv), ciclopropanoamina (11,4 g, 0,2 mol, 2,0 equiv), K_2CO_3 (27,6 g, 0,2 mol, 2,0 equiv), KI (1,66 g, 0,01 mol, 0,1 equiv) y 200 ml de MeCN. La mezcla se agitó a 100 °C durante 12 h y, a continuación, se enfrió a temperatura ambiente y los sólidos se filtraron. El filtrado se concentró y se purificó en columna de gel de sílice eluyendo con éter de pet./acetato de etilo = 4/1 dando 8,0 g (46 %) de 2-(ciclopropilamino)-2-metilpropanoato de etilo.

10

Etapa 2

- 15 A una solución de $LiAlH_4$ (760 mg, 20 mmol, 1,0 equiv.) en THE (50 ml), se añadió 2-(ciclopropilamino)-2-metilpropanoato de etilo (3,42 g, 20 mmol, 1,0 equiv.) en THE (10 ml) a 0 °C en N_2 . La suspensión resultante se agitó a 0 °C durante 2 h. La reacción se terminó con $Na_2SO_4 \cdot 10H_2O$ (3,0 g) a 0 °C. El sólido se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. Esto dio como resultado 2-(ciclopropilamino)-2-metilpropan-1-ol 1,3 g (50 %) en forma de un sólido blanco.

Etapa 3

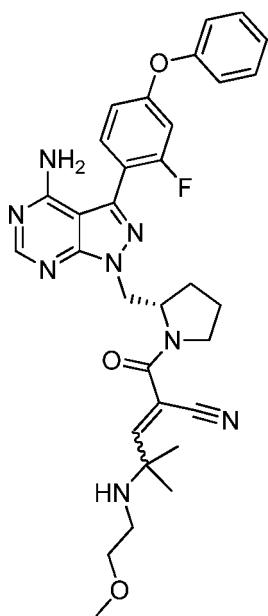
- 20 A una solución de cloruro de oxalilo (11,43 g, 90 mmol, 1,5 equiv) en DCM (300 ml) se añadió DMSO (11,7 g, 150 mmol, 2,5 equiv) a -78 °C en una atmósfera de N_2 . La mezcla resultante se agitó durante 0,5 h y a continuación se añadió una solución de 2-(ciclopropilamino)-2-metilpropan-1-ol (7,74 g, 60 mmol, 1,0 equiv) en DCM (20 ml) gota a gota a -78 °C y, a continuación, se agitó durante otra 1 h. A continuación se añadió TEA (36,4 g, 0,36 moles, 6,0 equiv) y se continuó la agitación durante 20 min a temperatura ambiente. A continuación, la reacción se diluyó con DCM (200 ml) y se lavó con $NaHCO_3$ ac. y salmuera, se deshidrató sobre Na_2SO_4 , se concentró dando el producto bruto, el cual se purificó con destilación a presión reducida. Esto dio como resultado 1,0 g (13 %) de 2-(ciclopropilamino)-2-metilpropanal como un aceite incoloro.

Etapa 4

- 30 Una solución de 3-((S)-2-((4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)-3-oxopropanonitrilo (118 mg, 0,25 mmol, 1,0 equiv.), 2-(ciclopropilamino)-2-metilpropanal (0,16 g, 1,25 mmol, 5,0 equiv.) y una gota de piperidina en MeCN (10 ml) se agitó durante una noche a 40 °C. El disolvente se retiró y el residuo se purificó en HPLC de preparación. Condiciones: (1#-Pre-HPLC-001(SHIMADZU)): Columna, de SunFire preparativa C18, 19 * 150 mm 5um; fase móvil, agua con 0,05 % de TFA y CH_3CN (40 % CH_3CN hasta 100 % en 20 min); Detector, 254 nm. Esto dio como resultado 40 mg (27 %) del compuesto del título en forma de un sólido blanco y sal de TFA bis. LC-MS: m/z 581 ($M+ H^+$).

Ejemplo 26

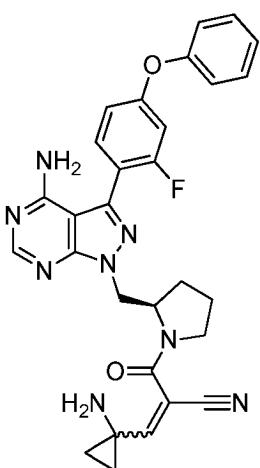
- 40 Síntesis de 2-((S)-2-((4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-4-(2-metoxietilamino)-4-metilpent-2-enonitrilo



A una suspensión de 4-amino-2-((S)-2-((4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-4-metilpent-2-enonitrilo (210 mg, 0,39 mmol, 1,0 equiv.), KI (130 mg, 0,78 mmol, 2,0 equiv.) y carbonato de potasio (166 mg, 1,17 mmol, 3,0 equiv.) en CH₃CN (15 ml), se añadió 1-bromo-2-metoxietano (160 mg, 1,17 mmol, 3,0 equiv.). La suspensión resultante se agitó a 50 °C durante la noche. El disolvente se eliminó a presión reducida y, a continuación, se añadió agua (20 ml) al residuo. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (30 ml*3). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se deshidrataron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo se purificó en HPLC de preparación. Condiciones: (1#-Pre-HPLC-001(SHIMADZU)): Columna, SunFire preparativa C18, 19 * 150 mm 5um; fase móvil, agua con 0,5 % NH₄OH y CH₃CN (40 % CH₃CN hasta 100 % en 20 min); Detector, 254 nm. Esto dio como resultado 8,7 mg (3,7 %) del compuesto del título en forma de un sólido blanquecino. MS (ESI, pos. ion) m/z: 599 (M+1).

Ejemplo 27

Síntesis de (R)-2-((4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-3-(1-aminociclopropil)acrilonitrilo



Etapa 1

A una solución de (1-(hidroximetil)ciclopropil)carbamato de terc-butilo (Bioorg. Med. Chem. Lett., 2008, 18(6), 2188) (135 mg, 0,72 mmol) en DCM (8 ml), se añadió peryodinano de Dess-Martin (277 mg, 0,65 mmol). Después de agitar durante 1 hora, la reacción se filtró a través de Celite y se concentró hasta obtener un aceite amarillo, que se purificó adicionalmente mediante Isolera (7 %-70 % de acetato de etilo/hexanos) para proporcionar 84 mg (87 %) de (1-formilciclopropil)-carbamato de terc-butilo en forma de un sólido blanco.

Etapa 2

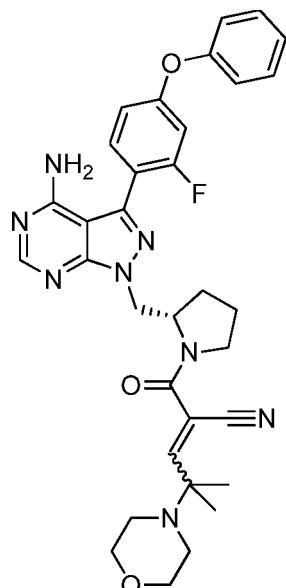
A una solución de 3-[(2R)-2-[[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]metil]pirrolidin-1-il]-3-oxo-propanonitrilo (100 mg, 0,2100 mmol) disuelta en metanol (4 ml) y DCM (4 ml), se añadió piperidina (0,1 ml, 0,8500 mmol) y N-(1-formilciclopropil)carbamato de terc-butilo (58,9 mg, 0,3200 mmol). La reacción se calentó a reflujo durante 6 horas y, a continuación, se enfrió y se concentró. El residuo se disolvió en acetato de etilo (50 ml) y se lavó con agua (50 ml) y a continuación salmuera. La capa orgánica se deshidrató ($MgSO_4$), se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante Isolera (1 %-8 % de MeOH/DCM) para proporcionar 39 mg (13 % de rendimiento) de N-[1-3-[(2R)-2-[[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]metil]pirrolidin-1-il]-2-ciano-3-oxo-prop-1-enil]ciclopropil]carbamato de terc-butilo.

