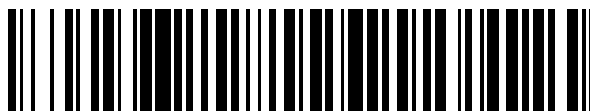


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 714 166**

51 Int. Cl.:

**C07D 401/14** (2006.01)

**C07D 401/04** (2006.01)

**C07D 403/14** (2006.01)

**A61K 31/4725** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.03.2014 E 17152008 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.12.2018 EP 3235814**

54 Título: **Derivados de piridinilo y piridinil triazolona condensado**

30 Prioridad:

**11.03.2013 US 201361776445 P**

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

**27.05.2019**

73 Titular/es:

**TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED  
(100.0%)**

**1-1 Doshomachi 4-chome Chuo-ku  
Osaka-shi, Osaka 541-0045, JP**

72 Inventor/es:

**LAWSON, JOHN DAVID;  
SABAT, MARK;  
SCORAH, NICHOLAS;  
SMITH, CHRISTOPHER;  
VU, PHONG H. y  
WANG, HAIXIA**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

**ES 2 714 166 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Derivados de piridinilo y piridinil triazolona condensado

## 5 Campo de la invención

Esta invención se refiere a derivados de piridinil triazolona y piridinil triazolona condensados, que son inhibidores de la tirosina cinasa de Bruton (BTK), a composiciones farmacéuticas que los contienen y al uso de los inhibidores para tratar enfermedades, trastornos y afecciones asociadas con BTK.

10

Antecedentes de la invención

BTK es un miembro de la familia TEC de proteínas tirosina cinasa no receptoras y está implicada en la regulación del desarrollo, activación y supervivencia de células B, a través de la señalización del receptor de antígenos de células B (BCR). Véase W.N. Khan et al., *Immunity* 3:283-299 (1995); y A.B. Satterthwaite y O.N. Witte, *Immunol. Rev.* 175:120-127 (2000). La mutación del gen que codifica BTK en seres humanos conduce a una afección conocida como agammaglobulinemia ligada al cromosoma X (XLA), que se caracteriza por una función inmunitaria reducida, que incluye una alteración en la maduración de las células B, una disminución de los niveles de inmunoglobulina y células B periféricas, una disminución de la respuesta inmunitaria independiente de las células T y una atenuación de la movilización del calcio después de la estimulación de BCR. Véase F.S. Rosen et al., *N. Engl. J. Med.* 333(7):431-440 (1995); y J.M. Lindvall et al., *Immunol. Rev.* 203:200-215 (2005).

El papel clave de la BTK en el desarrollo de las células B y en las vías de señalización del BCR sugiere que la inhibición de la BTK puede proporcionar un efecto terapéutico beneficioso para el tratamiento del linfoma, los trastornos inflamatorios y las enfermedades autoinmunitarias, entre otros. Los estudios clínicos que implican la reducción de células B maduras mediante el tratamiento con rituximab indican que la artritis reumatoide, el lupus eritematoso sistémico (SLE) y la esclerosis múltiple pueden deberse a una sobreexpresión de células B. Véase J.C. Edwards et al., *N. Engl. J. Med.* 350:2572-81 (2004); C. Favas y D.A. Isenberg *Nat. Rev. Rheumatol.* 5:711-16 (2009); y S.L. Hauser et al. *N. Engl. J. Med.* 358:676-88 (2008). Otros estudios sugieren que la vía de BCR puede estar implicada en la supervivencia de células tumorales en el caso del linfoma no Hodgkin y el linfoma difuso de células B grandes. Véase R. Küppers. *Nat. Rev. Cancer* 5:251-62 (2005); y R.E. Davis et al., *Nature* 463:88-92 (2010). En estudios preclínicos, en ratones con deficiencia en BTK se ha demostrado una disminución de la progresión de la enfermedad en modelos murinos de SLE y resistencia a la artritis inducida por colágeno. Véase M.J. Shlomchik et al., *J. Exp. Med.* 180:1295-1306 (1994); y L. Jansson y R. Holmdahl, *Clin. Exp. Immunol.* 94(3):459-65 (1993). Además, se ha demostrado que un inhibidor selectivo e irreversible de BTK reprime completamente la artritis inducida por colágeno en ratones, al inhibir la producción de anticuerpos y el desarrollo de la enfermedad renal en un modelo de ratón para SLE, y al inducir respuestas clínicas objetivas en perros con linfoma no Hodgkin de células B espontáneo. Véase L.A. Honigberg et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 107(29):13075-80 (2010).

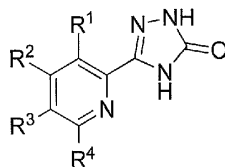
Ciertos inhibidores de tirosina cinasa de Bruton se describen en los documentos WO 99/54286 A2, WO 2002/50071 A1, WO 2007/087068 A2, WO 2008/039218 A2, WO 2008/121742 A2, WO 2007/147771 A2, WO 2009/077334 A1, WO 2009/098144 A1, WO 2009/156284 A1, WO 2010/000633 A1, WO 2010/006947 A1, WO 2008/033834 A1, WO 2010/056875 A1, WO 2010/068788 A1 y WO 2010/068810 A2.

## 45 Compendio de la invención

Esta invención proporciona derivados de piridinil triazolona y piridinil triazolona condensados y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Esta invención también proporciona composiciones farmacéuticas que contienen los derivados de triazolona y proporciona su uso para tratar enfermedades, trastornos y afecciones asociadas con BTK.

50

Un aspecto de la invención proporciona compuestos de Fórmula 1:



1

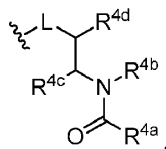
55

un tautómero de los mismos o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o tautómero, en donde:

R<sup>1</sup> se selecciona entre hidrógeno, halo, -CN, alquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub> y -OR<sup>14</sup>;

R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo de benceno o un anillo de piridina, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente entre flúor, cloro y metilo;

R<sup>4</sup> tiene la fórmula



en la que indica un punto de unión;

L se selecciona entre -O-, -CH<sub>2</sub>O- y -N(R<sup>4e</sup>)-;

R<sup>4a</sup> se selecciona entre -CH<sub>2</sub>R<sup>5</sup> y etenilo opcionalmente sustituido con uno a tres metilo; y

(a) R<sup>4c</sup> es hidrógeno, R<sup>4e</sup> se selecciona entre hidrógeno y alquilo C<sub>1-4</sub> cuando L es -N(R<sup>4e</sup>)-, y R<sup>4b</sup> y R<sup>4d</sup>, junto con un átomo de nitrógeno y los átomos de carbono a los que R<sup>4b</sup>, R<sup>4c</sup> y R<sup>4d</sup> están unidos respectivamente, forman un anillo de pirrolidina sin sustituir o un anillo de piperidina sin sustituir; o

(b) R<sup>4b</sup> se selecciona entre hidrógeno y alquilo C<sub>1-4</sub>, R<sup>4d</sup> es hidrógeno, L es -N(R<sup>4e</sup>)-, y R<sup>4c</sup> y R<sup>4e</sup>, junto con los átomos de carbono y un átomo de nitrógeno al que R<sup>4c</sup>, R<sup>4d</sup> y R<sup>4e</sup> están unidos respectivamente, forman un anillo de pirrolidina sin sustituir o un anillo de piperidina sin sustituir; o

(c) R<sup>4d</sup> es hidrógeno, R<sup>4e</sup> se selecciona entre hidrógeno y alquilo C<sub>1-4</sub> cuando L es -N(R<sup>4e</sup>)-, y R<sup>4b</sup> y R<sup>4c</sup>, junto con los átomos de nitrógeno y carbono a los que R<sup>4b</sup> y R<sup>4c</sup> están unidos respectivamente, forman un anillo de pirrolidina sin sustituir o un anillo de piperidina sin sustituir;

R<sup>5</sup> se selecciona entre hidrógeno, halo y alquilo C<sub>1-4</sub>;

cada R<sup>14</sup> se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub> y haloalquilo C<sub>1-4</sub>.

Otro aspecto de la invención proporciona un compuesto que se selecciona entre el grupo de compuestos descrito en los ejemplos, tautómeros del mismo, estereoisómeros de los compuestos de ejemplo y sus tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los compuestos de ejemplo tautómeros y estereoisómeros mencionados anteriormente.

Un aspecto adicional de la invención proporciona una composición farmacéutica que incluye un compuesto de Fórmula 1, un tautómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o tautómero como se ha definido anteriormente, o un compuesto como se ha definido en el párrafo inmediatamente anterior; y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Un aspecto adicional de la invención proporciona un compuesto de Fórmula 1, un tautómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o tautómero como se ha definido anteriormente, o un compuesto seleccionado del grupo de compuestos que se ha definido anteriormente, para su uso como un medicamento.

Un aspecto adicional de la invención proporciona un compuesto de Fórmula 1, un tautómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o tautómero como se ha definido anteriormente para su uso en un sujeto en el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección asociada con BTK.

Un aspecto adicional de la invención proporciona un compuesto de Fórmula 1, un tautómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o tautómero como se ha definido anteriormente, para su uso en el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección en un sujeto, en donde la enfermedad, trastorno o afección se selecciona de reacciones de hipersensibilidad de tipo I, enfermedades autoinmunitarias, trastornos inflamatorios, cáncer y trastornos proliferativos no malignos.

Otro aspecto de la invención proporciona un compuesto de Fórmula 1, un tautómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o tautómero como se ha definido anteriormente para su uso en el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección en un sujeto, en donde la enfermedad, trastorno o afección se selecciona de rinitis alérgica, asma, dermatitis atópica, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, lupus sistémico eritematoso, nefritis por lupus, psoriasis, púrpura trombocitopénica inmunitaria, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, síndrome de Sjögren, espondilitis anquilosante, enfermedad de Behcet, pénfigo vulgar, linfadenopatía plasmacítica idiopática, aterosclerosis, infarto de miocardio y trombosis.

Otro aspecto de la invención proporciona un compuesto de Fórmula 1, un tautómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o tautómero como se ha definido anteriormente para su uso en el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección en un sujeto, en donde la enfermedad, trastorno o afección se selecciona de linfoma de células B, leucemia linfocítica crónica y mieloma múltiple.

Un aspecto adicional de la invención proporciona una combinación de una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula 1, un tautómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o tautómero como se ha definido anteriormente, o un compuesto seleccionado del grupo de compuestos que se ha definido anteriormente, y al menos un agente farmacológicamente activo adicional.

Descripción detallada de la invención

A menos que se indique otra cosa, esta divulgación usa las definiciones que se proporcionan a continuación.

"Sustituido", cuando se usa en relación con un sustituyente o resto químico (por ejemplo, un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>), significa que uno o más átomos de hidrógeno del sustituyente o resto se han reemplazado con uno o más átomos o grupos no hidrógeno, con la condición de que se cumplan los requisitos de valencia y que se produzca como resultado un compuesto químicamente estable a partir de la sustitución.

"Alrededor de" o "aproximadamente", cuando se usa en relación con una variable numérica medible, se refiere al valor indicado de la variable y a todos los valores de la variable que están dentro del error experimental del valor indicado o dentro de  $\pm 10$  por ciento del valor indicado, lo que sea mayor.

"Alquilo" se refiere a grupos hidrocarburo saturados, de cadena lineal y ramificada, que generalmente tienen un número especificado de átomos de carbono (por ejemplo, alquilo C<sub>1-4</sub> se refiere a un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 (es decir, 1, 2, 3 o 4) átomos de carbono, alquilo C<sub>1-6</sub> se refiere a un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, y así sucesivamente). Los ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, s-butilo, i-butilo, t-butilo, pent-1-ilo, pent-2-ilo, pent-3-ilo, 3-metilbut-1-ilo, 3-metilbut-2-ilo, 2-metilbut-2-ilo, 2,2,2-trimetilet-1-ilo, n-hexilo y similares.

"Alquenilo" se refiere a grupos hidrocarburo de cadena lineal y ramificada que tienen uno o más dobles enlaces carbono-carbono y generalmente tienen un número especificado de átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquenilo incluyen etenilo, 1-propen-1-ilo, 1-propen-2-ilo, 2-propen-1-ilo, 1-buten-1-ilo, 1-buten-2-ilo, 3-buten-1-ilo, 3-buten-2-ilo, 2-buten-1-ilo, 2-buten-2-ilo, 2-metil-1-propen-1-ilo, 2-metil-2-propen-1-ilo, 1,3-butadien-1-ilo, 1,3-butadien-2-ilo y similares.

"Alquinilo" se refiere a grupos hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tienen uno o más triples enlaces carbono-carbono y generalmente tienen un número especificado de átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquinilo incluyen etinilo, 1-propin-1-ilo, 2-propin-1-ilo, 1-butin-1-ilo, 3-butin-1-ilo, 3-butin-2-ilo, 2-butin-1-ilo y similares.

"Halo", y "halógeno" pueden usarse indistintamente y se refieren a flúor, cloro, bromo y yodo.

"Haloalquilo", "haloalquenilo", y "haloalquinilo", se refieren, respectivamente, a grupos alquilo, alquenilo y alquinilo sustituidos con uno o más átomos de halógeno, donde el alquilo, alquenilo y alquinilo se han definido anteriormente, y generalmente tienen un número especificado de átomos de carbono. Los ejemplos de grupos haloalquilo incluyen fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo y similares.

"Cicloalquilo" se refiere a grupos hidrocarburo monocíclicos y bicíclicos, saturados, que tienen generalmente un número especificado de átomos de carbono que comprenden el anillo o anillos (por ejemplo, cicloalquilo C<sub>3-10</sub> se refiere a un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 10 átomos de carbono como miembros de anillo). Los grupos hidrocarburo bicíclicos pueden incluir anillos espiro (dos anillos que comparten un átomo de carbono), anillos condensados (dos anillos que comparten dos átomos de carbono y el enlace entre los dos átomos de carbono comunes) y anillos puenteados (dos anillos que comparten dos átomos de carbono, pero no un enlace común). El grupo cicloalquilo puede estar unido a través de cualquier átomo del anillo a menos que dicha unión viole los requisitos de valencia.

Los ejemplos de grupos cicloalquilo monocíclicos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y similares. Los ejemplos de grupos cicloalquilo bicíclico condensado incluyen biciclo[2.1.0]pentanilo (es decir, biciclo[2.1.0]pentan-1-ilo, biciclo[2.1.0]pentan-2-ilo y biciclo[2.1.0]pentan-5-ilo), biciclo[3.1.0]hexanilo, biciclo[3.2.0]heptanilo, biciclo[4.1.0]heptanilo, biciclo[3.3.0]octanilo, biciclo[4.2.0]octanilo, biciclo[4.3.0]nonanilo, biciclo[4.4.0]decanilo y similares. Los ejemplos de grupos cicloalquilo puenteado incluyen biciclo[2.1.1]hexanilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, biciclo[3.1.1]heptanilo, biciclo[2.2.2]octanilo, biciclo[3.2.1]octanilo, biciclo[4.1.1]octanilo, biciclo[3.3.1]nonanilo, biciclo[4.2.1]nonanilo, biciclo[3.3.2]decanilo, biciclo[4.2.2]decanilo, biciclo[4.3.1]decanilo, biciclo[3.3.3]undecanilo, biciclo[4.3.2]undecanilo, biciclo[4.3.3]dodecanilo y similares. Los ejemplos de grupos cicloalquilo espiro incluyen espiro[3.3]heptanilo, espiro[2.4]heptanilo, espiro[3.4]octanilo, espiro[2.5]octanilo, espiro[3.5]nonanilo y similares.

"Cicloalquilideno" se refiere a grupos cicloalquilo monocíclicos divalentes, donde el cicloalquilo se ha definido anteriormente, que están unidos a través de un solo átomo de carbono del grupo, y generalmente tienen un número especificado de átomos de carbono que comprenden el anillo (por ejemplo, cicloalquilideno C<sub>3-6</sub> se refiere a un grupo cicloalquilideno que tiene de 3 a 6 átomos de carbono como miembros de anillo). Los ejemplos incluyen ciclopropilideno, ciclobutilideno, ciclohexilideno y cicloheptilideno.

"Cicloalquenilo" se refiere a grupos hidrocarburo monocíclicos y bicíclicos, parcialmente insaturados, que tienen generalmente un número especificado de átomos de carbono que comprenden el anillo o anillos. Como con los grupos cicloalquilo, los grupos cicloalquenilo bicíclicos pueden incluir anillos espiro, condensados o puenteados. De forma análoga, el grupo cicloalquenilo puede estar unido a través de cualquier átomo del anillo, y cuando se indica, pueden incluir uno o más sustituyentes no hidrógeno a menos que dicha unión o sustitución viole los requisitos de valencia. Los ejemplos de grupos cicloalquenilo incluyen los análogos parcialmente insaturados de los grupos cicloalquilo descritos anteriormente, tales como ciclobutenilo (es decir, ciclobuten-1-ilo y ciclobuten-3-ilo), ciclopentenilo, ciclohexenilo, biciclo[2.2.1]hept-2-enilo y similares.

"Ariilo" se refiere a hidrocarburos aromáticos, monocíclicos, totalmente insaturados y a hidrocarburos policíclicos que tienen al menos un anillo aromático, grupos ariilo monocíclicos y policíclicos que tienen generalmente un número especificado de átomos de carbono que comprenden sus miembros de anillo (por ejemplo, ariilo C<sub>6-14</sub> se refiere a un grupo ariilo que tiene de 6 a 14 átomos de carbono como miembros de anillo). El grupo puede estar unido a través de cualquier átomo del anillo a menos que dicha unión viole los requisitos de valencia. Los ejemplos de grupos ariilo incluyen grupos fenilo, ciclobutabencenilo, indenilo, naftalenilo, benzocicloheptanilo, bifenilenilo, fluorenilo, obtenidos a partir de catión cicloheptatrieno y similares.

"Arieno" se refiere a grupos ariilo divalentes, donde el ariilo se ha definido anteriormente. Los ejemplos de grupos arieno incluyen fenileno (es decir, benceno-1,2-diilo).

"Heterociclo" y "heterociclilo" pueden usarse indistintamente y se refieren a grupos monocíclicos o bicíclicos, saturados o parcialmente insaturados que tienen átomos en el anillo compuestos de átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. Los grupos monocíclicos y bicíclicos generalmente tienen un número especificado de átomos de carbono en su anillo o en sus anillos (por ejemplo, heterociclilo C<sub>2-6</sub> se refiere a un grupo heterociclilo que tiene de 2 a 6 átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos como miembros de anillo). Como con los grupos cicloalquilo bicíclicos, los grupos heterociclilo bicíclicos pueden incluir anillos espiro, anillos condensados y anillos puenteados. El grupo heterociclilo puede estar unido a través de cualquier átomo del anillo a menos que dicha unión viole los requisitos de valencia o que se produzca como resultado un compuesto químicamente inestable. Los ejemplos de grupos heterociclilo monocíclicos incluyen oxiranilo, tiiranilo, aziridinilo (por ejemplo, aziridin-1-ilo y aziridin-2-ilo), oxetanilo, tietanilo, azetidino, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenoilo, pirrolidinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, piperidinilo, 1,4-dioxanilo, 1,4-oxatiano, morfolinilo, 1,4-ditiano, piperazinilo, 1,4-azatiano, oxepanilo, tiepanilo, azepanilo, 1,4-dioxepanilo, 1,4-oxatiepanilo, 1,4-oxazepanilo, 1,4-ditiepanilo, 1,4-tiazepanilo, 1,4-diazepanilo, 3,4-dihidro-2H-piranilo, 3,6-dihidro-2H-piranilo, 2H-piranilo, 1,2-dihidropiridina, 1,2,3,4-tetrahidropiridinilo y 1,2,5,6-tetrahidropiridinilo.

"Heterociclo-diilo" se refiere un grupo heterociclilo que están unidos a través de dos átomos en el anillo del grupo, donde el heterociclilo se ha definido anteriormente. Generalmente, tienen un número especificado de átomos de carbono en su anillo o en sus anillos (por ejemplo, heterociclo C<sub>2-6</sub>-diilo se refiere a un grupo heterociclo-diilo que tiene de 2 a 6 átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos como miembros de anillo). Los ejemplos de grupos heterociclo-diilo incluyen los análogos multivalentes de grupos heterociclo descritos anteriormente, tales como morfolin-3,4-diilo, pirrolidin-1,2-diilo, 1-pirrolidinil-2-ilideno, 1-piridinil-2-ilideno, 1-(4H)-pirazolil-5-ilideno, 1-(3H)-imidazolil-2-ilideno, 3-oxazolil-2-ilideno, 1-piperidinil-2-ilideno, 1-piperazinil-6-ilideno y similares.

"Heteroaromático" y "heteroarilo" pueden usarse indistintamente y se refieren a grupos aromáticos monocíclicos insaturados y a grupos policíclicos que tienen al menos un anillo aromático, teniendo cada uno de los grupos átomos en el anillo compuestos de átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. Los grupos monocíclicos y policíclicos generalmente tienen un número especificado de átomos de carbono como miembros de anillo (por ejemplo, heteroarilo C<sub>1-9</sub> se refiere a un grupo heteroarilo que tiene de 1 a 9 átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos como miembros de anillo) y pueden incluir cualquier grupo bicíclico en donde cualquiera de los heterociclos monocíclicos indicados anteriormente está condensado con un anillo de benceno. El grupo heteroarilo puede estar unido a través de cualquier átomo del anillo a menos que dicha unión viole los requisitos de valencia o que se produzca como resultado un compuesto químicamente inestable. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen grupos monocíclicos tales como pirrolilo (por ejemplo, pirrol-1-ilo, pirrol-2-ilo y pirrol-3-ilo), furanilo, tiofenoilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, tiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,3,4-triazolilo, 1-oxa-2,3-diazolilo, 1-oxa-2,4-diazolilo, 1-oxa-2,5-diazolilo, 1-oxa-3,4-diazolilo, 1-tia-2,3-diazolilo, 1-tia-2,4-diazolilo, 1-tia-2,5-diazolilo, 1-tia-3,4-diazolilo, tetrazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo y pirazinilo.

Los ejemplos de grupos heteroarilo también incluyen grupos bicíclicos tales como benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzotiofenoilo, benzo[*c*]tiofenoilo, indolilo, 3H-indolilo, isoindolilo, 1H-isoindolilo, indolinilo, isoindolinilo, benzoimidazolilo, indazolilo, benzotriazolilo, 1H-pirrolo[2,3-*b*]piridinilo, 1H-pirrolo[2,3-*c*]piridinilo, 1H-pirrolo[3,2-

c]piridinilo, 1H-pirrol[3,2-b]piridinilo, 3H-imidazo[4,5-b]piridinilo, 3H-imidazo[4,5-c]piridinilo, 1H-pirazolo[4,3-b]piridinilo, 1H-pirazolo[4,3-c]piridinilo, 1H-pirazolo[3,4-c]piridinilo, 1H-pirazolo[3,4-b]piridinilo, 7H-purinilo, indolizino, imidazo[1,2-a]piridinilo, imidazo[1,5-a]piridinilo, pirazolo[1,5-a]piridinilo, pirrolo[1,2-b]piridazino, imidazo[1,2-c]pirimidino, quinolino, isoquinolino, cinnolino, quinazolino, quinoxalino, ftalazino, 1,6-naftiridino, 1,7-naftiridino, 1,8-naftiridino, 1,5-naftiridino, 2,6-naftiridino, 2,7-naftiridino, pirido[3,2-d]pirimidino, pirido[4,3-d]pirimidino, pirido[3,4-d]pirimidino, pirido[2,3-d]pirimidino, pirido[2,3-b]pirazino, pirido[3,4-b]pirazino, pirimido[5,4-d]pirimidino, pirazino[2,3-b]pirazino y pirimido[4,5-d]pirimidino.

"Heteroarileno" se refiere a grupos heteroarilos que están unidos a través de dos átomos en el anillo del grupo, donde el heteroarilo se ha definido anteriormente. Generalmente, tienen un número especificado de átomos de carbono en su anillo o en sus anillos (por ejemplo, heteroarileno C<sub>3-5</sub> se refiere a un grupo heteroarileno que tiene de 3 a 5 átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos como miembros de anillo). Los ejemplos de grupos heteroarileno incluyen los análogos multivalentes de los grupos heteroarilo descritos anteriormente, tales como piridin-2,3-diilo, piridin-3,4-diilo, pirazol-4,5-diilo, pirazol-3,4-diilo y similares.

"Oxo" se refiere a un oxígeno doblemente enlazado (=O).

"Grupo saliente" se refiere a cualquier grupo que sale de la molécula durante un proceso de fragmentación, incluyendo reacciones de sustitución, reacciones de eliminación y reacciones de adición-eliminación. Los grupos salientes pueden ser nucleófilos, donde el grupo sale con un par de electrones que antes ejercían de enlace entre el grupo saliente y la molécula, o pueden ser electrófilos, donde el grupo sale sin el par de electrones. La capacidad que tiene un grupo saliente nucleófilo para salir depende de su fuerza de base, siendo las bases más fuertes los peores grupos salientes. Los grupos salientes nucleófilos más comunes incluyen nitrógeno (por ejemplo, de sales diazonio); sulfonatos, incluyendo alquilsulfonatos (por ejemplo, mesilato), fluoroalquilsulfonatos (por ejemplo, triflato, hexaflato, nonaflato y tresilato) y arilsulfonatos (por ejemplo, tosilato, brosilato, closilato y nosilato). Otros incluyen carbonatos, iones haluro, aniones carboxilato, iones fenolato y alcóxidos. Algunas bases más fuertes, tales como NH<sub>2</sub><sup>-</sup> y OH<sup>-</sup>, pueden hacerse mejores grupos salientes por tratamiento con un ácido. Los grupos salientes electrófilos más comunes incluyen el protón, CO<sub>2</sub>, y metales.

"Enantiómero opuesto" se refiere a una molécula que es una imagen especular no superponible de una molécula de referencia, que puede obtenerse invirtiendo todos los centros estereogénicos de la molécula de referencia. Por ejemplo, si la molécula de referencia tiene la configuración estereoquímica absoluta S, entonces el enantiómero opuesto tiene la configuración estequiométrica absoluta R. De forma análoga, si la molécula de referencia tiene la configuración estequiométrica absoluta S,S, entonces el enantiómero opuesto tiene la configuración estequiométrica R,R, y así sucesivamente.

"Estereoisómero" y "estereoisómeros" de un compuesto con una configuración estequiométrica dada se refieren al enantiómero opuesto del compuesto y a cualquiera de los diaestereoisómeros, incluyendo isómeros geométricos (Z/E) del compuesto. Por ejemplo, si un compuesto tiene la configuración estereoquímica S,R,Z, sus estereoisómeros incluirán su enantiómero opuesto que tiene la configuración R,S,Z y sus diastereómeros que tienen la configuración S,S,Z, la configuración R,R,Z, la configuración S,R,E, la configuración R,S,E, la configuración S,S,E y la configuración R,R,E. Si no se especifica la configuración estereoquímica de un compuesto, entonces "estereoisómero" se refiere a una cualquiera de las configuraciones estereoquímicas posibles del compuesto.

"Estereoisómero sustancialmente puro" y sus variantes se refiere a una muestra que contiene un compuesto que tiene una configuración estereoquímica específica y que comprende al menos aproximadamente el 95 % de la muestra.

"Estereoisómero puro" y sus variantes se refiere a una muestra que contiene un compuesto que tiene una configuración estereoquímica específica y que comprende al menos aproximadamente el 99,5 % de la muestra.

"Sujeto" se refiere a un mamífero, incluyendo un ser humano.

Sustancias "farmacéuticamente aceptable" se refieren a las sustancias que son adecuadas para la administración a sujetos.

"Tratar" se refiere a revertir, aliviar, inhibir el progreso de, o prevenir una enfermedad, trastorno o afección a la que se aplica dicho término, o a revertir, aliviar, inhibir el progreso de, o prevenir uno o más síntomas de dicho trastorno, enfermedad o afección.

"Tratamiento" se refiere al acto de "tratar", como se ha definido inmediatamente antes.

"Fármaco", "sustancia farmacológica", "principio activo farmacéutico", y similares, se refieren a un compuesto (por ejemplo, a compuestos de Fórmula 1, incluyendo compuestos subgenéricos y compuestos nombrados específicamente en la memoria descriptiva) que pueden usarse para tratar a un sujeto que necesita tratamiento.

"Cantidad eficaz" de un fármaco, "cantidad terapéuticamente eficaz" de un fármaco, y similares, se refiere a la cantidad del fármaco que puede usarse para tratar a un sujeto y puede depender del peso y la edad del sujeto y de la vía de administración, entre otras cosas.

5 "Excipiente" se refiere a cualquier diluyente o vehículo para un fármaco.

"Composición farmacéutica" se refiere a la combinación de una o más sustancias farmacológicas y uno o más excipientes.

10 "Producto farmacológico", "forma de dosificación farmacéutica", "forma de dosificación", "forma de dosificación final", y similares, se refieren a una composición farmacéutica adecuada para tratar a un sujeto que necesita tratamiento y, en general, puede estar en forma de comprimidos, cápsulas, sobrecillos que contienen polvo o gránulos, soluciones o suspensiones líquidas, parches, películas y similares.

15 "Afección asociada con BTK" y frases similares se refieren a una enfermedad, trastorno o afección en un sujeto para el que la inhibición de BTK puede proporcionar un beneficio terapéutico o profiláctico.