Etapa 3

A una solución de N-[1-3-[(2R)-2-[[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]metil]pirrolidin-1-il]-2-ciano-3-oxo-prop-1-enil]ciclopropil]carbamato de terc-butilo (27 mg, 0,04 mmol) en DCM (3 ml), se añadió TFA (1 ml). La solución se agitó durante 5 horas y a continuación se concentró. El residuo se purificó por CCF de preparación (5 % de MeOH/DCM) para proporcionar 2,68 mg (12 %) del compuesto del título. MS (pos. ion) m/z: 539 (M+I).

Ejemplo 28

20 Síntesis de 2-[(2S)-2-[(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)metil]pirrolidin-1-carbonil]-4-metil-4-morfolino-pent-2-enonitrilo.

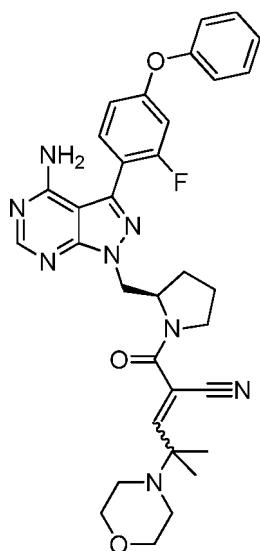


25 A un tubo sellado, se añadió 3-[(2S)-2-[[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]metil]pirrolidin-1-il]-3-oxo-propanonitrilo (900 mg, 1,91 mmol), etanol (12 ml), piperidina (0,23 ml, 2,29 mmol) y 2-metil-2-morfolinopropanal (0,49 ml, 2,86 mmol). El tubo se selló y se calentó hasta 105 °C durante 24 horas. La mezcla se enfrió a continuación, se concentró y se disolvió a continuación en acetato de etilo (100 ml) y se lavó con ácido cítrico al 5 % (100 ml) y a continuación salmuera. La capa orgánica se deshidrató ($MgSO_4$), se filtró y se concentró. El material bruto se purificó mediante Isolera (tamaño de columna 100 g). El sistema disolvente 4 %-8 % MeOH/EtOAc) para obtener 245 mg (21 % de rendimiento) del compuesto del título. MS (pos. ion) m/z: 611 (M+1).

30 Procediendo como se ha descrito anteriormente sustituyendo el 3-[(2S)-2-[[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]metil]pirrolidin-1-il]-3-oxo-propanonitrilo con (R)-3-(3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-il)-3-oxopropanonitrilo, se preparó (R)-2-(3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-4-metil-4-morfolinopent-2-enonitrilo.

Ejemplo 29

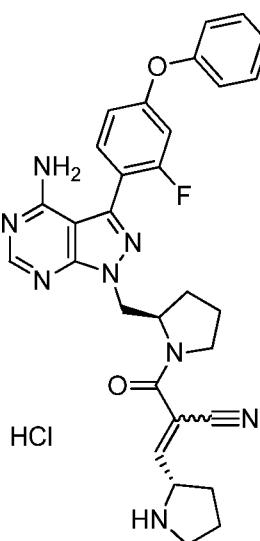
40 Síntesis de 2-[(2S)-2-[(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)metil]pirrolidin-1-carbonil]-4-metil-4-morfolino-pent-2-enonitrilo.



5 A un tubo sellado, se añadió 3-[(2R)-2-[(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenyl)-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-yl]metil]pirrolidin-1-yl]-3-oxo-propanonitrilo (762,6 mg, 1,62 mmol), 2-metil-2-morfolino-propanal (508,54 mg, 3,23 mmol), piperidina (0,08 ml, 0,81 mmol) y etanol (6 ml). El tubo se selló y calentó a 100 °C. Después de 22 horas, la reacción se enfrió y se evaporó. El residuo se purificó por Isolera (tamaño de columna 100 g, 3 %-7 % MeOH/EtOAc) para obtener 550 mg (56 % de rendimiento) del compuesto del título. MS (pos. ion) m/z: 611 (M+1).

10 Ejemplo 30

Síntesis de HCl de 2-[(2R)-2-[(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenyl)-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-yl]metil]pirrolidin-1-yl]-3-[(2S)-pirrolidin-2-yl]prop-2-enonitrilo



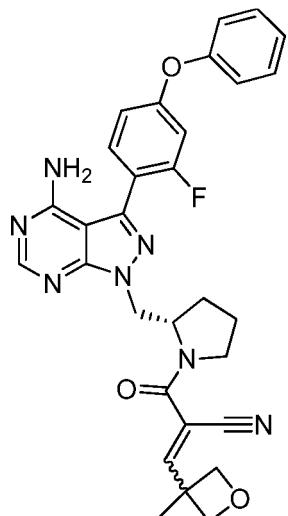
15 *Etapa 1*
 A un tubo sellado, se añadió 3-[(2R)-2-[(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenyl)-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-yl]metil]pirrolidin-1-yl]-3-oxo-propanonitrilo (507 mg, 1,07 mmol), (2S)-2-formilpirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,2 ml, 1,1 mmol), piperidina (0,05 ml, 0,54 mmol) y etanol (3 ml). El tubo se tapó y se calentó a 100 °C durante 16 horas. La reacción no estaba completa, por lo que se añadió una cantidad adicional de (2S)-2-formilpirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (732 mg, 3 eq.) y se continuó con el calentamiento durante 4 horas a 110 °C. La reacción se enfrió y se concentró y, a continuación, se disolvió en DCM (50 ml) y se lavó con agua (50 ml) y salmuera. La capa orgánica se deshidrató ($MgSO_4$), se filtró y se concentró. El material resultante se purificó mediante Isolera (250 g de columna; 2 %-3 % de MeOH/DCM) para proporcionar 403 mg (57 %) de (2S)-2-[(2R)-2-[(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenyl)-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-yl]metil]pirrolidin-1-yl]-2-ciano-3-oxo-prop-1-enil]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo.

Etapa 2

A una solución de (2S)-2-[3-[(2R)-2-[[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxy-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]metil]pirrolidin-1-il]-2-ciano-3-oxo-prop-1-enil]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (84 mg, 0,13 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml), se añadió HCl 4N (0,16 ml). La solución se agitó durante 16 h a temperatura ambiente y después se concentró. El residuo se disolvió en metanol (~1 ml) y se añadió gota a gota a éter etílico (20 ml) mientras se agitaba. El sólido resultante se recogió mediante filtración proporcionando 42 mg (59 %) del compuesto del título como una sal de HCl. MS (pos. ion) m/z: 553 (M+1).

Ejemplo 31

2-[(2S)-2-[[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxy-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]metil]-pirrolidin-1-carbonil]-3-(3-metiloxetan-3-il)prop-2-enonitrilo



A una suspensión acuosa de 3-[(2S)-2-[[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxy-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]metil]pirrolidin-1-il]-3-oxo-propanonitrilo (74 mg, 0,16 mmol) en etanol (3 ml), se añadió 3-metiloxetano-3-carbaldehído (78,54 mg, 0,78 mmol) y, a continuación, piperidina (0,02 ml, 0,16 mmol) y la mezcla se calentó hasta 80 °C con agitación. Después de 3 h, la mezcla se enfrió y se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera, se deshidrató con sulfato de sodio y el filtró. Los disolventes se retiraron produciendo un aceite que se purificó por cromatografía en columna (gradiente de cloruro de metileno puro a 95-5 de cloruro de metileno:MeOH). Las fracciones puras se concentraron y, a continuación, se extrajeron en acetonitriloagua, se congelaron y liofilizaron para proporcionar 2-[(2S)-2-[[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxy-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]metil]pirrolidin-1-carbonil]-3-(3-metiloxetan-3-il)prop-2-enonitrilo en forma de un sólido incoloro que pesaba 14 mg.