A lo largo de la memoria descriptiva se usan las siguientes abreviaturas: Ac (acetilo); ACN (acetonitrilo); AIBN (azo-bis-isobutironitrilo); API (principio activo farmacéutico); ac. (acuoso); Boc (*tert*-butoxicarbonilo); Cbz (carbobenciloxi); CDI (1,1'-carbonildiimidazol); dba (dibencilidenoacetona); DBU (1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-1(7)-eno); DCC (1,3-diclorohexilcarbodiimida); DCM (diclorometano); DIPEA (N,N-diisopropiletilamina, Base de Hünig); DMA (N,N-dimetilacetamida); DMAP (4-dimetilaminopiridina); DMARD (fármaco antirreumático modificador de la enfermedad); DME (1,2-dimetoxietano); DMF (N,N-dimetilformamida); DMSO (dimetilsulfóxido); DPPA (difenilfosforil azida); dppf (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno); DTT (ditiotretitol); EDA dodecil alcohol etoxilado, Brj@35); EDC (N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida); EDTA (ácido etilendiaminatetraacético); ee (exceso enantiomérico); equiv. (equivalentes); Et (etilo); Et<sub>3</sub>N (trietil-amina); EtOAc (acetato de etilo); EtOH (etanol); 5-FAM (5-carboxifluoresceína); HATU (hexafluorofosfato (V) de 2-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio); HEPES (ácido 4-(2-hidroxietil)piperazin-1-etanosulfónico); HOAc (ácido acético); HOBt (1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ol); Cl<sub>50</sub> (concentración a una inhibición del 50 %); IPA (isopropanol); IPAc (acetato de isopropilo); IPE (isopropiléter); LDA (diisopropilamida de litio); LiHMDS (bis(trimetilsilil)amida de litio); mCPBA (ácido m-cloroperoxisbenzoico); Me (metilo); MeOH (metanol); MTBE (metil *tert*-butil éter); mp (punto de fusión); NaOt-Bu (butóxido sódico terciario); NMM (N-metilmorfolina); NMP (1-metil-2-pirrolidinona); EP (éter de petróleo); Ph (fenilo); pCl<sub>50</sub> (-log<sub>10</sub>(Cl<sub>50</sub>), donde Cl<sub>50</sub> se da en unidades molares (M)); Pr (propilo); *i*-Pr (isopropilo); PTFE (politetrafluoroetileno); TA (temperatura ambiente, de aproximadamente 20 °C a 25 °C); TCEP (tris(2-carboxietil)fosfina); Tf (trifluorometilsulfonilo); TFA (ácido trifluoroacético); TFAA (anhídrido 2,2,2-trifluoroacético); THF (tetrahidrofurano); TMS (trimetilsililo); y tampón Tris (tampón 2-amino-2-hidroximetil-propano-1,3-diol).

Como se describe, a continuación, esta divulgación se refiere a compuestos de Fórmula 1, tautómeros de los mismos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Esta divulgación también se refiere a materiales y métodos para preparar compuestos de Fórmula 1, composiciones farmacéuticas que los contienen y al uso de compuestos de Fórmula 1 y sus sales farmacéuticamente aceptables (opcionalmente junto con otros agentes farmacológicamente activos) para tratar reacciones de hipersensibilidad de tipo I, enfermedades autoinmunitarias, trastornos inflamatorios, cáncer, trastornos proliferativos no malignos y otras enfermedades, trastornos o afecciones asociadas con BTK.

45 Además de los compuestos específicos de los ejemplos, los compuestos de Fórmula 1 incluyen aquellos en los que: (i) R<sup>1</sup> se selecciona entre hidrógeno, halo, metilo y -OCH<sub>3</sub>; (ii) R<sup>1</sup> se selecciona entre hidrógeno, halo y metilo; (iv) R<sup>1</sup> se selecciona entre hidrógeno y metilo; o (v) R<sup>1</sup> es hidrógeno.

50 Además, o como alternativa, a una de las realizaciones (i)-(v) anteriores, los compuestos de Fórmula 1 incluyen aquellos en los que R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup>, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo de benceno, y: (xiv) el anillo de benceno está opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente entre flúor, cloro y metilo; o (xv) el anillo de benceno está sin sustituir.

55 Además, o como alternativa, a una de las realizaciones (i)-(v) anteriores, los compuestos de Fórmula 1 incluyen aquellos en los que R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup>, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo de piridina, y: (xix) el anillo de piridina está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre flúor, cloro y metilo; o (xx) el anillo de piridina está sin sustituir.

60 Además, o como alternativa, a una de las realizaciones (i)-(v) anteriores, los compuestos de Fórmula 1 incluyen aquellos en los que R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup>, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo de piridina que tiene un átomo del anillo que es nitrógeno que está unido directamente al átomo de carbono unido a R<sup>3</sup>, y: (xxiv) el anillo de piridina está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre flúor, cloro y metilo; o (xxv) el anillo de piridina está sin sustituir.

65 Además, o como alternativa, a una de las realizaciones (i)-(v) anteriores, o a una de las realizaciones (xiv), (xv), (xix), (xx), (xxiv) o (xxv) de los párrafos precedentes, los compuestos de Fórmula 1 incluyen aquellos en los que L es -





(xcv) en los párrafos precedentes, los compuestos de Fórmula 1 incluyen aquellos en los que: (xcvii) R<sup>4a</sup> es etenilo opcionalmente sustituido con uno a tres grupos metilo; (xcix) R<sup>4a</sup> es etenilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos metilo; o (c) R<sup>4a</sup> es etenilo.

5 Los compuestos de Fórmula 1, incluyendo las realizaciones (i) a (civ) descritas en los párrafos precedentes y todos los compuestos nombrados específicamente en los ejemplos, pueden existir en forma de sales, complejos, solvatos, hidratos y cristales líquidos. De forma análoga, los compuestos de Fórmula 1 que son sales pueden existir en forma de complejos, solvatos, hidratos y cristales líquidos.

10 Los compuestos de Fórmula 1 pueden formar complejos, sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables. Estas sales incluyen sales de adición de ácidos (incluyendo diácidos) y sales de bases. Las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables incluyen sales obtenidas a partir de ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido fluorhídrico y ácidos de fósforo, así como sales no tóxicas obtenidas a partir de ácidos orgánicos, tales como ácidos mono- y dicarboxílicos alifáticos, ácidos alcanoicos sustituidos con fenilo, ácidos hidroxialcanoicos, ácidos alcanodioicos, ácidos aromáticos, ácidos sulfónicos alifáticos y aromáticos, etc. Dichas sales incluyen sales acetato, adipato, aspartato, benzoato, besilato, bicarbonato, carbonato, bisulfato, sulfato, borato, camsilato, citrato, ciclamato, edisilato, esilato, formiato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hexafluorofosfato, hibenzoato, clorhidrato/cloruro, bromhidrato/bromuro, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, malato, maleato, malonato, mesilato, metilsulfato, naftilato, 2-napsilato, nicotinato, nitrato, orotato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato, hidrogenofosfato, dihidrogenofosfato, piroglutamato, sacarato, estearato, succinato, tanato, tartrato, tosilato, trifluoroacetato y xinofoato.

Las sales de bases farmacéuticamente aceptables incluyen sales obtenidas a partir de bases, incluyendo cationes de metales, tales como un catión de metal alcalino o alcalinotérreo, así como aminas. Los ejemplos de cationes de metales adecuados incluyen sodio, potasio, magnesio, calcio, cinc y aluminio. Los ejemplos de aminas adecuadas incluyen arginina, *N,N'*-dibenciletilendiamina, clorprocaína, colina, dietilamina, dietanolamina, diciclohexilamina, etilendiamina, glicina, lisina, *N*-metilglucamina, olamina, 2-amino-2-hidroxi-metil-propano-1,3-diol y procaína. Para una discusión sobre sales de adición de ácidos y de bases útiles, véase S. M. Berge et al., *J. Pharm. Sci.* (1977) 66:1-19; véase también Stahl y Wermuth, *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use* (2002).

30 Pueden prepararse sales farmacéuticamente aceptables usando varios métodos. Por ejemplo, un compuesto de Fórmula 1 puede hacerse reaccionar con un ácido o base apropiada para dar la sal deseada. Como alternativa, un precursor del compuesto de Fórmula 1 puede hacerse reaccionar con un ácido o base para retirar un grupo protector lábil para ácido o base o para abrir un grupo lactona o lactama del precursor. Además, una sal del compuesto de Fórmula 1 puede convertirse en otra sal (o forma libre) a través de tratamiento con un ácido o base apropiada o a través de contacto con una resina de intercambio de iones. Después de la reacción, la sal puede aislarse por filtración si precipita de la solución, o por evaporación para recuperar la sal. El grado de ionización de la sal puede variar de completamente ionizada a casi no ionizada.

40 Los compuestos de Fórmula 1 pueden existir en un continuo de estados sólidos que varían de completamente amorfo a completamente cristalino. El término "amorfo" se refiere a un estado en donde el material carece de orden de rango superior a nivel molecular y, dependiendo de la temperatura, puede mostrar las propiedades físicas de un sólido o de un líquido. Típicamente, dichos materiales no dan patrones de difracción de rayos X de polvo distintivos y, aunque muestran las propiedades de un sólido, se describen de forma más formal como un líquido. Después del calentamiento, se produce un cambio de propiedades sólidas a líquidas que se caracteriza por un cambio de estado, típicamente de segundo orden ("transición vítrea"). El término "cristalino" se refiere a una fase sólida en la que el material tiene una estructura interna ordenada regularmente a nivel molecular y da un patrón de difracción de rayos X de polvo distintivo con picos definidos. Dichos materiales, cuando se calientan lo suficiente, también mostrarán las propiedades de un líquido, pero el cambio de sólido a líquido se caracteriza por un cambio de fase, típicamente de primer orden ("punto de fusión").

Los compuestos de Fórmula 1 también pueden existir en formas no solvatadas y solvatadas. El término "solvato" describe un complejo molecular que comprende el compuesto y una o más moléculas de disolvente farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, etanol). El término "hidrato" es un solvato en donde el disolvente es agua. Los solvatos farmacéuticamente aceptables incluyen aquellos en los que el disolvente puede estar sustituido con isótopos (por ejemplo, D<sub>2</sub>O, acetona-d<sub>6</sub>, DMSO-d<sub>6</sub>).

Un sistema de clasificación actualmente aceptado para solvatos e hidratos de compuestos orgánicos es uno que distingue entre solvatos e hidratos de sitio aislado, de canal y coordinados metal-ión. Véase, por ejemplo, K. R. Morris (H. G. Brittain ed.) *Polymorphism in Pharmaceutical Solids* (1995). Los solvatos e hidratos de sitio aislado son aquellos en los que las moléculas de disolvente (por ejemplo, agua) están aisladas del contacto directo entre sí por moléculas intermedias del compuesto orgánico. En los solvatos de canal, las moléculas de disolvente se encuentran en los canales de la red cristalina en los que están cerca de otras moléculas de disolvente. En los solvatos coordinados metal-ión, las moléculas de disolvente se unen al ión de metal.

65

Cuando el disolvente o el agua están fuertemente unidos, el complejo tendrá una estequiometría bien definida e independiente de la humedad. Cuando, sin embargo, el disolvente o el agua están unidos débilmente, como en los solvatos de canal y en compuestos higroscópicos, el contenido de agua o disolvente dependerá de las condiciones de humedad y de secado. En tales casos, típicamente no se observa estequiometría.

Los compuestos de Fórmula 1 también pueden existir como complejos multicomponente (distintos de sales y solvatos) en los que el compuesto (fármaco) y al menos otro componente más están presentes en cantidades estequiométricas o no estequiométricas. Los complejos de este tipo incluyen clatratos (complejos de inclusión fármaco-hospedador) y co-cristales. Estos últimos se definen típicamente como complejos cristalinos de constituyentes moleculares que están unidos entre sí a través de interacciones no covalentes, pero también podrían ser un complejo de una molécula neutra con una sal. Los co-cristales pueden prepararse por cristalización en estado fundido, por recristalización en disolventes o moliendo físicamente los componentes juntos. Véase, por ejemplo, O. Almarsson y M. J. Zaworotko, *Chem. Commun.* (2004) 17:1889-1896. Para una revisión general de complejos multicomponente, véase J. K. Halebian, *J. Pharm. Sci.* (1975) 64(8): 1269-88.

Cuando se someten a las condiciones adecuadas, los compuestos de Fórmula 1 pueden existir en un estado mesomórfico (mesofase o cristal líquido). El estado mesomórfico se encuentra entre el estado cristalino propiamente dicho y el estado líquido propiamente dicho (ya sea fundido o en solución). El mesomorfismo que se produce como resultado de un cambio en la temperatura se describe como "termotrópico" y el mesomorfismo que se produce como resultado de la adición de un segundo componente, tal como agua u otro disolvente, se define como "liotrópico". Los compuestos que tienen el potencial de formar mesofases liotrópicas se describen como "anfífilos" e incluyen moléculas que poseen un resto iónico polar (por ejemplo,  $-\text{COO}^-\text{Na}^+$ ,  $-\text{COO}^-\text{K}^+$ ,  $-\text{SO}_3^-\text{Na}^+$ ) o un resto no iónico polar (tal como  $-\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$ ). Véase, por ejemplo, N. H. Hartshorne y A. Stuart, *Crystals and the Polarizing Microscope* (4ª ed., 1970).

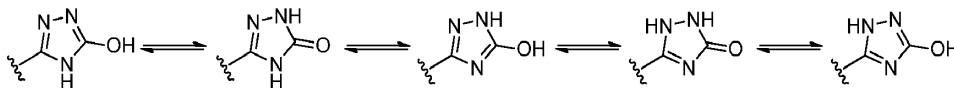
Cada compuesto de Fórmula 1 puede existir en forma de polimorfos, estereoisómeros, tautómeros o alguna combinación de los mismos, puede estar marcado con isótopos, puede producirse como resultado de la administración de un profármaco, o formar un metabolito después de la administración.

"Profármacos" se refiere a compuestos que tienen poca o ninguna actividad farmacológica pero que, cuando se metabolizan in vivo, pueden experimentar una conversión en compuestos que tienen la actividad farmacológica deseada. Los profármacos pueden prepararse reemplazando funcionalidades apropiadas presentes en compuestos farmacológicamente activos con "pro-restos" como se describe, por ejemplo, en H. Bundgaard, *Design of Prodrugs* (1985). Los ejemplos de profármacos incluyen derivados de éster, éter o amida de los compuestos de Fórmula 1 que tienen grupos funcionales de ácido carboxílico, hidroxilo o amino, respectivamente. Para otras discusiones de profármacos, véase, por ejemplo, T. Higuchi y V. Stella "Pro-drugs as Novel Delivery Systems", *ACS Symposium Series 14* (1975) y E. B. Roche ed., *Bioreversible Carriers in Drug Design* (1987).

"Metabolitos" se refiere a compuestos formados in vivo después de la administración de compuestos farmacológicamente activos. Los ejemplos incluyen derivados de hidroximetilo, hidroxilo, amino secundario, amino primario, fenol y ácido carboxílico de compuestos de Fórmula 1 que tienen grupos metilo, alcoxi, amino terciario, amino secundario, fenilo y amida, respectivamente.

Los compuestos de Fórmula 1 pueden existir en forma de estereoisómeros que se producen como resultado de la presencia de uno o más centros estereogénicos, uno o más dobles enlaces, o ambos. Los estereoisómeros pueden ser puros, sustancialmente puros, o mezclas. Dichos estereoisómeros también pueden ser el resultado de sales de adición de ácidos o de bases en las que el contraión es ópticamente activo, por ejemplo, cuando el contraión es D-lactato o L-lisina.