Los compuestos de la fórmula (III) pueden prepararse como se describe en la solicitud PCT n.º de publicación WO 2011/060440.

Ejemplos biológicos**Ejemplo 1 Ensayo TR-FRET de tirosina quinasa**

La inhibición de una quinasa por un compuesto de la presente invención se puede medir por métodos bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, la inhibición de una actividad enzimática de quinasa por los compuestos de la presente invención puede medirse utilizando TR-FRET (transferencia de energía de resonancia de fluorescencia resuelta en el tiempo) (Invitrogen folleto: Optimización de un ensayo de LanthaScreen Kinase para BTK). Aquí, se observa una señal solamente cuando un anticuerpo de fosfotirosina acoplado a Europio se une al péptido fosforilado. Los compuestos se preparan primero en 100 % DMSO y se diluyen 10 veces en serie diluyendo 3 veces. Después, se transfieren 2,5 µl de inhibidor a 4 veces la concentración final del ensayo a la placa de ensayo de 384 pocillos (catálogo Coming n.º 3676). A continuación se prepara una solución de 2 veces la concentración final de enzima quinasa apropiada y después se prepara por adelantado sustrato de péptido acoplado a Alexafluor 647 (catálogo Invitrogen n.º 5693) en un tampón de quinasa de 50 mM Hepes pH 7,5, 10 mM de MgCl₂ y EGTA 1 mM. Para esta solución, la concentración final de la quinasa y el péptido adecuados es, de forma típica, de 1 nM y 100 nM, respectivamente. Se añadieron 5 µl de esta mezcla de 2 veces de quinasa y péptido como segunda etapa del procedimiento a la placa de ensayo de 384 pocillos. Para iniciar la reacción enzimática, se añaden 2,5 µl de una solución de ATP en exceso de 4 veces en tampón de quinasa a la placa de ensayo de 384 pocillos. La concentración final de ATP se ajusta, de forma típica, al valor Km para ATP. Se deja que la reacción continúe durante 60 minutos. Durante la reacción de quinasa, se prepara una solución interruptora que consiste en EDTA y un anticuerpo de fosfotirosina que contiene Europio (n.º de catálogo Invitrogen

5692) en tampón de dilución de TR-FRET (n.º de catálogo Invitrogen 3574). La solución interruptora contiene una concentración de EDTA de 20 mM y una concentración de anticuerpos de 4 nm. Después de los 60 min de reacción, se añaden 10 µl de la solución interruptora a todos los pocillos. Cada pocillo se mezcla y se incuba durante 30 minutos a temperatura ambiente. Las placas se leen en un lector de placas de Perkin Elmer Envision TR-FRET bajo condiciones 5 LanthaseScreen. La longitud de onda de excitación es 337 nm y las longitudes de onda de emisión son 620 nm y 665 nm. Los datos se obtienen como la relación de emisión a 665 nm/emisión a 620 nm y se representan en función de la concentración del compuesto para determinar la potencia del compuesto. Aquí, se observa una señal solamente cuando un anticuerpo de fosfotirosina acoplado a Europio se une al péptido fosforilado.

10 Ejemplo 2

Ensayo de actividad enzimática Btk

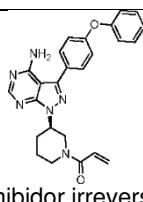
15 Se usó un ensayo de quinasa basado en Caliper (Caliper Life Sciences, Hopkinton, MA) para medir la inhibición de la actividad de la quinasa Btk de un compuesto de fórmula (I). Se incubaron diluciones en serie de los compuestos de prueba con Btk recombinante humano (2 nM), ATP (40 µM) y un sustrato de péptido fosfoaceptor FAM-GEEPLYWSFPAKKK-NH₂ (1 µM) a temperatura ambiente durante 3 h. Después, la reacción se terminó con EDTA, la concentración final 20 mM y el producto de reacción fosforilado se cuantificó en un Caliper Desktop Profiler (Caliper LabChip 3000). El porcentaje de inhibición se calculó para cada dilución del compuesto y se calculó la concentración que produjo 50 % de inhibición. Este valor se presenta como el IC₅₀. A continuación, se proporciona el IC₅₀ para un número representativo de compuestos de la invención (* = ejemplo comparativo).

N.º Cpd (ver realización L)	IC ₅₀ (µM)	N.º Cpd	IC ₅₀ (µM)
Tabla 1 Cpd			
1	0,0031	7	0,0013
2	0,0037	8*	0,13
3*	0,175	9*	0,98
4	0,061	10	0,0054
5	0,001	11*	0,014
6*	0,365	15A*	0,0017
17A*	0,0021	24A	0,0062
18A*	0,0023	25A	0,0096
22A	0,0018	27A	0,004
28*	0,017	30A*	0,0017
31A	0,002	36A*	0,0043
32A	0,0017	37A*	0,0042
34	0,0048	39A	0,0071
35A*	0,0044	22B	0,0026
25B	0,14	44A	0,005
27B	0,0006	44B	0,003
39B	0,0038	54A	0,002
41A	0,0032	56A	0,0033
43A	0,0018	57B	0,01
63B	0,033	69A	0,005
65B	0,056	70A	0,011
67	0,027	72A	0,0016
42A	0,0028	72B	0,028
73B	0,011	79B	0,003
77B	0,007	59B	0,026
71A	0,007	80B	0,004
74B	0,008	81A	0,0044
75B	0,10	81B	0,0059
76B	0,007	82A	0,0022
78B	0,0075	82B	0,113
87B	0,012	83A	0,0014
84A	0,0036	83B	0,016
84B	0,0004	85A	0,0004

N.º Cpd (ver realización L)	IC ₅₀ (um)	N.º Cpd	IC ₅₀ (um)
85B	0,0172	89A	3,1
87B	0,012	89B	6,6
88B	0,029	90A	0,052
95A	0,0265	95B	0,0032
102A	0,002	102B	0,006
104A	0,001	104B	0,020
105A	0,0013	105B	0,0255
106A	0,006	124A	0,002
106B	0,0015	126A	0,003
133A	0,007	139A	0,0007
156A	0,0073	171B	0,007
173B	0,034	175A	0,003
175B	0,001	182B	0,002
183B	0,003	184B	0,005
185B	0,011	186	0,0037
188	0,0007	195	0,006
180A	0,037	180B	0,004
162A	0,0009	197B	0,0325
29A	0,0027	125A	0,002

Ejemplo 3Reversibilidad de unión

5 Se desarrolló el siguiente método para diferenciar compuestos que forman enlaces irreversibles con sus dianas, tales como compuestos de acrilamida, a partir del compuesto que se une reversiblemente. Las reacciones se prepararon con la diana proteica a una concentración más alta que los compuestos de interés. Los compuestos reversibles e irreversibles se unieron a la diana y se agotaron desde la solución. A continuación, las reacciones se trataron con perturbaciones que 10 incluían tanto desnaturización con clorhidrato de guanidina 5 M como digestión con tripsina, afectando al plegado adecuado de la diana. Se descubrió que la perturbación devolvía los compuestos reversibles a la solución debido a la 15 disociación de la diana mientras que los compuestos irreversibles permanecían unidos a la diana. La concentración de compuesto en solución se valoró tanto antes como después de perturbación utilizando cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC) acoplada a espectrometría de masas en tandem. Con esta técnica, se demostró que un compuesto 1 que contiene acrilamida (mostrado a continuación en la tabla; ejemplo comparativo) se agotaba desde la solución tanto en estado natural como perturbado, mientras que los compuestos reversibles 1 y 27 se agotaban en estado plegado pero regresaban a la solución después de la perturbación de la diana (Ver la tabla más abajo; * = ejemplo comparativo).

Cpd	¿Compuesto en solución en el estado nativo?	¿Compuesto en solución en el estado desnaturizado o digerido?
 *Inhibidor irreversible	no	no
1	no	sí
27A	no	sí

Ejemplos de formulaciónEjemplo 1

25 Compuestos moderadamente solubles disueltos en lípidos contenidos en cápsulas de gelatina dura con recubrimiento entérico

24 g de un compuesto moderadamente soluble se disuelve como una solución al 12 % (p/p) de tricaprilato/tricaprato de glicerilo (Captex®355) añadiendo primero a un recipiente de mezclado de 0,5 kg de vidrio 88 g de Captex, seguido de 24 g del fármaco y agitación suave durante 5 minutos, y seguido a continuación de

los 88 g restantes del Captex y agitando durante la noche hasta su disolución. Se suministran 200 mg de la solución de fármaco a cada una de 900 cápsulas de gelatina dura (tamaño 1). Las cápsulas Licap de gelatina dura Coni-Snap (Capsugel) y las juntas de cuerpo, a continuación, se pulverizan con etanol acuoso al 50 % durante aproximadamente 1 segundo, para reducir la temperatura de sellado de la gelatina. Las cápsulas se sellan a continuación mediante calentamiento de la junta a 55 °C durante aproximadamente 1 minuto.

Las cápsulas de gelatina rellenas se colocan en un recubridor de lecho fluidizado para aplicar el recubrimiento entérico. La solución de recubrimiento es Eudragit L30D 82,89 % mezclado con solución acuosa al 10 % de PEG 6000 (8,29 % p/p), talco (8,29 % p/p) y 0,51 % de simeticona. Se utiliza una bomba peristáltica (6-10 rpm) para suministrar la solución de pulverización a la boquilla. La dispersión se agita lentamente. El lecho fluidizado se emplea con temperaturas de entrada y salida, respectivamente de 55 y 45 °C, con una presión de atomización de 1,2-1,5 kg/cm², y una velocidad de aire de escape de 42 pies³/min. Las cápsulas con recubrimiento entérico se pulverizan hasta una ganancia de peso de 5 % y, a continuación, se deshidratan a 45 °C. Las cápsulas se envasan en botellas de HDPE tapadas y selladas y se almacenan a temperatura ambiente.

15 Ejemplo 2

Fármaco en forma de comprimido con liberación retardada, no entérica, preparado por recubrimiento

20 Para elaborar núcleos de comprimido de liberación inmediata de un compuesto descrito en la presente memoria, se prepara una granulación de alto esfuerzo cortante mezclando 10 kg del fármaco de interés, 1 kg de celulosa microcristalina o lactosa o una combinación de los dos excipientes y 900 g de almidón en un recipiente de granulación. Después de formar la masa húmeda mediante granulación con agua, los gránulos se deshidratan en un secador de lecho fluidizado hasta que el contenido de agua es inferior a 3 %. Después de moler la granulación deshidratada, se tamiza a través de una malla de 16 a 20 mesh. Este granulado se mezcla a continuación con 400 g de glicolato de almidón de sodio, 40 g de estearato de magnesio y 20 g de dióxido de silicio. Esta mezcla en polvo se comprime a continuación utilizando una prensa para formar comprimidos convencional equipada con herramientas B para obtener un peso de comprimido de entre 100 y 600 mg.

30 Para preparar un recubrimiento de liberación retardada en estos comprimidos, se elabora una solución de recubrimiento que comprende Eudragit RS 30D 35 %, Eudragit RL 30D 4,97 %, talco 7 %, citrato de trietilo 8 %, simeticona 0,03 % y agua al 45 %. El talco y el agua se cargan en un recipiente de acero inoxidable y se mezclan a continuación lentamente hasta quedar suspendidos. En un segundo recipiente de acero inoxidable, se mezclan el Eudragit RS 30D y la simeticona y seguidamente se añaden el Eudragit RL 30D y el plastificante. Finalmente, se añade la suspensión de talco para formar la solución de recubrimiento. A continuación los comprimidos se colocan en un recubridor de lecho fluidizado y se recubren con una cantidad que va de aproximadamente la mitad a 1,5 veces el peso de los comprimidos hasta alcanzar el incremento de peso deseado. Se puede agregar talco para espolvorear los comprimidos durante el recubrimiento. Después del recubrimiento, los comprimidos recubiertos se secan.

40 Ejemplo 3

Compuesto en forma de comprimido de liberación retardada no entérica preparada mediante recubrimiento con prensa

45 Como en el ejemplo 2, para elaborar núcleos de comprimido de liberación inmediata de un compuesto descrito en la presente memoria, se prepara una granulación de alto esfuerzo cortante mezclando 10 kg del fármaco, 1 kg de celulosa microcristalina o lactosa o una combinación de los dos excipientes y 900 g de almidón en un recipiente de granulación. Después de formar la masa húmeda granulando con agua, los gránulos se secan en un secador de lecho fluidizado hasta que el contenido de agua fue inferior a 3 %. Después de moler la granulación deshidratada, se tamiza a través de una malla de 16 a 20 mesh. Este granulado se mezcla a continuación en un mezclador en V pequeño con 400 g de glicolato de almidón de sodio, 40 g de estearato de magnesio y 20 g de dióxido de silicio. Esta mezcla en polvo luego se conforma a modo de comprimidos utilizando una prensa de fabricación de comprimidos Manesty Dry-Cota con una matriz redonda de 0,2031" de cara plana y punzón. Se controla la dureza de la tabla a 4±2 kp.

55 Para aplicar el recubrimiento con prensa, se mezclan 2 kg de hipromelosa 2208 y 2 kg de celulosa microcristalina en un mezclador en V durante 10 minutos. A continuación se añaden 0,04 kg de estearato de magnesio y se mezcla durante 10 minutos más. Los núcleos mencionados anteriormente se recubren a continuación en una prensa Dry-Cota con una matriz cóncava, poco profunda, de 0,3600" y punzón.

60 Ejemplo 4

Fármaco en perlas con recubrimiento entérico

65 Se mezcla 1 kg del fármaco y se mezclan 0,1 kg de talco durante 15 minutos en un mezclador en V. A continuación se tritura y tamiza para obtener un polvo fino. Se prepara una solución aglutinante con PVP al 10 % (p/v) en agua. A continuación se carga una cubeta de recubrimiento con 1 kg de esferas inertes de azúcar (de 20 a 50 mesh). Las esferas

de azúcar se pulverizan a continuación con la solución aglutinante y la mezcla de fármacos se aplica a las esferas hasta que se consumió todo el fármaco. Las perlas cargadas con fármaco se secan entonces en un secador de lecho fluidizado.

5 Se carga un recubridor de lecho fluidizado con 1 kg de las perlas cargadas de fármaco anteriores. A continuación, las perlas se cubren con 1 kg de la solución de recubrimiento del ejemplo 1 y a continuación se secan. Se puede usar talco para reducir la pegajosidad durante el proceso de recubrimiento.

Ejemplo 5

10 Determinación de la biodisponibilidad... Administración al estómago frente a intraduodenal

15 Se adquirieron ratas con catéteres intraduodenales implantados quirúrgicamente. Las ratas se dosificaron con solución o suspensión de (S)-2-(2-((4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-4-metil-4-morfolinopent-2-enonitrilo; mediante inyección de bolo: se aplicó sonda gástrica para medir la exposición tras la dosificación oral o dosificación mediante administración a través del catéter intraduodenal para medir la exposición sin pasar por el estómago. El compuesto se dosificó a 20 mg/kg a un volumen de dosis de 2 ml/kg. Se extrajo sangre en diferentes momentos hasta 24 horas y el compuesto se cuantificó mediante LC/MS/MS para obtener las concentraciones plasmáticas. Los parámetros PK se calcularon mediante el software comercialmente disponible y las mediciones de exposición se usaron para evaluar las diferencias en las vías de dosificación. La tabla siguiente resume las exposiciones medidas por el área bajo la curva (AUC), la concentración en su máximo (Cmáx) y la biodisponibilidad.