Los compuestos de Fórmula 1 pueden existir en forma de tautómeros, que son isómeros que se producen como resultado de la tautomerización. Los ejemplos de isomería tautomérica incluyen tautomería imina-enamina, ceto-enol, oxima-nitroso y amida-ácido imídico. El resto triazolona de Fórmula 1 puede existir, por ejemplo, en las siguientes formas tautoméricas:



Los compuestos de Fórmula 1 pueden mostrar más de un tipo de isomería.

Los isómeros geométricos (cis/trans) pueden separarse por técnicas convencionales tales como cromatografía y cristalización fraccionada.

Las técnicas convencionales para preparar o aislar un compuesto que tiene una configuración estereoquímica específica incluyen síntesis quiral a partir de un precursor ópticamente puro adecuado o resolución del racemato (o el racemato de una sal o derivado) usando, por ejemplo, cromatografía líquida quiral a alta presión (HPLC). Como

alternativa, el racemato (o precursor racémico) puede hacerse reaccionar con un compuesto ópticamente activo adecuado, por ejemplo, un alcohol, o, en caso de que el compuesto de Fórmula 1 contenga un resto ácido o básico, un ácido o base tal como ácido tartárico o 1-feniletilamina. La mezcla diastereomérica resultante puede separarse por cromatografía, cristalización fraccionada, etc., y el diastereómero apropiado convertirse en el compuesto que tiene la configuración estereoquímica requerida. Para una discusión adicional de técnicas para separar estereoisómeros, véase E. L. Eliel y S. H. Wilen, *Stereochemistry of Organic Compounds* (1994).

Los compuestos de Fórmula 1 pueden poseer variaciones isotópicas, en las que al menos un átomo se reemplaza por un átomo que tiene el mismo número atómico, pero una masa atómica diferente de la masa atómica que se encuentra normalmente en la naturaleza. Los isótopos adecuados para su inclusión en compuestos de Fórmula 1 incluyen, por ejemplo, isótopos de hidrógeno, tales como  $^2\text{H}$  y  $^3\text{H}$ ; isótopos de carbono, tales como  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$  y  $^{14}\text{C}$ ; isótopos de nitrógeno, tales como  $^{13}\text{N}$  y  $^{15}\text{N}$ ; isótopos de oxígeno, tales como  $^{15}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$  y  $^{18}\text{O}$ ; isótopos de azufre, tales como  $^{35}\text{S}$ ; isótopos de flúor, tales como  $^{18}\text{F}$ ; isótopos de cloro, tales como  $^{36}\text{Cl}$ , e isótopos de yodo, tales como  $^{123}\text{I}$  y  $^{125}\text{I}$ . El uso de variaciones isotópicas (por ejemplo, deuterio,  $^2\text{H}$ ) puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, mayor semi-vida in vivo o menos requisitos de dosificación. Además, ciertas variaciones isotópicas de los compuestos desvelados pueden incorporar un isótopo radiactivo (por ejemplo, tritio,  $^3\text{H}$  o  $^{14}\text{C}$ ), que puede ser útil en estudios de distribución de fármacos y/o sustratos en tejidos. La sustitución con isótopos que emiten positrones, Tales como  $^{11}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{15}\text{O}$  y  $^{13}\text{N}$ , puede ser útil en estudios de Tomografía de Emisión de Positrones (PET) para examinar la ocupación del receptor en el sustrato. Pueden prepararse compuestos marcados con isótopos por procesos análogos a los descritos en otra parte de la divulgación usando un reactivo marcado con isótopos apropiado en lugar de un reactivo no marcado.

Los compuestos de Fórmula 1 pueden prepararse usando las técnicas que se describen a continuación. Algunos de los esquemas y ejemplos pueden omitir detalles de reacciones habituales, incluyendo oxidaciones, reducciones, y así sucesivamente, técnicas de separación (extracción, evaporación, precipitación, cromatografía, filtración, trituración, cristalización y similares), y procedimientos analíticos, que son conocidos por las personas expertas en la técnica de la química orgánica. Los detalles de dichas reacciones y técnicas pueden encontrarse en diversos tratados, incluyendo Richard Larock, *Comprehensive Organic Transformations* (1999), y la serie de múltiples volúmenes editada por Michael B. Smith y otros, *Compendium of Organic Synthetic Methods* (1974 et seq.). Los materiales de partida y reactivos pueden obtenerse de proveedores comerciales o pueden prepararse usando métodos bibliográficos. Algunos de los esquemas de reacción pueden omitir productos minoritarios que se producen como resultado de transformaciones químicas (por ejemplo, un alcohol de la hidrólisis de un éster,  $\text{CO}_2$  de la descarboxilación de un diácido, etc.). Además, en algunos casos, pueden usarse intermedios de reacción en etapas posteriores sin aislamiento ni purificación (es decir, in situ).

En algunos de los esquemas de reacción y ejemplos que se muestran a continuación, ciertos compuestos pueden prepararse usando grupos protectores, que evitan una reacción química indeseable en otros sitios reactivos. También pueden usarse grupos protectores para mejorar la solubilidad o modificar de otra forma las propiedades físicas de un compuesto. Para una discusión de estrategias de grupos protectores, una descripción de materiales y métodos para instalar y retirar grupos protectores, y una recopilación de grupos protectores útiles para grupos funcionales comunes, incluyendo aminas, ácidos carboxílicos, alcoholes, cetonas, aldehídos, y así sucesivamente, véase T. W. Greene y P. G. Wuts, *Protecting Groups in Organic Chemistry* (1999) y P. Kocienski, *Protective Groups* (2000).

En general, las transformaciones químicas descritas a lo largo de la memoria descriptiva pueden realizarse usando cantidades sustancialmente estequiométricas de reactivos, aunque ciertas reacciones pueden beneficiarse del uso de un exceso de uno o más de los reactivos. Además, muchas de las reacciones desveladas a lo largo de la memoria descriptiva pueden realizarse aproximadamente a temperatura ambiente (TA) y a presión ambiental, pero dependiendo de las cinéticas de reacción, los rendimientos, y así sucesivamente, algunas reacciones pueden realizarse a presiones elevadas o emplear temperaturas superiores (por ejemplo, condiciones de reflujo) o temperaturas inferiores (por ejemplo, de  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  a  $0\text{ }^\circ\text{C}$ ). Cualquier referencia en la divulgación a un intervalo estequiométrico, un intervalo de temperaturas, un intervalo de pH, etc., se use o no expresamente usando la palabra "intervalo", también incluye los extremos indicados.

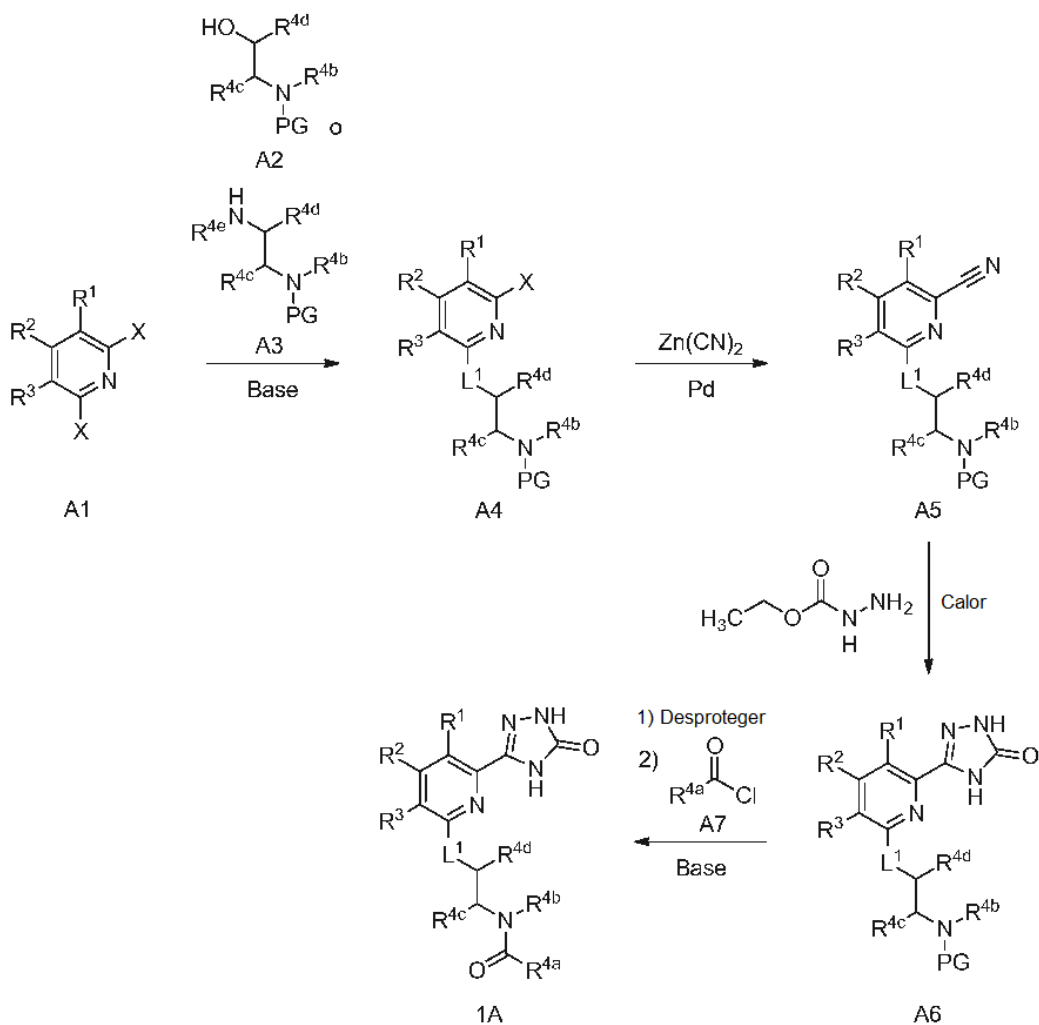
Muchas de las transformaciones químicas también pueden emplear uno o más disolventes compatibles, que pueden influir en la velocidad de reacción y el rendimiento. Dependiendo de la naturaleza de los reactivos, el uno o más disolventes pueden ser disolventes prácticos polares (incluyendo agua), disolventes apróticos polares, disolventes no polares, o cualquier combinación. Los disolventes representativos incluyen hidrocarburos alifáticos saturados (por ejemplo, n-pentano, n-hexano, n-heptano, n-octano); hidrocarburos aromáticos (por ejemplo, benceno, tolueno, xilenos); hidrocarburos halogenados (por ejemplo, cloruro de metileno, cloroformo, tetracloruro de carbono); alcoholes alifáticos (por ejemplo, metanol, etanol, propan-1-ol, propan-2-ol, butan-1-ol, 2-metil-propan-1-ol, butan-2-ol, 2-metil-propan-2-ol, pentan-1-ol, 3-metil-butan-1-ol, hexan-1-ol, 2-metoxi-etanol, 2-etoxi-etanol, 2-butoxi-etanol, 2-(2-metoxi-etoxi)-etanol, 2-(2-etoxi-etoxi)-etanol, 2-(2-butoxi-etoxi)-etanol); éteres (por ejemplo, éter dietílico, di-isopropil éter, dibutil éter, 1,2-dimetoxi-etano, 1,2-dietoxi-etano, 1-metoxi-2-(2-metoxi-etoxi)-etano, 1-etoxi-2-(2-etoxi-etoxi)-etano, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano); cetonas (por ejemplo, acetona, metil etil cetona); ésteres (acetato de metilo, acetato de etilo); disolventes que contienen nitrógeno (por ejemplo, formamida, N,N-dimetilformamida, acetonitrilo, N-metil-pirrolidona, piridina, quinolina, nitrobenzeno); disolventes que contienen azufre (por ejemplo, disulfuro de carbono,

dimetilsulfóxido, 1,1-dióxido de tetrahidro-tiofeno); y disolventes que contienen fósforo (por ejemplo, triamida hexametilfosfórica).

5 En los esquemas, a continuación, los identificadores de sustituyentes (por ejemplo, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, etc.) son como se han definido anteriormente para la Fórmula 1. Como se ha mencionado anteriormente, sin embargo, algunos de los materiales de partida e intermedios pueden incluir grupos protectores, que se retiran antes del producto final. En tales casos, el identificador del sustituyente se refiere a restos definidos en la Fórmula 1 y a aquellos restos con grupos protectores apropiados. Por ejemplo, un material de partida o intermedio en los esquemas puede incluir un identificador de sustituyente que es un resto que tiene una amina potencialmente reactiva. En tales casos, el identificador del sustituyente incluiría el resto con o sin, dicho, grupo Boc o Cbz unido a la amina.

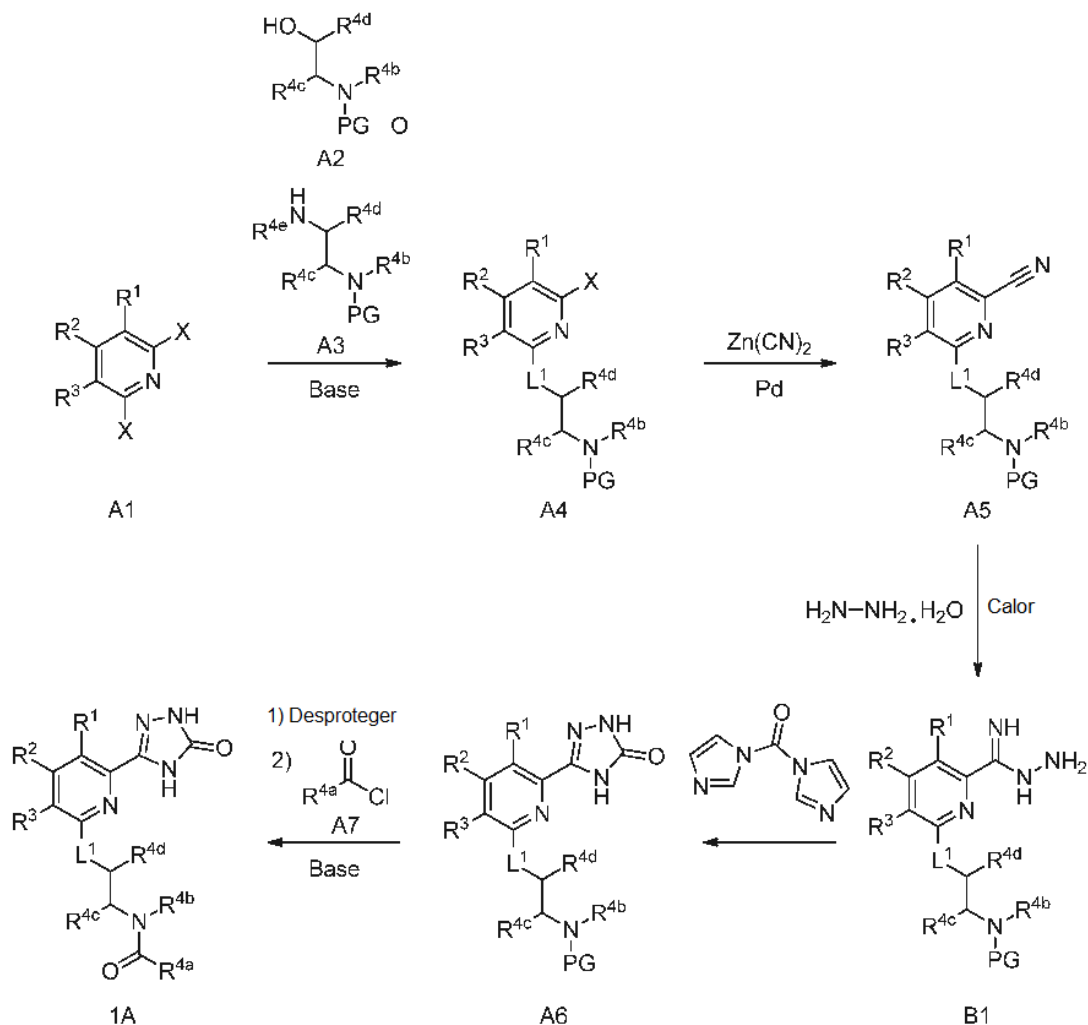
15 Los esquemas A y B representan métodos generales para preparar compuestos de Fórmula 1 en la que L es -O- o -N(R<sup>4e</sup>)-. Como se muestra en el Esquema A, un derivado de dihalopiridina (A1) se hace reaccionar con un alcohol (A2) o una amina (A3) en presencia de una base no nucleófila o inorgánica (por ejemplo, NaH, Et<sub>3</sub>N, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, etc.). En la Fórmula A1, X es halo (típicamente Cl o Br), y en la Fórmula A2 y A3, PG es un grupo protector de amina, tal como Boc. La reacción se realiza en un disolvente compatible (por ejemplo, NMP, DMF, THF, etc.) y a una temperatura que puede variar de la TA a aproximadamente 140 °C. El intermedio resultante (A4, en donde L<sup>1</sup> es -O- o -N(R<sup>4e</sup>)-) se hace reaccionar con cianuro de cinc en presencia de un catalizador de paladio (por ejemplo, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>) y disolvente (por ejemplo, DMF, DMA, etc.) y a temperatura elevada (por ejemplo, aproximadamente 150-165 °C). El nitrilo resultante (A5) se combina con hidrazinacarboxilato de etilo en un disolvente compatible (por ejemplo, NMP) y se calienta (por ejemplo, a aproximadamente 175 °C) para dar un intermedio de triazolona (A6). La retirada posterior del grupo protector de amina (por ejemplo, por tratamiento con un ácido cuando PG es Boc) y la reacción con un cloruro de acilo (A7) en presencia de una base no nucleófila (por ejemplo, 2,6-dimetilpiridina) y un disolvente compatible (por ejemplo, DCM, NMP, DMSO, etc.) da el compuesto deseado de Fórmula 1A.