	Dosificación a 20 mg/kg en ciclodextrina al 15 %				Dosificación en suspensión de goma xantano al 0,5 %	
	Experimento 1		Experimento 2			
Parámetro PK	PO	ID	PO	ID	PO 100 mg/kg	ID 100 mg/kg
AUC (ng·h/ml)	153,9	629,8	647,0	1505,0	858,3	1896,2
Cmáx (ng/ml)	145	1405,0	405,8	1646,7	148,7	870,3
F(%)	6,6	27,0	27,8	64,6	7,4	16,3
% aumento	409		232		220	

Ejemplo 6

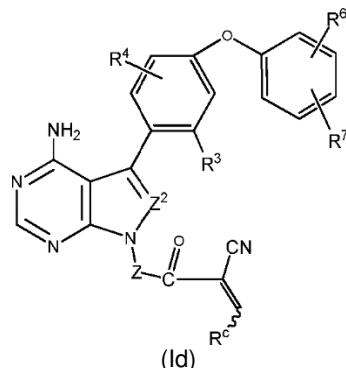
25 Ensayo in vitro de liberación

30 La capacidad de una forma de dosificación para liberar un compuesto descrito en la presente memoria a partir de una forma de dosificación a un pH determinado puede determinarse mediante métodos bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, la eficacia de la formulación con recubrimiento entérico para liberar el compuesto de la invención a pH deseado puede determinarse realizando la desintegración y el estudio de disolución en un aparato USP 1 o 2 calibrado, con y sin el ajuste de tensioactivo a una velocidad y temperatura de agitación adecuadas. La solubilidad se determina inicialmente a pH inferior, por ejemplo, en HCl 0,1 N durante un período de tiempo (por ejemplo, 2 h) a 37 °C para determinar si se ha liberado algún fármaco. El recubrimiento entérico se considera aceptable si < 10 % del fármaco se libera en un medio de pH bajo. El pH del medio se ajusta a continuación al pH deseado (por ejemplo, a un pH de 5,5) con un tampón a 37 °C, momento en que el recubrimiento entérico debe desintegrarse y liberar el fármaco en el medio. Las muestras se retiran y analizan para determinar la concentración del fármaco en un tiempo predeterminado (por ejemplo, 15, 30, 45 minutos, etc.). La solubilidad (concentración) del compuesto de la invención puede determinarse utilizando espectroscopía UV o mediante HPLC equipado con un detector UV frente a una curva de concentración predeterminada usando el patrón de referencia. Para mejorar la solubilidad del fármaco, se puede añadir al medio un tensioactivo (por ejemplo, Tween 80, TPGS, SLS).

REIVINDICACIONES

1. Una formulación oral sólida que comprende (i) una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto, (ii) al menos un recubrimiento seleccionado de un recubrimiento entérico y/o un recubrimiento de liberación retardada no entérico y (iii) al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, en donde dicho compuesto es:

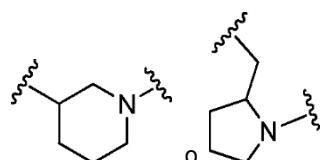
- 5 (a) un compuesto de fórmula (Id) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



10

en donde:

- 15 Z^2 es $-N$ o $-CR^2$ - donde R^2 es hidrógeno o alquilo;
 R^3 y R^4 son independientemente hidrógeno, metilo, cloro, fluoro, ciclopropilo, hidroxilo, metoxi, ciano, trifluorometilo o trifluorometoxi;
 R^6 y R^7 son independientemente hidrógeno, metilo, metoxi, fluoro, cloro, trifluorometilo, trifluorometoxi o ciano;
20 Z es $-(\text{alquilen})-NR^a-$,



- 25 cada anillo sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo, hidroxilo, y haluro, y donde R^a es independientemente hidrógeno o alquilo; y
30 R^c es alquilo, haloalcoxi, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilenNR^dR^e o cicloalquilen(alquilen)NR^dR^e (donde R^d y R^e son independientemente hidrógeno, alquilo o cicloalquilo) o R^c es heterociclico monocíclico saturado de 3 a 6 miembros que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de N, O y S y está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados de hidroxi, alquilo y fluoro; o

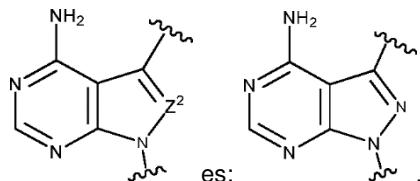
- 35 (b) un compuesto seleccionado de:

- 35 N-(2-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-1-ciano-2-ciclopropiletenosulfonamida;
40 N-(2-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-1-ciano-2-ciclopropil-N-metiletenosulfonamida;
45 2-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil 2-ciano-3-ciclopropilacrilato;
2-((2-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)sulfonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo; y
2-(5-((4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)oxazol-2-il)-3-ciclopropilacrilonitrilo;

45 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

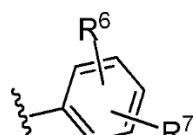
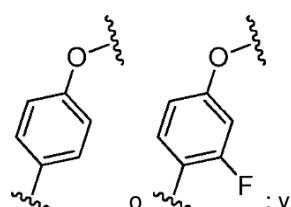
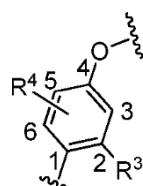
- 50 2. Una formulación oral sólida según la reivindicación 1, en donde:

5 R^c es alquilo, haloalcoxi, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilenNR^dR^e (donde R^d y R^e son independientemente hidrógeno, alquilo, o cicloalquilo), o heterociclico monocíclico saturado de 3 a 6 miembros que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de N, O, y S y opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados de hidroxilo, alquilo y fluoro; y

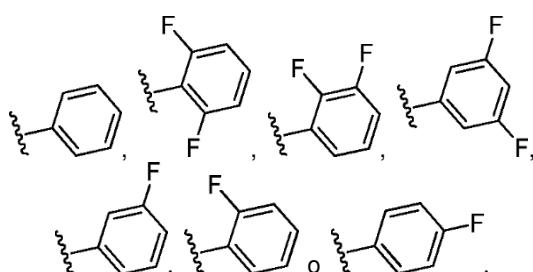


3. Una formulación oral sólida según la reivindicación 2, en donde:

10 es un anillo de fórmula:

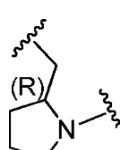


es un anillo de fórmula:



- 20 4. Una formulación oral sólida según la reivindicación 3 en donde:

25 Z es

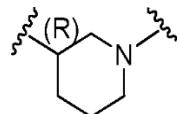


30 opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo, hidroxilo, y haluro; y
 R^c es $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NHCH}_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NHCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NHciclopropilo}$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$, o- $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{morfolin-4-ilo}$.

5. Una formulación oral sólida según la reivindicación 3 en donde:

Z es

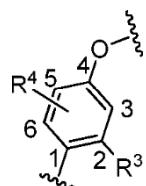
5



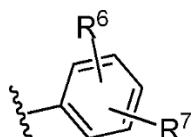
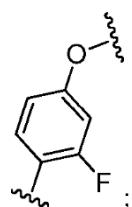
el cual está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo, hidroxilo, y haluro; y

10 R^c es isopropilo, terc-butilo, -C(CH₃)₂NH₂, -C(CH₃)₂NHCH₃, -C(CH₃)₂NHCH₂CH₃, -C(CH₃)₂NHCH(CH₃)₂, -C(CH₃)₂NHciclopropilo, -C(CH₃)₂NH(CH₂)₂OCH₃, -C(CH₃)₂OCH₂CH₃, -C(CH₃)₂N(CH₃)₂, -C(CH₃)₂morfolin-4-ilo, ciclopropilo, 2-pirrolidinilo, 3- o 4-piperidinilo, 1-metilpiperidin-4-ilo, 1-metilpiperidin-3-ilo o 4-tetrahidropiranilo.

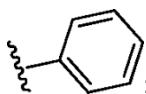
15 6. Una formulación oral sólida según la reivindicación 3 en donde:



20 es un anillo de fórmula:

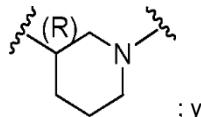


25 es un anillo de fórmula:



Z es

30



; y

35 R^c es un alquilo lineal C₁-C₆ o un alquilo ramificado C₃-C₆, en donde el alquilo lineal C₁-C₆ o alquilo ramificado C₃-C₆ está sustituido con heterocicloamino.

35 7. Una formulación oral sólida según la reivindicación 1 en donde el compuesto es:

40 (R)-2-(2-((4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-4,4-dimetilpent-2-enonitrilo;

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

(R)-2-(2-((4-amino-3-(4-(3-fluorofenoxy)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo;
 (S)-2-(2-((4-amino-3-(4-(3-fluorofenoxy)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo;
 5 (R)-2-(2-((4-amino-3-(4-(3,5-difluorofenoxy)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo;
 (S)-2-(2-((4-amino-3-(4-(3,5-difluorofenoxy)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo;
 10 (R)-2-(2-((4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo;
 (S)-2-(2-((4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo;
 15 (R)-2-(2-((4-amino-3-(4-(2,3-difluorofenoxy)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo;
 (S)-2-(2-((4-amino-3-(4-(2,3-difluorofenoxy)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo;
 20 (R)-2-(2-((4-amino-3-(4-(2,6-difluorofenoxy)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo;
 (S)-2-(2-((4-amino-3-(4-(2,6-difluorofenoxy)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo;
 25 N-(2-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-2-ciano-3-ciclopropilacrilamida;
 (R)-2-(2-((4-amino-3-(4-(2-fluorofenoxy)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo;
 (S)-2-(2-((4-amino-3-(4-(2-fluorofenoxy)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo;
 30 (R)-2-(2-((4-amino-3-(2-fluoro-4-(3-fluorofenoxy)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo;
 (S)-2-(2-((4-amino-3-(2-fluoro-4-(3-fluorofenoxy)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo;
 35 (R)-2-(2-((4-amino-3-(2-fluoro-4-(3,5-difluorofenoxy)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo;
 (S)-2-(2-((4-amino-3-(2-fluoro-4-(3,5-difluorofenoxy)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo;
 40 (R)-2-(2-((4-amino-3-(3-fluoro-4-(fenoxi)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo;
 (S)-2-(2-((4-amino-3-(3-fluoro-4-(fenoxi)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo;
 45 (R)-2-(2-((4-amino-3-(2-fluoro-4-(2,3-difluorofenoxy)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo;
 (S)-2-(2-((4-amino-3-(2-fluoro-4-(2,3-difluorofenoxy)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo;
 (R)-2-(2-((4-amino-3-(2-fluoro-4-(2,6-difluorofenoxy)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo;
 50 (S)-2-(2-((4-amino-3-(2-fluoro-4-(2,6-difluorofenoxy)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo;
 N-(2-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-2-ciano-3-ciclopropilacrilamida;
 N-(2-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-2-metilpropil)-2-ciano-3-ciclopropilacrilamida;
 55 N-(1-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-2-metilpropan-2-il)-2-ciano-3-ciclopropilacrilamida;
 N-(2-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-1-ciano-2-ciclopropil-N-metiletenosulfonamida;
 N-(2-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-1-ciano-2-ciclopropil-N-metiletenosulfonamida;
 60 2-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil 2-ciano-3-ciclopropilacrilato;
 1-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-2-metilpropan-2-il 2-ciano-3-ciclopropilacrilato;
 2-((2-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)sulfonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo;
 65 2-(5-((4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)oxazol-2-il)-3-ciclopropilacrilonitrilo;

(R)-2-(3-(4-amino-5-(4-(3,5-difluorofenoxy)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)piperidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo;
 (S)-2-(3-(4-amino-5-(4-(3,5-difluorofenoxy)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)piperidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo;
 5 (R)-2-(3-(4-amino-5-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)piperidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo;
 (S)-2-(3-(4-amino-5-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)piperidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo;
 10 (R)-2-(2-((4-amino-5-(4-fenoxifenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo;
 (S)-2-(2-((4-amino-5-(4-fenoxifenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo;
 15 (R)-2-(2-((4-amino-5-(4-(3,5-difluorofenoxy)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo;
 (S)-2-(2-((4-amino-5-(4-(3,5-difluorofenoxy)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo;
 20 (R)-2-(2-((4-amino-5-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo;
 (R)-2-(3-(4-amino-6-metil-5-(4-fenoxifenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)piperidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo;
 25 (S)-2-(3-(4-amino-6-metil-5-(4-fenoxifenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)piperidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo;
 (R)-2-(3-(4-amino-5-(4-(3,5-difluorofenoxy)fenil)-6-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)piperidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo;
 (S)-2-(3-(4-amino-5-(4-(3,5-difluorofenoxy)fenil)-6-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)piperidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo;
 30 2-((3R)-3-(4-amino-5-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-6-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)piperidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo;
 2-((3S)-3-(4-amino-5-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-6-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)piperidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo;
 (R)-2-(2-((4-amino-6-metil-5-(4-fenoxifenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo;
 35 (S)-2-(2-((4-amino-6-metil-5-(4-fenoxifenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo;
 (R)-2-(2-((4-amino-5-(4-(3,5-difluorofenoxy)fenil)-6-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo;
 40 (S)-2-(2-((4-amino-5-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-6-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo; o
 (S)-2-(2-((4-amino-5-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-6-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo;
 45 N-(3-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-2,2-dimetilpropil)-2-ciano-3-ciclopropilacrilamida;
 (R)-2-(2-((4-amino-3-(2-metil-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo;
 50 (S)-2-(2-((4-amino-3-(2-metil-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo;
 (R)-2-(2-((4-amino-3-(2-cloro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo;
 (S)-2-(2-((4-amino-3-(2-cloro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo;
 55 (R)-2-(2-((4-amino-3-(4-(2,5-difluorofenoxy)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-4-metilpent-2-enonitrilo;
 (S)-2-(2-((4-amino-3-(4-(2,5-difluorofenoxy)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-4-metilpent-2-enonitrilo;
 60 (R)-4-amino-2-(2-((4-amino-3-(2-fluoro-4-(3-fluorofenoxy)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-4-metilpent-2-enonitrilo;
 (S)-4-amino-2-(2-((4-amino-3-(2-fluoro-4-(3-fluorofenoxy)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-4-metilpent-2-enonitrilo;
 (R)-2-(2-((4-amino-3-(2-fluoro-4-(3-fluorofenoxy)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-4-metilpent-2-enonitrilo;
 65 (S)-2-(2-((4-amino-3-(2-fluoro-4-(3-fluorofenoxy)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-4-metilpent-2-enonitrilo;