25



Esquema A

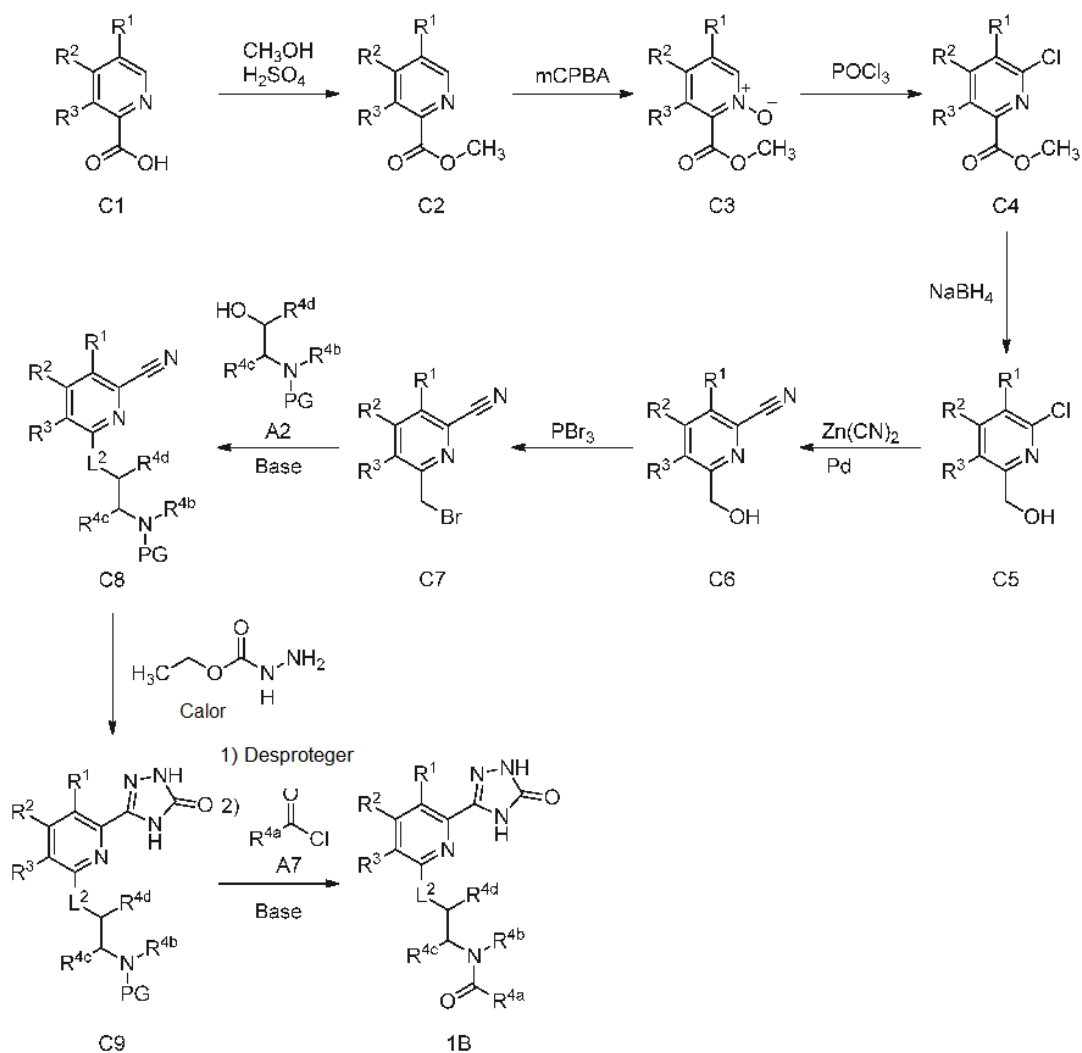
El Esquema B proporciona un método alternativo para instalar el resto de triazolona. Como en el Esquema A, un derivado de dihalopiridina (A1) se hace reaccionar con un alcohol (A2) o una amina (A3) en presencia de una base no nucleófila o inorgánica y el intermedio resultante (A4) se hace reaccionar con cianuro de cinc en presencia de un catalizador de paladio y disolvente. Al contrario que en el Esquema A, el nitrilo resultante (A5) se combina con hidrato de hidrazina en un disolvente compatible (por ejemplo, MeOH) y se calienta a temperatura elevada (por ejemplo, la temperatura de reflujo) para dar un intermedio de picolinimidohidrazida (B1). El derivado de picolinimidohidrazida (B1) se hace reaccionar posteriormente con 1,1'-carbonildiimidazol (CDI) en un disolvente compatible (por ejemplo, dioxano) y a temperatura elevada (por ejemplo, la temperatura de reflujo) para dar un intermedio de triazolona (A6). Como en el Esquema A, el grupo protector (PG) se retira y la amina resultante (no mostrada) se hace reaccionar con un cloruro de acilo (A7) en presencia de una base no nucleófila y un disolvente compatible para dar el compuesto deseado de Fórmula 1A.



Esquema B

El Esquema C representa un método general para preparar compuestos de Fórmula 1 en la que L es -CH<sub>2</sub>O-. Como se muestra en el Esquema C, un derivado de ácido picolinico (C1) se hace reaccionar con metanol y ácido sulfúrico a temperatura elevada (por ejemplo, aproximadamente 65 °C). El derivado de picolinato de metilo resultante (C2) se activa por tratamiento con ácido m-cloroperoxisbenzoico en un disolvente compatible (por ejemplo, DCM) para dar el intermedio de N-óxido (C3) que se hace reaccionar posteriormente con tricloruro de fosforilo a temperatura elevada (por ejemplo, aproximadamente 100 °C). El derivado de 6-cloropicolinato de metilo resultante (C4) se trata con borohidruro sódico y metanol para dar un derivado de (6-cloropiridin-2-il)metanol (C5) que se hace reaccionar con cianuro de cinc en presencia de un catalizador de paladio (por ejemplo, Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>), un ligando opcional (por ejemplo, XPhos) y disolvente (por ejemplo, DMF, DMA, etc.) a temperatura elevada (por ejemplo, aproximadamente 150-165 °C). El derivado de 6-(hidroximetil)picolinonitrilo resultante (C6) se hace reaccionar con tribromofosfina en un disolvente compatible (por ejemplo, THF) para dar un intermedio bromado (C7) que se hace reaccionar con un alcohol (A2) en presencia de una base para dar un nitrilo (C8) en donde L<sup>2</sup> es -CH<sub>2</sub>O-. Como en el Esquema A, el nitrilo (C8) se combina con hidrazinacarboxilato de etilo en un disolvente compatible y se calienta para dar un intermedio de

triazolona (C9). La posterior retirada del grupo protector de amina y la reacción con un cloruro de acilo (A7) en presencia de una base no nucleófila y un disolvente compatible da el compuesto deseado de Fórmula 1B.



5 Los métodos representados en los Esquemas A, B y C pueden variarse según se desee. Por ejemplo, pueden añadirse o retirarse grupos protectores adicionales en diversas etapas de las rutas. Los intermedios pueden elaborarse adicionalmente mediante, por ejemplo, alquilación, acilación, hidrólisis, oxidación, reducción, amidación, sulfonación, alquinación y similares, para dar el producto final deseado. Además, cualquier intermedio racémico puede purificarse

10 opcionalmente por cromatografía en columna quiral (por ejemplo, cromatografía de fluidos supercríticos) o por derivatización con reactivos ópticamente puros como se ha descrito anteriormente, para dar un estereoisómero deseado.

15 Los compuestos de Fórmula 1, que incluyen los compuestos nombrados en los ejemplos, y sus complejos farmacéuticamente aceptables, sales, solvatos e hidratos, deben evaluarse para determinar sus propiedades biofarmacéuticas, tales como solubilidad y estabilidad en solución a través del pH, permeabilidad, y similares, para seleccionar una forma de dosificación y una vía de administración apropiadas. Los compuestos que se desean para el uso farmacéutico pueden administrarse en forma de productos cristalinos o amorfos, y pueden obtenerse, por ejemplo, en forma de tapones sólidos, polvos o películas por métodos tales como precipitación, cristalización,

20 liofilización, secado por pulverización, secado evaporativo, secado por microondas o secado por radiofrecuencia.

25 Los compuestos de Fórmula 1 pueden administrarse solos o junto con otro, o con uno o más, compuestos farmacológicamente activos que son distintos de los compuestos de Fórmula 1. En general, uno o más de estos compuestos se administran colmo una composición farmacéutica (una formulación) junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. La elección de los excipientes depende de la vía de administración particular, del efecto del excipiente sobre la solubilidad y la estabilidad, y de la naturaleza de la forma de dosificación, entre otras

cosas. Pueden encontrarse composiciones farmacéuticas y métodos útiles para su preparación, por ejemplo, en A. R. Gennaro (ed.), Remington: The Science and Practice of Pharmacy (20ª ed., 2000).

5 Los compuestos de Fórmula 1 pueden administrarse por vía oral. La administración oral puede implicar tragar, en cuyo caso el compuesto entra en el torrente sanguíneo a través del tracto gastrointestinal. Como alternativa o además, la administración oral puede implicar administración mucosal (por ejemplo, administración bucal, sublingual o supralingual), de tal forma que el compuesto entra en el torrente sanguíneo a través de la mucosa oral.

10 Las formulaciones adecuadas para administración oral incluyen sistemas sólidos, semisólidos y líquidos, tales como comprimidos; cápsulas blandas o duras que contienen multi o nanopartículas, líquidos o polvos; pastillas para chupar que pueden estar rellenas de líquido; masticables; geles; formas de dosificación de rápida dispersión; películas; óvulos; pulverizadores; y parches bucales o mucoadhesivos. Las formulaciones líquidas incluyen suspensiones, soluciones, jarabes y elixires. Dichas formulaciones pueden emplearse como cargas en cápsulas de gelatina blanda o dura (hechas, por ejemplo, de gelatina o hidroxipropilmetilcelulosa) y comprenden típicamente un vehículo (por ejemplo, agua, etanol, polietilenglicol, propilenglicol, metilcelulosa o un aceite adecuado) y uno o más agentes emulsionantes, agentes de suspensión o ambos. También pueden prepararse formulaciones líquidas mediante la reconstitución de un sólido (por ejemplo, de una bolsita).

20 Los compuestos de fórmula 1 también pueden usarse como formas de dosificación de rápida disolución o rápida disgregación, tales como aquellas descritas en Liang y Chen, Expert Opinion in Therapeutic Patents (2001) 11(6):981-986.

25 Para las formas de dosificación en comprimidos, dependiendo de la dosis, el principio activo farmacéutico (API) puede comprender de aproximadamente un 1 % en peso a aproximadamente un 80 % en peso de la forma de dosificación o más típicamente, de aproximadamente un 5 % en peso a aproximadamente un 60 % en peso de la forma de dosificación. Además del API, los comprimidos pueden incluir uno o más disgregantes, aglutinantes, diluyentes, tensioactivos, emolientes, lubricantes, antioxidantes, colorantes, agentes aromatizantes, conservantes y agentes enmascaradores del sabor. Los ejemplos de disgregantes incluyen almidón glicolato sódico, carboximetilcelulosa sódica, carboximetilcelulosa cálcica, croscarmelosa sódica, crospovidona, polivinilpirrolidona, metilcelulosa, celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa sustituida con alquilo C<sub>1-6</sub>, almidón, almidón pregelatinizado y alginato de sodio. En general, el disgregante comprenderá de aproximadamente un 1 % en peso a aproximadamente un 25 % en peso o de aproximadamente un 5 % a aproximadamente un 20 % en peso de la forma de dosificación.

35 Los aglutinantes se usan generalmente para conferir cualidades cohesivas a una formulación en comprimido. Los aglutinantes adecuados incluyen celulosa microcristalina, gelatina, azúcares, polietilenglicol, gomas naturales y sintéticas, polivinilpirrolidona, almidón pregelatinizado, hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa. Los comprimidos también pueden contener diluyentes, tales como lactosa (monohidrato, monohidrato secado por pulverización, anhidra), manitol, xilitol, dextrosa, sacarosa, sorbitol, celulosa microcristalina, almidón y dihidrato de fosfato cálcico dibásico.

40 Los comprimidos también pueden incluir agentes tensioactivos, tales como laurilsulfato sódico y polisorbato 80 y emolientes, tales como dióxido de silicio y talco. Cuando están presentes, los agentes tensioactivos pueden comprender de aproximadamente un 0,2 % en peso a aproximadamente un 5 % en peso del comprimido y los emolientes pueden comprender de aproximadamente un 0,2 % en peso a aproximadamente un 1 % en peso del comprimido.