5 (S)-2-(3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-4-metilpent-2-enonitrilo;
 (R)-2-(3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-4,4-dimetilpent-2-enonitrilo;
 (S)-2-(3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-4,4-dimetilpent-2-enonitrilo;
 (R)-4-amino-2-(3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-4-metilpent-2-enonitrilo;
 (S)-4-amino-2-(3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-4-metilpent-2-enonitrilo;
 10 (R)-2-(3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-4-metil-4-(metilamino)pent-2-enonitrilo;
 (S)-2-(3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-4-metil-4-(metilamino)pent-2-enonitrilo;
 15 (R)-2-(3-(4-amino-3-(4-(2,3-difluorofenoxy)-2-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-4-(dimetilamino)-4-metilpent-2-enonitrilo;
 (S)-2-(3-(4-amino-3-(4-(2,3-difluorofenoxy)-2-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-4-(dimetilamino)-4-metilpent-2-enonitrilo;
 20 (R)-2-(3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-4-(etilamino)-4-metilpent-2-enonitrilo;
 (S)-2-(3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-4-(etilamino)-4-metilpent-2-enonitrilo;
 (R)-2-(3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-4-(isopropilamino)-4-metilpent-2-enonitrilo;
 25 (S)-2-(3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-4-(isopropilamino)-4-metilpent-2-enonitrilo;
 (R)-2-(3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-4-(ciclopropilamino)-4-metilpent-2-enonitrilo;
 (S)-2-(3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-4-(ciclopropilamino)-4-metilpent-2-enonitrilo;
 30 (R)-2-(3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-4-(2-metoxietil)amino)-4-metilpent-2-enonitrilo;
 (S)-2-(3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-4-((2-metoxietil)amino)-4-metilpent-2-enonitrilo;
 35 (R)-2-(3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-4-ethoxi-4-metilpent-2-enonitrilo;
 (S)-2-(3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-4-ethoxi-4-metilpent-2-enonitrilo;
 (R)-2-(3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-3-40 (1-aminociclopropil)acrilonitrilo;
 (S)-2-(3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-3-(1-aminociclopropil)acrilonitrilo;
 (R)-2-(3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-3-(1-(metil amino)ciclopropil)acrilonitrilo;
 45 (S)-2-(3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-3-(1-(metil amino)ciclopropil)acrilonitrilo;
 (R)-2-(3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-3-(1-(etilamino)ciclopropil)acrilonitrilo;
 (S)-2-(3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-3-50 (1-(etilamino)ciclopropil)acrilonitrilo;
 (R)-2-(3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-3-(1-(isopropil amino)ciclopropil)acrilonitrilo;
 (S)-2-(3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-3-(1-(isopropil amino)ciclopropil)acrilonitrilo;
 55 2-((R)-3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-3-(pirrolidin-2-il)acrilonitrilo;
 2-((S)-3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-3-(pirrolidin-2-il)acrilonitrilo;
 (S)-2-(3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-4-metil-4-60 morfolinopent-2-enonitrilo;
 (R)-2-(3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-3-(1-((dietilamino)metil)ciclopentil)acrilonitrilo;
 (S)-2-(3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-3-(1-((dietilamino)metil)ciclopentil)acrilonitrilo;
 65 (R)-2-(3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-3-(1-((dimetilamino)metil)ciclopentil)acrilonitrilo;

(R)-2-(3-(4-amino-3-(4-(2,3-difluorofenoxy)-2-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-3-(1-(metilamino)ciclopropil)-acrilonitrilo;
 (S)-2-(3-(4-amino-3-(4-(2,3-difluorofenoxy)-2-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-3-(1-(metilamino)ciclopropil)-acrilonitrilo;
 5 (R)-2-(3-(4-amino-3-(4-(2,3-difluorofenoxy)-2-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-3-(1-(etilamino)ciclopropil)-acrilonitrilo;
 (S)-2-(3-(4-amino-3-(4-(2,3-difluorofenoxy)-2-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-3-(1-(etilamino)ciclopropil)-acrilonitrilo;
 10 (R)-2-(3-(4-amino-3-(4-(2,3-difluorofenoxy)-2-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-3-(1-(isopropilamino)-ciclopropil)acrilonitrilo;
 (S)-2-(3-(4-amino-3-(4-(2,3-difluorofenoxy)-2-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-3-(1-(isopropilamino)-ciclopropil)acrilonitrilo;
 15 2-((R)-3-(4-amino-3-(4-(2,3-difluorofenoxy)-2-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-3-(pirrolidin-2-il)acrilonitrilo;
 2-((S)-3-(4-amino-3-(4-(2,3-difluorofenoxy)-2-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-3-(pirrolidin-2-il)acrilonitrilo;
 (R)-2-(3-(4-amino-3-(4-(2,3-difluorofenoxy)-2-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-4-metil-4-morfolinopent-2-enonitrilo;
 20 (S)-2-(3-(4-amino-3-(4-(2,3-difluorofenoxy)-2-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-4-metil-4morfolinopent-2-enonitrilo;
 (R)-2-(3-(4-amino-3-(4-(2,3-difluorofenoxy)-2-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-3-(1-((dietetilamino)metil)-ciclopentil)acrilonitrilo;
 25 (S)-2-(3-(4-amino-3-(4-(2,3-difluorofenoxy)-2-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-3-(1-((dietetilamino)metil)-ciclopentil)acrilonitrilo;
 (R)-2-(3-(4-amino-3-(4-(2,3-difluorofenoxy)-2-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-3-(1-((dimetilamino)-metil)ciclopentil)acrilonitrilo;
 30 (S)-2-(3-(4-amino-3-(4-(2,3-difluorofenoxy)-2-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-3-(1-((dimetilamino)-metil)ciclopentil)acrilonitrilo;
 (R)-2-(3-(4-amino-3-(4-(2,3-difluorofenoxy)-2-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-3-(1-metilpiperidin-4-il)acrilonitrilo;
 (S)-2-(3-(4-amino-3-(4-(2,3-difluorofenoxy)-2-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-3-(1-metilpiperidin-4-il)acrilonitrilo;
 35 (R)-2-(3-(4-amino-3-(4-(2,3-difluorofenoxy)-2-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acrilonitrilo;
 (S)-2-(3-(4-amino-3-(4-(2,3-difluorofenoxy)-2-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acrilonitrilo;
 40 (R)-2-(3-(4-amino-3-(4-(2,3-difluorofenoxy)-2-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-3-(piperidin-4-il)acrilonitrilo;
 2-((R)-3-(4-amino-3-(4-(2,3-difluorofenoxy)-2-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-3-(piperidin-3-il)acrilonitrilo;
 45 2-((S)-3-(4-amino-3-(4-(2,3-difluorofenoxy)-2-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-3-(piperidin-3-il)acrilonitrilo;
 (R)-2-(2-((4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxyfenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-4-metil-4-(piperidin-1-il)pent-2-enonitrilo;
 (S)-2-(2-((4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxyfenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-4-metil-4-(piperidin-1-il)pent-2-enonitrilo;
 50 (R)-2-(2-((4-amino-5-(2-fluoro-4-fenoxyfenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-4-(dimetilamino)-4-metilpent-2-enonitrilo;
 (S)-2-(2-((4-amino-5-(2-fluoro-4-fenoxyfenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-4-(dimetilamino)-4-metilpent-2-enonitrilo;
 (R)-2-(2-((4-amino-5-(4-(2,3-difluorofenoxy)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-3-ciclopropil acrilonitrilo;
 55 (S)-2-(2-((4-amino-5-(4-(2,3-difluorofenoxy)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo;
 (R)-2-(2-((4-amino-5-(4-(2,3-difluorofenoxy)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-4-metilpent-2-enonitrilo;
 (S)-2-(2-((4-amino-5-(4-(2,3-difluorofenoxy)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-4-metilpent-2-enonitrilo;
 60 (R)-2-(2-((4-amino-5-(4-(2,3-difluorofenoxy)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-4,4-dimetilpent-2-enonitrilo;
 (S)-2-(2-((4-amino-5-(4-(2,3-difluorofenoxy)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-4,4-dimetilpent-2-enonitrilo;
 65 (R)-2-(2-((4-amino-5-(4-(2,3-difluorofenoxy)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-4-(dimetilamino)-4-metilpent-2-enonitrilo;