50 Los comprimidos también pueden contener lubricantes, tales como estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de cinc, estearil fumarato de sodio y mezclas de estearato de magnesio con lauril sulfato de sodio. Los lubricantes pueden comprender de aproximadamente un 0,25 % en peso a aproximadamente un 10 % en peso o de aproximadamente un 0,5 % en peso a aproximadamente un 3 % en peso del comprimido.

55 Las mezclas para comprimidos pueden comprimirse directamente o compactarse por rodillo para formar comprimidos. Las mezclas para comprimidos o las porciones de mezclas pueden, como alternativa, granularse en húmedo, en seco o en fundido, congelarse en fundido o extruirse antes de la formación de los comprimidos. Si se desea, antes del mezclado, pueden dimensionarse uno o más componentes mediante tamizado o triturado o ambos. La forma de dosificación final puede comprender una o más capas y puede estar recubierta, sin recubrir o encapsulada. Los comprimidos ilustrativos pueden contener hasta aproximadamente un 80 % en peso de API, de aproximadamente un 10 % en peso a aproximadamente un 90 % en peso de aglutinante, de aproximadamente un 0 % en peso a aproximadamente un 85 % en peso de diluyente, de aproximadamente un 2 % en peso a aproximadamente un 10 % en peso de disgregante y de aproximadamente un 0,25 % en peso a aproximadamente un 10 % en peso de lubricante. Para una descripción del mezclado, granulación, molienda, tamizado, compresión, recubrimiento, así como una descripción de técnicas alternativas para preparar productos farmacológicos, véase A. R. Gennaro (ed.), Remington: The Science and Practice of Pharmacy (20ª ed., 2000); H. A. Lieberman et al. (ed.), Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Vol. 1-3 (2ª ed., 1990); y D. K. Parikh y C. K. Parikh, Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology, Vol. 81 (1997).

65

Las películas orales consumibles para uso humano o veterinario son formas de dosificación en una fina película plegable hidrosoluble o hinchable en agua que pueden ser de rápida disolución o mucoadhesivas. Además del API, una película típica incluye uno o más polímeros formadores de película, aglutinantes, disolventes, humectantes, plastificantes, estabilizantes o emulsionantes, agentes modificadores de la viscosidad y disolventes. Otros  
5 ingredientes para películas incluyen antioxidantes, colorantes, aromatizantes y potenciadores del sabor, conservantes, agentes estimulantes de la salivación, agentes refrescantes, codisolventes (incluyendo aceites), emolientes, agentes de carga, agentes antiespumantes, tensioactivos y agentes enmascaradores del sabor. Algunos componentes de la formulación pueden llevar a cabo más de una función.

Además de los requisitos de dosificación, la cantidad de API en la película puede depender de su solubilidad. En caso de que sea hidrosoluble, el API comprenderá típicamente de aproximadamente un 1 % en peso a aproximadamente un 80 % en peso de los componentes no solventes (solutos) en la película o de aproximadamente un 20 % en peso a aproximadamente un 50 % en peso de los solutos en la película. Un API menos soluble puede comprender una mayor proporción de la composición, típicamente hasta un 88 % en peso de los componentes no solventes en la película.

El polímero formador de película puede seleccionarse entre polisacáridos naturales, proteínas o hidrocoloides sintéticos y comprenden típicamente de aproximadamente un 0,01 % en peso a aproximadamente un 99 % en peso o de aproximadamente un 30 % en peso a aproximadamente un 80 % en peso de la película.

Las formas de dosificación en película se preparan típicamente secando por evaporación finas películas acuosas que recubren un soporte de respaldo o papel desprendible, que puede llevarse a cabo en un horno o túnel de secado (por ejemplo, en un aparato de recubrimiento-secado combinado), en un equipo de liofilización o en un horno de vacío.

Las formulaciones sólidas útiles para administración oral pueden incluir formulaciones de liberación inmediata y formulaciones de liberación modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida y programada. Para una descripción general de las formulaciones de liberación modificada adecuadas, véase la Patente de los Estados Unidos n.º 6.106.864. Para detalles acerca de otras tecnologías de liberación útiles, tales como dispersiones de alta energía y partículas osmóticas y recubiertas, véase Verma et al, Pharmaceutical Technology On-line (2001) 25(2): 1-14.

Los compuestos de fórmula 1 también pueden administrarse directamente al torrente sanguíneo, músculo o un órgano interno del sujeto. Las técnicas adecuadas para administración parenteral incluyen administración intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intrauretral, intraesternal, intracraneal, intramuscular, intrasnovial y subcutánea. Los dispositivos adecuados para administración parenteral incluyen inyectores de aguja, incluyendo inyectores de microagujas, inyectores sin agujas y dispositivos de infusión.

Las formulaciones parenterales son típicamente soluciones acuosas que pueden contener excipientes, tales como sales, carbohidratos y agentes tamponadores (por ejemplo, pH de aproximadamente 3 a aproximadamente 9). Para algunas aplicaciones, sin embargo, los compuestos de fórmula 1 pueden formularse de manera más adecuada en forma de una solución estéril no acuosa o en forma seca para su uso conjunto con un vehículo adecuado, tal como agua estéril despirogenada. La preparación de formulaciones parenterales en condiciones estériles (por ejemplo, por liofilización) puede llevarse a cabo fácilmente usando técnicas farmacéuticas convencionales.

La solubilidad de los compuestos que se usan en la preparación de soluciones parenterales puede aumentarse mediante técnicas de formulaciones adecuadas, tales como la incorporación de agentes potenciadores de la solubilidad. Las formulaciones para administración parenteral pueden formularse para que sean de liberación inmediata o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida y programada. Por lo tanto, los compuestos de fórmula 1 pueden formularse en forma de una suspensión, un sólido, un semisólido o un líquido tixotrópico para su administración en forma de un depósito implantado que proporciona la liberación modificada del compuesto activo. Los ejemplos de dichas formulaciones incluyen endoprótesis recubiertas de fármaco y semisólidos y suspensiones que comprenden microesferas de ácido poli(DL-láctico-coglicólico) (PGLA) cargadas de fármaco.

Los compuestos de fórmula 1 también pueden administrarse por vía tópica, intradérmica o transdérmica a la piel o mucosa. Las formulaciones típicas para este fin incluyen geles, hidrogeles, lociones, soluciones, cremas, pomadas, polvos para espolvorear, vendajes, espumas, películas, parches cutáneos, obleas, implantes, esponjas, fibras, vendas y microemulsiones. También pueden usarse liposomas. Los vehículos típicos pueden incluir alcohol, agua, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, glicerina, polietilenglicol y propilenglicol. Las formulaciones tópicas también pueden incluir potenciadores de la penetración. Véase, por ejemplo, Finnin y Morgan, J. Pharm. Sci. 88(10):955-958 (1999).

Otros medios de administración tópica incluyen suministro por electroporación, iontoforesis, fonoforesis, sonoforesis e inyección por microaguja o sin aguja (por ejemplo, Powderject™ y Bioject™). Las formulaciones para administración tópica pueden formularse para que sean de liberación inmediata o modificada, como se ha descrito anteriormente.



Los compuestos de fórmula 1 también pueden administrarse por vía intranasal o por inhalación, típicamente en forma de un polvo seco, un pulverizador de aerosol o gotas nasales. Puede usarse un inhalador para administrar el polvo seco, que comprende solo el API, una mezcla de polvo del API y un diluyente, tal como lactosa o una partícula de componente mixto que incluye el API y un fosfolípido, tal como fosfatidilcolina. Para uso intranasal, el polvo puede incluir un agente bioadhesivo, por ejemplo, quitosano o ciclodextrina. Puede usarse un contenedor, bomba, pulverizador, atomizador o nebulizador a presión para generar la pulverización de aerosol a partir de una solución o suspensión que comprende el API, uno o más agentes para dispersar, solubilizar o extender la liberación del API (por ejemplo, EtOH con o sin agua), uno o más disolventes (por ejemplo, 1,1,1,2-tetrafluoroetano o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano) que sirven como propelentes y un tensioactivo opcional, tal como trioleato de sorbitán, ácido oleico o ácido oligoláctico. Puede usarse un atomizador que usa electrohidrodinámica para producir una fina niebla.

Antes de su uso en una formulación en polvo seco o suspensión, el producto farmacológico se tritura normalmente hasta un tamaño de partícula adecuado para su suministro por inhalación (típicamente un 90% de las partículas, basándose en el volumen, que tienen una dimensión mayor menor de 5 micrómetros). Esto puede lograrse mediante cualquier método de reducción de tamaño adecuado, tal como triturado por chorro en espiral, triturado por lecho fluid, procesamiento de fluidos supercríticos, homogeneización a alta presión o secado por pulverización.

Las cápsulas, blísteres y cartuchos (hechos, por ejemplo, de gelatina o hidroxipropilmetil celulosa) para su uso en un inhalador o insuflador pueden formularse para que contengan una mezcla de polvo del compuesto activo, una base de polvo adecuada, tal como lactosa o almidón y un modificador del rendimiento, tal como L-leucina, manitol o estearato de magnesio. La lactosa puede ser anhidra o monohidratada. Otros excipientes adecuados incluyen dextrano, glucosa, maltosa, sorbitol, xilitol, fructosa, sacarosa y trehalosa.

Una formulación en solución adecuada para su uso en un atomizador usando electrohidrodinámica para producir una fina niebla puede contener de aproximadamente 1 µg a aproximadamente 20 mg del API por accionamiento y el volumen de accionamiento puede variar de aproximadamente 1 µl a aproximadamente 100 µl. Una formulación típica puede comprender uno o más compuestos de fórmula 1, propilenglicol, agua estéril, EtOH y NaCl. Los disolventes alternativos, que pueden usarse en lugar de propilenglicol, incluyen glicerol y polietilenglicol.

Las formulaciones para administración inhalada, administración intranasal o ambas, pueden formularse para que sean de liberación inmediata o modificada usando, por ejemplo, PGLA. Pueden añadirse aromas adecuados, tales como mentol y levomentol o edulcorantes, tales como sacarina o sacarina sódica a las formulaciones previstas para administración inhalada/intranasal.

En el caso de inhaladores de polvo seco y aerosoles, la unidad de dosificación se determina mediante una válvula que suministra una cantidad medida. Las unidades están dispuestas típicamente para administrar una dosis medida o "chorro" que contiene de aproximadamente 10 µg a aproximadamente 1000 µg del API. La dosis diaria general variará típicamente de aproximadamente 100 µg a aproximadamente 10 mg, que pueden administrarse en una sola dosis o, más normalmente, en forma de dosis divididas a lo largo del día.

Los compuestos activos pueden administrarse por vía rectal o vaginal, por ejemplo, en forma de un supositorio, pesario o enema. Tradicionalmente, se emplea manteca de cacao como base para supositorios, pero pueden emplearse varias alternativas, según sea adecuado. Las formulaciones para administración rectal o vaginal pueden formularse para que sean de liberación inmediata o modificada, como se ha descrito anteriormente.

Los compuestos de fórmula 1 también pueden administrarse directamente al ojo o el oído, típicamente en forma de gotas de una suspensión micronizada o una solución en suero salino isotónico, con pH ajustado y estéril. Otras formulaciones adecuadas para administración ocular y aural incluyen pomadas, geles, implantes biodegradables (por ejemplo, esponjas de gel absorbibles, colágeno), implantes no biodegradables (por ejemplo, silicona), obleas, lentes y sistemas en partículas o vesículas, tales como niosomas o liposomas. La formulación puede incluir uno o más polímeros y un conservante, tal como cloruro de benzalconio. Los polímeros típicos incluyen ácido poliacrílico reticulado, alcohol polivinílico, ácido hialurónico, polímeros celulósicos (por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, metilcelulosa) y polímeros heteropolisacáridos (por ejemplo, goma de gelatina). Dichas formulaciones también pueden suministrarse por iontoforesis. Las formulaciones para administración ocular o aural pueden formularse para que sean de liberación inmediata o modificada, como se ha descrito anteriormente.

Para mejorar su solubilidad, velocidad de disolución, enmascaramiento del sabor, biodisponibilidad o estabilidad, los compuestos de fórmula 1 pueden combinarse con entidades macromoleculares solubles, incluyendo ciclodextrina y sus derivados y polímeros que contienen polietilenglicol. Por ejemplo, generalmente son útiles complejos de API-ciclodextrina para la mayoría de formas de dosificación y rutas de administración. Pueden emplearse complejos tanto de inclusión como de no inclusión. Como alternativa para dirigir la formación de complejo con el API, la ciclodextrina puede usarse como un aditivo auxiliar, es decir, como un transportador, diluyente o solubilizante. Para estos fines se usan normalmente alfa, beta y gamma-ciclodextrinas. Véanse, por ejemplo, los documentos WO 91/11172, WO 94/02518 y WO 98/55148.

Como se ha indicado anteriormente, pueden combinarse entre sí uno o más compuestos de fórmula 1, incluyendo compuestos nombrados específicamente en los ejemplos y sus complejos, sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente activos o con uno o más compuestos farmacéuticamente activos diferentes para su uso en el tratamiento de diversas enfermedades, trastornos o afecciones. En tales casos, pueden combinarse los compuestos activos en una sola forma de dosificación como se ha descrito anteriormente o puede proporcionarse en forma de un kit que es adecuado para la coadministración de las composiciones. El kit comprende (1) dos o más composiciones farmacéuticas diferentes, conteniendo al menos una de ellas un compuesto de fórmula 1; y (2) un dispositivo para contener de manera separada las dos composiciones farmacéuticas, tal como una botella dividida o un paquete de película dividido. Un ejemplo de dicho kit es el conocido paquete blíster usado para el envasado de comprimidos o cápsulas. El kit es adecuado para administrar diferentes tipos de formas de dosificación (por ejemplo, orales y parenterales) o para administrar diferentes composiciones farmacéuticas a intervalos de dosificación separados o para titular las diferentes composiciones farmacéuticas entre sí. Para facilitar el cumplimiento por parte del paciente, el kit comprende típicamente instrucciones de administración y puede proporcionarse con un recordatorio.

Para la administración a pacientes humanos, la dosis diaria total de los compuestos reivindicados y divulgados se encuentra típicamente en el intervalo de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 3000 mg, dependiendo de la ruta de administración. Por ejemplo, la administración oral puede requerir una dosis diaria total de desde aproximadamente 1 mg a aproximadamente 3000 mg, mientras que una dosis intravenosa puede necesitar únicamente una dosis diaria total de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 300 mg. La dosis diaria total puede administrarse en una sola dosis o en dosis divididas y, según el criterio del médico, puede encontrarse fuera de los intervalos típicos proporcionados anteriormente. Aunque estas dosificaciones están pensadas para un sujeto humano medio que tiene una masa de aproximadamente 60 kg a aproximadamente 70 kg, el médico será capaz de determinar la dosis adecuada para un paciente (por ejemplo, un niño) cuya masa se encuentre fuera de este intervalo de peso.

Como se ha indicado anteriormente, pueden usarse los compuestos de fórmula 1 para tratar enfermedades, trastornos o afecciones para los que está indicada la inhibición de BTK. Dichas enfermedades, trastornos o afecciones se relacionan generalmente con un estado no saludable o anormal en un sujeto para el que la inhibición de BTK proporciona un beneficio terapéutico. Más en particular, dichas enfermedades, trastornos o afecciones pueden implicar al sistema inmunitario y a la inflamación, incluyendo reacciones de hipersensibilidad de tipo I (alérgicas) (rinitis alérgica, asma alérgica y dermatitis atópica); enfermedades autoinmunitarias (artritis reumatoide, esclerosis múltiple, lupus sistémico eritematoso, psoriasis, nefritis por lupus, púrpura trombocitopénica inmunitaria, síndrome de Sjögren, espondilitis anquilosante y enfermedad de Behcet); enfermedad inflamatoria del intestino; inflamación de los pulmones (enfermedad pulmonar obstructiva crónica), aterosclerosis, trombosis e infarto de miocardio. Los compuestos de fórmula 1 también pueden usarse para tratar enfermedades, trastornos o afecciones relacionados con el crecimiento celular anormal, incluyendo neoplasias hematológicas, tales como leucemia mieloide aguda, leucemia linfocítica crónica de linfocitos B, linfoma de linfocitos B (por ejemplo, linfoma de células del manto), linfoma de células T (por ejemplo, linfoma de células T periféricas) y mieloma múltiple, así como cánceres epiteliales (es decir, carcinomas), tales como cáncer de pulmón (cáncer microcítico de pulmón y cáncer no microcítico de pulmón), cáncer pancreático y cáncer de colon.

Además de las neoplasias hematológicas y los cánceres epiteliales indicados anteriormente, los compuestos de fórmula 1 también pueden usarse para tratar otros tipos de cáncer, incluyendo leucemia (leucemia mielógena crónica y leucemia linfocítica crónica); cáncer de mama, cáncer genitourinario, cáncer de piel, cáncer óseo, cáncer de próstata y cáncer de hígado; cáncer de cerebro; cáncer de laringe, de vesícula biliar, de recto, de paratiroides, de tiroides, suprarrenal, de tejido neural, de vejiga, de cabeza, de cuello, de estómago, de bronquios y de riñón; carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas, carcinoma de piel metastásico, osteosarcoma, sarcoma de Ewing, sarcoma de células verticales y sarcoma de Kaposi; mieloma, tumor de células gigantes, tumor de células de islote, tumores linfocíticos y granulocíticos agudos y crónicos, tumor de células pilosas, adenoma, carcinoma medular, feocromocitoma, neuromas mucosales, ganglioneuromas intestinales, tumor del nervio corneal hiperplásico, tumor de hábito marfanoide, tumor de Wilms, seminoma, tumor ovárico, tumor leiomyomater, displasia cervical, neuroblastoma, retinoblastoma, síndrome mielodisplásico, rhabdomyosarcoma, astrocitoma, linfoma no Hodgkin, hipercalcemia maligna, policitemia vera, adenocarcinoma, glioblastoma multiforme, glioma, linfomas y melanomas malignos, entre otros.

Además del cáncer, los compuestos de fórmula 1 también pueden usarse para tratar otras enfermedades, trastornos o afecciones relacionados con el crecimiento celular anormal, incluyendo enfermedades proliferativas no malignas, tales como hipertrofia benigna de próstata, restinosis, hiperplasia, trastorno proliferativo sinovial, linfadenopatía plasmacítica idiopática, retinopatía u otros trastornos neovasculares del ojo, entre otros.

Los compuestos de fórmula 1 también pueden usarse para tratar enfermedades, trastornos o afecciones autoinmunitarias además de aquellas enumeradas anteriormente. Dichas enfermedades, los trastornos o afecciones incluyen enfermedad de Crohn, dermatomiositis, diabetes mellitus de tipo 1, síndrome de Goodpasture, enfermedad de Graves, síndrome de Guillain-Barré, enfermedad de Hashimoto, daño mixto del tejido conectivo, miastenia grave, narcolepsia, pénfigo vulgar, anemia perniciosa, polimiositis, cirrosis biliar primaria, arteritis temporal, colitis ulcerosa, vasculitis y granulomatosis de Wegener, entre otros.

Los compuestos de fórmula 1 pueden usarse para tratar enfermedades, trastornos o afecciones inflamatorias, incluyendo asma, inflamación crónica, prostatitis crónica, glomerulonefritis, hipersensibilidades, enfermedad inflamatoria del intestino (colitis ulcerosa además de enfermedad de Crohn), enfermedad inflamatoria pélvica, lesión por reperfusión, rechazo de trasplantes, vasculitis y síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.

5 Los compuestos de fórmula 1 también pueden usarse para tratar enfermedades o afecciones específicas que se encuentren entre uno o más de los trastornos generales descritos anteriormente, incluyendo artritis reumatoide, síndrome de Sjögren, lupus sistémico eritematoso, LES en niños y adolescentes, los compuestos de fórmula 1 también pueden usarse para tratar otras enfermedades artríticas, incluyendo espondilitis anquilosante, necrosis avascular, enfermedad de Behcet, bursitis, enfermedad de deposición de cristales de dihidrato de pirofosfato de calcio (seudo gota), síndrome del túnel carpiano, síndrome de Ehler-Danlos, fibromialgia, enfermedad de Fifth, arteritis de células gigantes, gota, dermatomiositis juvenil, artritis reumatoide juvenil, espondiloartropatía juvenil, enfermedad de Lyme, síndrome de Marfan, miositis, osteoartritis, osteogénesis imperfecta, osteoporosis, enfermedad de Paget, artritis psoriásica, fenómeno de Raynaud, artritis reactiva, síndrome de distrofia simpática refleja, esclerodermia, estenosis espinal, enfermedad de Still y tendinitis, entre otros.

Los compuestos reivindicados y divulgados pueden combinarse con uno o más principios activos farmacológicos o terapias diferentes para su uso en el tratamiento de una o más enfermedades, trastornos o afecciones para los que está indicada BTK, incluyendo aquellos que implican al sistema inmunitario, inflamación y crecimiento celular anormal. Por ejemplo, a compuestos de Fórmula 1, que incluyen compuestos nombrados específicamente en los ejemplos y sus complejos, sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables, pueden administrarse simultáneamente, secuencialmente o por separado en combinación con uno o más compuestos o terapias para su uso en el tratamiento de la artritis, incluyendo artritis reumatoide y artrosis o para tratar el cáncer, incluyendo neoplasias hematológicas, tales como leucemia mieloide aguda, leucemia linfocítica crónica de linfocitos B, linfoma de linfocitos B, linfoma de linfocitos T, mieloma múltiple y carcinomas, tales como cáncer de pulmón, cáncer pancreático y cáncer de colon. Dichas combinaciones pueden ofrecer ventajas terapéuticas significativas, incluyendo menores efectos secundarios, capacidad mejorada para tratar a poblaciones de pacientes desatendidos o actividad sinérgica.

Por ejemplo, cuando se usan para tratar la artritis, los compuestos de fórmula 1 pueden combinarse con uno o más fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), analgésicos, corticoesteroides, modificadores de la respuesta biológica y terapia de inmunoadsorción de proteína A. Como alternativa o adicionalmente, cuando se usa para tratar la artritis reumatoide, los compuestos de fórmula 1 pueden combinarse con uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD) y cuando se usa para tratar la artrosis, los compuestos de fórmula 1 pueden combinarse con uno o más agentes para la osteoporosis.

Los AINE representativos incluyen apazona, aspirina, celecoxib, diclofenaco (con y sin misoprostol), diflunisal, etodolac, fenoprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, indometacina, ketoprofeno, meclofenamato sódico, ácido mefenámico, meloxicam, nabumetona, naproxeno, oxaprozina, fenilbutazona, piroxicam, colina y salicilatos de magnesio, salsalato y sulindaco. Los analgésicos representativos incluyen acetaminofén y sulfato de morfina, así como codeína, hidrocodona, oxicodona, propoxifeno y tramadol, todos con o sin acetamidofeno. Los corticoesteroides representativos incluyen betametasona, acetato de cortisona, dexametasona, hidrocortisona, metilprednisolona, prednisolona y prednisona. Los modificadores de la respuesta biológica incluyen inhibidores de TNF- $\alpha$ , tales como adalimumab, etanercept e infliximab; inhibidores selectivos de linfocitos B, tales como rituximab; inhibidores de IL-1, tales como anakinra y moduladores selectivos de la coestimulación, tales como abatacept.

Los DMARD representativos incluyen auranofina (oro oral), azatioprina, clorambucilo, ciclofosamida, ciclosporina, tiomalato de sodio y oro (oro inyectable), hidroxicloquina, leflunomida, metotrexato, minociclina, micofenolato mofetilo, penicilamina, sulfasalazina e inhibidor de JAK3 (por ejemplo, tofacitinib). Los agentes para la osteoporosis representativos incluyen bifosfonatos, tales como alendronato, ibandronato, risedronato y ácido zoledrónico; moduladores selectivos de receptores de estrógenos, tales como droloxifeno, lasofoxifeno y raloxifeno; hormonas, tales como calcitonina, estrógenos y hormona paratiroidea; y agentes inmunosupresores, tales como azatioprina, ciclosporina y rapamicina.

Las combinaciones particularmente útiles para su uso en el tratamiento de la artritis reumatoide incluyen un compuesto de fórmula 1 y metotrexato; un compuesto de fórmula 1 y uno o más modificadores de la respuesta biológica, tales como leflunomida, etanercept, adalimumab e infliximab; o un compuesto de fórmula 1, metotrexato y uno o más modificadores de la respuesta biológica, tales como leflunomida, etanercept, adalimumab e infliximab.

Los compuestos de fórmula 1 pueden combinarse con uno o más agentes cardiovasculares, tales como bloqueadores de los canales de calcio, estatinas, fibratos, betabloqueantes, inhibidores de ACE e inhibidores de la agregación plaquetaria, para su uso en el tratamiento de la trombosis y la restenosis.

Los compuestos de fórmula 1 también pueden combinarse con uno o más compuestos o terapias para su uso en el tratamiento del cáncer. Estos incluyen agentes quimioterapéuticos (es decir, agentes citotóxicos o antineoplásicos) tales como agentes alquilantes, antibióticos, agentes antimetabólicos, agentes de origen vegetal e inhibidores de topoisomerasa, así como fármacos dirigidos molecularmente que bloquean el crecimiento y la diseminación del cáncer

interfiriendo con moléculas específicas implicadas en el crecimiento y la progresión tumoral. Los fármacos dirigidos molecularmente incluyen moléculas pequeñas y agentes biológicos.

5 Los agentes alquilantes representativos incluyen biscloroetilaminas (mostazas de nitrógeno, por ejemplo, clorambucilo, ciclofosfamida, ifosfamida, mecloretamina, melfalano y mostaza de uracilo); aziridinas (por ejemplo, tiotepa); sulfonatos de alquil alcona (por ejemplo, busulfán); nitrosoureas (por ejemplo, carmustina, lomustina y estreptozocina); agentes alquilantes no clásicos (por ejemplo, altretamina, dacarbazina y procarbazona); y compuestos de platino (por ejemplo, carboplatino, cisplatino, nedaplatino, oxaliplatino, satraplatino y tetranitrato de triplatino).

10 Los agentes antibióticos representativos incluyen antraciclinas (por ejemplo, aclarrubicina, amrubicina, daunorrubicina, doxorubicina, epirubicina, idarrubicina, pirarubicina, valrubicina y zorrubicina); antracenodionas (por ejemplo, mitoxantrona y pixantrona); y estreptomycinas (por ejemplo, actinomicina, bleomicina, dactinomicina, mitomicina C y plicamicina).

15 Los agentes antimetabólicos representativos incluyen inhibidores de dihidrofolato reductasa (por ejemplo, aminopterina, metotrexato y pemetrexed); inhibidores de timidilato sintasa (por ejemplo, raltitrexed y pemetrexed); ácido folínico (por ejemplo, leucovorina); inhibidores de adenosina desaminasa (por ejemplo, pentostatina); halogenados/inhibidores de ribonucleótido reductasa (por ejemplo, cladribina, clofarabina y fludarabina); tiopurinas (por ejemplo, tioguanina y mercaptopurina); inhibidores de timidilato sintasa (por ejemplo, fluorouracilo, capecitabina, tegafur, carmofur y floxuridina); inhibidores de ADN polimerasa (por ejemplo, citarabina); inhibidores de ribonucleótido reductasa (por ejemplo, gemcitabina); agentes hipometilantes (por ejemplo, azacitidina y decitabina); e inhibidores de ribonucleótido reductasa (por ejemplo, hidroxiurea); y un empobrecedor de asparagina (por ejemplo, asparaginasa).

20 Los agentes de origen vegetal representativos incluyen alcaloides de la vinca (por ejemplo, vincristina, vinblastina, vindesina, vinzolidina y vinorelbina), podofilotoxinas (por ejemplo, etopósido y tenipósido) y taxanos (por ejemplo, docetaxel, larotaxel, ortataxel, paclitaxel y tesetaxel).

25 Los inhibidores de topoisomerasa de tipo I representativos incluyen camptotecinas, tales como belotecán, irinotecán, rubitecán y topotecán. Los inhibidores de topoisomerasa de tipo II representativos incluyen amsacrina, etopósido, fosfato de etopósido y tenipósido, que son derivados de las epipodofilotoxinas.

30 Las terapias dirigidas molecularmente incluyen agentes biológicos, tales como citocinas y otros agentes inmunorreguladores. Las citocinas útiles incluyen interleucina 2 (IL-2, aldesleucina), interleucina 4 (IL-4), interleucina 12 (IL-12) e interferón, que incluye más de 23 subtipos relacionados. Otras citocinas incluyen factor estimulante de colonias de granulocitos (CSF) (por ejemplo, filgrastim) y factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF o CSF2) (por ejemplo, sargramostim, namimulab). Otros agentes inmunomoduladores incluyen bacilo Calmette-Guerin, levamisol y ocreótidio; anticuerpos monoclonales contra antígenos tumorales, tales como trastuzumab y rituximab; y vacunas contra el cáncer, que inducen una respuesta inmunitaria frente a tumores.

35 Además, los fármacos dirigidos molecularmente que interfieren con moléculas específicas implicadas en el crecimiento y la progresión tumoral incluyen inhibidores del factor de crecimiento epidérmico (EGF), factor de crecimiento transformante alfa ( $TGF_{\alpha}$ ),  $TGF_{\beta}$ , herregulina, factor de crecimiento insulínico (IGF), factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), factor de crecimiento de queratinocitos (KGF), factor estimulador de colonias (CSF), eritropoyetina (EPO), interleucina-2 (IL-2), factor de crecimiento nervioso (NGF), factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), factor de crecimiento de hepatocitos (HGF), factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), angiopoyetina, receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGFR), receptor de factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2), HER4, receptor de factor de crecimiento insulínico de tipo 1 (IGF1R), IGF2R, receptor de factor de crecimiento de fibroblastos 1 (FGF1R), FGF2R, FGF3R, FGF4R, receptor de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR), tirosina cinasa con dominios de tipo inmunoglobulina y de tipo factor de crecimiento epidérmico 2 (Tie-2), receptor de factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR), Abl, Bcr-Abl, Raf, tirosina cinasa 3 similar a FMS (FLT3), c-Kit, Src, proteína cinasa C (PKC), cinasa de receptor de tropomiosina (Trk), Ret, diana de mamífero de rapamicina (mTOR), Aurora cinasa, cinasa tipo polo (PLK), proteína cinasa activada por mitógeno (MAPK), factor de transición mesenquimal-epitelial (c-MET), cinasa dependiente de ciclina (CDK), Akt, cinasas reguladas por señal extracelular (ERK), poli(ADP) ribosa polimerasa (PARP) y similares.