	(S)-2-(2-((4-amino-5-(4-(2,3-difluorofenoxy)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-4-(dimetilamino)-4-metilpent-2-enonitrilo;
5	(R)-2-(2-((4-amino-5-(4-fenoxifenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-4-(dimetilamino)-4-metilpent-2-enonitrilo;
	(S)-2-(2-((4-amino-5-(4-fenoxifenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-4-(dimetilamino)-4-metilpent-2-enonitrilo;
10	(R)-2-(2-((4-amino-5-(4-fenoxifenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-4-metilpent-2-enonitrilo;
	(S)-2-(2-((4-amino-5-(4-fenoxifenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-4-metilpent-2-enonitrilo;
15	(R)-4-amino-2-(2-((4-amino-5-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-4-metilpent-2-enonitrilo;
	(S)-4-amino-2-(2-((4-amino-5-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-4-metilpent-2-enonitrilo;
20	(R)-2-(2-((4-amino-5-(4-fenoxifenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-4-metil-4-morfolinopent-2-enonitrilo
	(S)-2-(2-((4-amino-5-(4-fenoxifenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-4-metil-4-morfolinopent-2-enonitrilo;
25	(R)-2-(2-((4-amino-5-(4-fenoxifenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-4-(dietilamino)-4-metilpent-2-enonitrilo;
	(S)-2-(2-((4-amino-5-(4-fenoxifenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-4-(dietilamino)-4-metilpent-2-enonitrilo;
30	(R)-2-(2-((4-amino-5-(4-fenoxifenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-4-etoxi-4-metilpent-2-enonitrilo;
	(S)-2-(2-((4-amino-5-(4-fenoxifenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-4-etoxi-4-metilpent-2-enonitrilo;
35	(R)-N-(1-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)propan-2-il)-2-ciano-4,4-dimetilpent-2-enamida;
	(S)-N-(1-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)propan-2-il)-2-ciano-4,4-dimetilpent-2-enamida
40	(R)-N-(1-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)propan-2-il)-2-ciano-4-metilpent-2-enamida;
	(S)-N-(1-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)propan-2-il)-2-ciano-4-etoxi-4-metilpent-2-enamida;
45	(R)-N-(1-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)propan-2-il)-2-ciano-4-etoxi-4-metilpent-2-enamida;
	(S)-N-(1-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)propan-2-il)-2-ciano-4-dimetilamino-4-metilpent-2-enamida;
50	(S)-N-(1-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)propan-2-il)-2-ciano-4-dimetilamino-4-metilpent-2-enamida;
	2-((R)-2-((4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-3-((S)-pirrolidin-2-il)acrilonitrilo;
55	2-((R)-2-((4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-3-((R)-pirrolidin-2-il)acrilonitrilo;
	(R)-4-amino-N-(1-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)propan-2-il)-2-ciano-4-metilpent-2-enamida;
60	(S)-4-amino-N-(1-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)propan-2-il)-2-ciano-4-metilpent-2-enamida;
	N-(2-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-2-ciano-3-ciclopropil-N-metilacrilamida;
65	(R)-2-(2-((4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-4-metil-4-(piperidin-1-il)pent-2-enonitrilo;
	(S)-2-(2-((4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-4-metil-4-(piperidin-1-il)pent-2-enonitrilo;
	(S)-N-(1-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)propan-2-il)-2-ciano-4,4-dimetilpent-2-enamida;
	(S)-N-(1-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)propan-2-il)-2-ciano-4-metilpent-2-enamida;
	(S)-N-(1-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)propan-2-il)-2-ciano-4-dimetilamino-4-metilpent-2-enamida;

- (S)-N-(1-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)propan-2-il)-2-ciano-4-
etoxi-4-metilpent-2-enamida;
(S)-4-amino-N-(1-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)propan-2-il)-2-
ciano-4-metilpent-2-enamida;
(S)-N-(1-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)propan-2-il)-2-ciano-3-
ciclopropilacrilamida;
2-[(2R)-2-[[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]metil]-pirrolidin-1-carbonil]-
3-(3-metiloxetan-3-il)prop-2-enonitrilo; o
2-[(2S)-2-[[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]metil]-pirrolidin-1-carbonil]-
3-(3-metiloxetan-3-il)prop-2-enonitrilo;
- o una mezcla de isómeros R y S;
o un isómero (E) o (Z) individual del mismo;
o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores.
15. 8. Una formulación oral sólida según la reivindicación 1 en donde el compuesto es:
(R)-2-(3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-4,4-
dimetilpent-2-enonitrilo;
o un isómero (E) o (Z) individual del mismo;
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
20. 9. Una formulación oral sólida según la reivindicación 1 en donde el compuesto es:
2-(2-((4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-metil)pirrolidin-1-carbonil)-4,4-
dimetilpent-2-enonitrilo;
o un isómero R o S individual del mismo;
o un isómero (E) o (Z) individual del mismo;
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
25. 10. Una formulación oral sólida según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el
recubrimiento es un recubrimiento entérico que se disuelve a un pH de 4,5 a 7.
30. 11. Una formulación oral sólida según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el
recubrimiento es un recubrimiento entérico que es un polímero aniónico.
35. 12. Una formulación oral sólida según la reivindicación 11, en donde el polímero iónico se selecciona de
polimetacrilatos, polímeros basados en celulosa y derivados de polivinilo.
40. 13. Una formulación oral sólida según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el
recubrimiento es un recubrimiento entérico que se disuelve a un pH de 5,5 a 7.
45. 14. Una formulación oral sólida según la reivindicación 1, en donde el compuesto es 2-(3-(4-amino-3-(2-
fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-4,4-dimetilpent-2-enonitrilo;
o un isómero R o S individual del mismo;
o un isómero (E) o (Z) individual del mismo;
o una sal farmacéuticamente aceptable de los compuestos anteriores.
50. 15. Una formulación para usar en el tratamiento de una enfermedad que es una enfermedad autoinmune o
inflamatoria, o cáncer, en donde la formulación es una formulación oral sólida como se define en una
cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14.
55. 16. Una formulación para usar según la reivindicación 15, en donde la enfermedad es inflamación intestinal,
artritis, lupus, artritis reumatoide, artritis psoriásica, osteoartritis, enfermedad de Still, artritis juvenil, diabetes,
miastenia grave, tiroiditis de Hashimoto, tiroiditis de Ord, enfermedad de Graves, síndrome de Sjögren,
esclerosis múltiple, síndrome de Guillain-Barre, encefalomielitis diseminada aguda, enfermedad de Addison,
síndrome de opsoclono-mioclonia, espondilitis anquilosante, síndrome de anticuerpos antifosfolípido, anemia
aplásica, hepatitis autoinmune, enfermedad celiaca, síndrome de Goodpasture, púrpura trombocitopénica
idiopática, neuritis óptica, esclerodermia, cirrosis biliar primaria, síndrome de Reiter, arteritis de Takayasu,
arteritis temporal, anemia hemolítica autoinmune por anticuerpo caliente, granulomatosis de Wegener,
psoriasis, alopecia universalis, enfermedad de Behcet, fatiga crónica, disautonomía, endometriosis, cistitis
intersticial, neuromiotonía, esclerodermia, o vulvodinia, asma, apendicitis, blefaritis, bronquiolitis, bronquitis,
bursitis, cervicitis, colangitis, colecistitis, colitis, conjuntivitis, cistitis, dacrioadenitis, dermatitis, dermatomiositis,
encefalitis, endocarditis, endometritis, enteritis, enterocolitis, epicondilitis, epididimitis, fascitis, fibrositis,
gastroenteritis, hepatitis, hidradenitis supurativa, laringitis, mastitis, meningitis, mielitis, miocarditis,
miositis, nefritis, ooforitis, orquitis, osteitis, otitis, pancreatitis, parotitis, pericarditis, peritonitis, faringitis,
pleuritis, flebitis, neumonitis, neumonía, proctitis, prostatitis, pielonefritis, rinitis, salpingitis, sinusitis, estomatitis,
sinovitis, tendinitis, amigdalitis, uveítis, vaginitis, vasculitis, vulvitis, dermatitis de contacto,

eccema, urticaria, rosácea, y lesiones psoriásicas cicatrizales de la piel, articulaciones, u otros tejidos u órganos y la formulación se administra opcionalmente junto con uno o más agentes antiinflamatorios.

- 5 17. Una formulación para usar según la reivindicación 16, en donde la enfermedad es lupus, artritis reumatoide, artritis psoriásica, síndrome de Sjogren, granulomatosis de Wegener, psoriasis, asma, o uveítis.