40 Los fármacos dirigidos molecularmente específicos incluyen moduladores selectivos de receptores de estrógenos, tales como tamoxifeno, toremifeno, fulvestrant y raloxifeno; antiandrógenos, tales como bicalutamida, nilutamida, megestrol y flutamida; e inhibidores de aromatasas, tales como exemestano, anastrozol y letrozol. Otros fármacos dirigidos molecularmente incluyen agentes que inhiben la transducción de señales, tales como imatinib, dasatinib, nilotinib, trastuzumab, gefitinib, erlotinib, cetuximab, lapatinib, panitumumab y temsitrólimus; agentes que inducen la apoptosis, tales como bortezomib; agentes que bloquean la angiogénesis, tales como bevacizumab, sorafenib y sunitinib; agentes que ayudan al sistema inmunitario a destruir células cancerosas, tales como rituximab y alemtuzumab; y anticuerpos monoclonales que administran moléculas tóxicas a células cancerosas, tales como gemtuzumab ozogamicina, tositumomab,  $^{131}\text{I}$ -tositumoab e ibritumomab tiuxetano.

65

## ACTIVIDAD BIOLÓGICA

5 Puede determinarse la actividad de los compuestos como inhibidores de BTK mediante una diversidad de métodos, incluyendo métodos *in vitro* e *in vivo*. El siguiente ensayo *in vitro* mide la capacidad de un compuesto de ensayo para inhibir la fosforilación mediada por BTK de un sustrato marcado con FAM, 5-FAM-EEPLYWSFPAKKK-NH<sub>2</sub>.

10 La BTK purificada puede obtenerse del modo siguiente (se usa el clon SBVC-1603\_9P). Se clona una secuencia de ADNc que codifique los restos 382 a 659 de BTK human en el vector pSXB4. Esta construcción genera una fusión traduccional en fase con la proteína glutatión-S-transferasa (GST) para su uso en purificación por afinidad. La proteína de fusión derivada de esta construcción contiene una secuencia de reconocimiento de proteasa para liberar a BTK de la etiqueta de afinidad GST. Se usan reservas baculovíricas de alto título, generadas usando el sistema Bac-to-Bac® (Invitrogen), para expresar la proteína recombinante en células Sf9 de *Spodoptera frugiperda* en bolsas oscilantes de 10 l. Las proteínas recombinantes se aíslan de los extractos celulares haciéndolas pasar sobre Glutatión Sefarosa 4B (GE Healthcare) y el resto de BTK se libera de la etiqueta de afinidad GST por tratamiento con la proteasa PreScission.

15 La proteína recombinante BTK se purifica además mediante cromatografía de exclusión por tamaños (HiLoad 16/60 Superdex 200, GE Healthcare) en un tampón que contiene Hepes 20 mM (pH 7,4), NaCl 50 mM, MgCl<sub>2</sub> 10 mM, TCEP 0,25 mM y EDTA 0,1 mM. La pureza de las fracciones se evalúa mediante SDS PAGE y las fracciones de pico de proteína se agrupan y concentran usando dispositivos de filtrado por centrifugación Amicon Ultra-15 (Millipore).

20 Se determinan las propiedades inhibitoras de los compuestos en relación a BTK usando un formato de placa de 384 pocillos de color negro en un tampón que contiene Hepes 50 mM, NaCl 10 mM, MgCl<sub>2</sub> 10 mM, EDTA 0,2 mM, Brij35® al 0,01%, DTT 1 mM y 0,1 mg/ml de BSA a pH 7,3. El compuesto de ensayo se prepara en DMSO usando diluciones seriadas de factor 2 para 11 puntos de datos, que se añaden al tampón de tal forma que cada dilución contiene DMSO al 3%. Para iniciar el ensayo, se combinan en cada pocillo 5 µl de 5FAM-EEPLYWSFPAKKK-NH<sub>2</sub> 3 µM (en tampón), 5 µl de compuesto de ensayo diluido (DMSO al 3% en tampón) y 5 µl de BTK 9 nM y ATP 150 µM en tampón. Las mezclas de reacción se incuban a temperatura ambiente durante 60 minutos y después se inactivan añadiendo 25 µl de EDTA 50 mM. Para cuantificar el sustrato marcado fluorescentemente y el producto después de la reacción, la placa de ensayo se carga en un dispositivo Caliper LC-3000, que mide el porcentaje de conversión mediante separación basada en microfluidos. Los valores de Cl<sub>50</sub> correspondientes se calculan mediante ajuste de curva no lineal de las concentraciones de compuesto y el porcentaje de inhibición a la ecuación de Cl<sub>50</sub> convencional y se muestran como pCl<sub>50</sub>, es decir, -log(Cl<sub>50</sub>), donde Cl<sub>50</sub> es la concentración molar al 50% de inhibición.

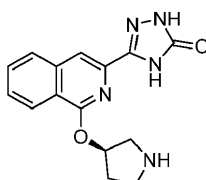
## Ejemplos

35 Los siguientes ejemplos pretenden ser ilustrativos y no limitantes, y representan realizaciones específicas de la presente invención.

40 Se obtuvieron los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) de <sup>1</sup>H para muchos los compuestos de los siguientes ejemplos. Los desplazamientos químicos característicos (δ) se dan en partes por millón campo abajo en tetrametilsilano usando las abreviaturas convencionales para la designación de picos principales, incluyendo s (singlete), d (doblete), t (triplete), c (cuadruplete), m (multiplete) y a (ancho). Para los disolventes habituales se usan las siguientes abreviaturas: CDCl<sub>3</sub> (deuterocloroformo), DMSO-d<sub>6</sub> (deuterodimetilsulfóxido), CD<sub>3</sub>OD (deuterometanol), CD<sub>3</sub>CN (deuteracetronitrilo) y THF-d<sub>8</sub> (deuterotetrahidrofurano). Los espectros de masas (M+H) se registraron usando ionización por electronebulización (ESI-MS) o ionización química a presión atmosférica (APCI-MS).

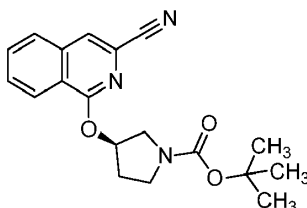
45 Cuando se indica, los productos de ciertas preparaciones y ejemplos se purifican por HPLC dirigida a masa (Bomba: Waters™ 2525; MS: ZQ™; Software: MassLynx™), cromatografía ultrarrápida o cromatografía preparativa de capa fina (TLC). La cromatografía de fase inversa se realiza típicamente sobre una columna (por ejemplo, Gemini™ 5 µm C18 110Å, Axia™, 30 x 75 mm, 5 µm) en condiciones ácidas ("modo ácido") eluyendo con fases móviles de ACN y agua que contienen ácido trifluoroacético (TFA) al 0,035 % y al 0,05 %, respectivamente, o en condiciones básicas ("modo básico") eluyendo con fases móviles de agua y 20/80 (v/v) de agua/acetonitrilo, ambas conteniendo NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> 10 mM. La TLC preparativa se realiza típicamente sobre placas de gel de sílice 60 F<sub>254</sub>. Después del aislamiento por cromatografía, el disolvente se retira y el producto se obtiene por secado en un evaporador centrífugo (por ejemplo, GeneVac™), evaporador rotatorio, matraz evacuado, etc. Las reacciones en una atmósfera inerte (por ejemplo, nitrógeno) o reactiva (por ejemplo, H<sub>2</sub>) se realizan típicamente a una presión de aproximadamente 1 atmósfera (14,7 psi).

PREPARACIÓN xl: (R)-3-(1-(pirrolidin-3-iloxi)isoquinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-5 (4H)-ona



60

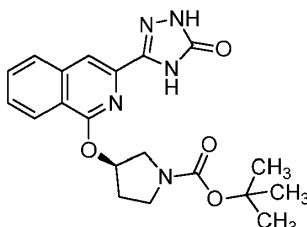
ETAPA A: 3-((3-cianoisoquinolin-1-il)oxi)pirrolidin-1-carboxilato de (R)-*tert*-butilo



5 Una mezcla de 3-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de (R)-*tert*-butilo (496 mg, 2,65 mmol) en NMP (4 ml) a 0 °C se trató con NaH (106 mg, 2,65 mmol) y se agitó durante 1 hora. Después, se añadió 1-cloroisoquinolin-3-carbonitrilo (500 mg, 2,65 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 15 minutos y después se calentó a 140 °C durante 15 minutos en un reactor de microondas. La mezcla de reacción en bruto, que contenía el compuesto del título, se usó directamente en la siguiente etapa.

10

ETAPA B: 3-((3-(5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)isoquinolin-1-il)oxi)pirrolidin-1-carboxilato de (R)-*tert*-butilo



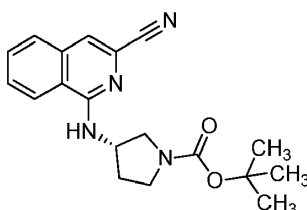
15 A 3-((3-cianoisoquinolin-1-il)oxi)pirrolidin-1-carboxilato de (R)-*tert*-butilo en bruto se le añadió hidrazinacarboxilato de etilo (1,104 g, 10,60 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 175 °C durante una noche y después se enfrió y se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró para dar el compuesto del título, que se usó directamente en la siguiente etapa.

20 ETAPA C: (R)-3-(1-(pirrolidin-3-iloxi)isoquinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona

A 3-((3-(5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)isoquinolin-1-il)oxi)pirrolidin-1-carboxilato de (R)-*tert*-butilo en bruto se le añadió una cantidad mínima de NMP y TFA (2 ml). La solución se agitó a TA durante 10 minutos y se concentró. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa eluyendo con un gradiente de ACN al 15-22 % en agua (modo ácido) para dar el compuesto del título (229 mg, 29 % en 3 etapas).

25

PREPARACIÓN x2: 3-((3-cianoisoquinolin-1-il)amino)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-*tert*-butilo

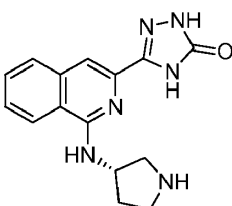


30

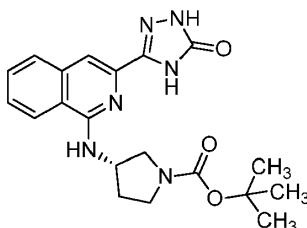
Una mezcla de 3-aminopirrolidin-1-carboxilato de (S)-*tert*-butilo (434 mg, 2,333 mmol) en NMP (2,5 ml) a 0 °C se trató con NaH (93 mg, 2,333 mmol) y se agitó durante 1 hora. Después, se añadió 1-cloroisoquinolin-3-carbonitrilo (400 mg, 2,121 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 15 minutos y después se calentó a 140 °C durante 15 minutos en un reactor de microondas. La mezcla de reacción en bruto, que contenía el compuesto del título, se usó sin purificación adicional. ESI-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 339,4.

35

PREPARACIÓN x3: (S)-3-(1-(pirrolidin-3-ilamino)isoquinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona



ETAPA A: 3-((3-(5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)isoquinolin-1-il)amino)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-*terc*-butilo

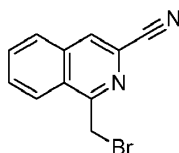


5 A una mezcla de reacción en bruto que contenía 3-((3-cianoisoquinolin-1-il)amino)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-*terc*-butilo (717 mg) se le añadieron NMP (2 ml) e hidrazinacarboxilato de etilo (883 mg, 8,484 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 175 °C durante una noche y después se enfrió, se diluyó con EtOAc y se lavó con NH<sub>4</sub>Cl acuoso. La capa orgánica se separó y se concentró para dar el compuesto del título, que se usó directamente en la siguiente etapa.

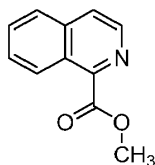
10 ETAPA B: (S)-3-(1-(pirrolidin-3-ilamino)isoquinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona

15 A 3-((3-(5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)isoquinolin-1-il)amino)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-*terc*-butilo en bruto se le añadieron DCM (3 ml) y TFA (1 ml). La mezcla se agitó durante 1 hora y se concentró. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa eluyendo con un gradiente de ACN al 5-30 % en agua (modo ácido) para dar el compuesto del título (8 mg).

PREPARACIÓN x4: 1-(bromometil)isoquinolin-3-carbonitrilo

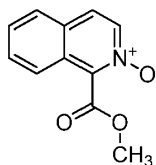


20 ETAPA A: Isoquinolin-1-carboxilato de metilo



25 A una solución de ácido isoquinolin-1-carboxílico (10 g, 57,74 mmol) en MeOH (150 ml) se le añadió ácido sulfúrico concentrado (15 ml) a 0 °C. La mezcla se calentó a 65 °C y se agitó a 65 °C durante 24 horas. Después de enfriar a TA, la mezcla de reacción se repartió entre DCM y NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado. La capa orgánica se separó y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (11,2 g, 100 %). ESI-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 188.

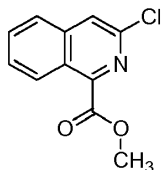
30 ETAPA B: 2-óxido de 1-(metoxicarbonil)isoquinolina



35 A una suspensión de isoquinolin-1-carboxilato de metilo (11,2 g, 59,8 mmol) en DCM (150 ml) se le añadió ácido 3-cloroperoxibenzoico (15,5 g, 89,7 mmol) a 0 °C. La mezcla se calentó a TA y se agitó a TA durante 24 horas. La reacción se interrumpió con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y la mezcla se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y el disolvente se evaporó a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con éter de petróleo y EtOAc (1:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (9,5 g, 78 %). ESI-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 204.

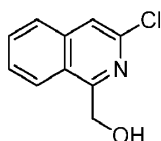
40

## ETAPA C: 3-Cloroisoquinolin-1-carboxilato de metilo



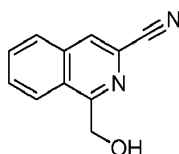
- 5 Una mezcla de 2-óxido de 1-(metoxicarbonil)isoquinolina (9,5 g, 46,75 mmol) y  $\text{POCl}_3$  (50 ml) se calentó a  $100\text{ }^\circ\text{C}$  durante 4 horas. Después, la mezcla de reacción se enfrió y se concentró y el producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con éter de petróleo y EtOAc (15:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (5,1 g, 49%). ESI-MS  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  222.

## 10 ETAPA D: (3-cloroisoquinolin-1-il)metanol



- 15 A una solución de 3-cloroisoquinolin-1-carboxilato de metilo (5,1 g, 23,0 mmol) en MeOH (50 ml) se le añadió  $\text{NaBH}_4$  (2,17 g, 57,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 horas. La reacción se interrumpió con  $\text{NH}_4\text{Cl}$  acuoso saturado y la mezcla se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó y se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (3,94 g, 88%). ESI-MS  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  194.

## 20 ETAPA E: 1-(hidroximetil)isoquinolin-3-carbonitrilo

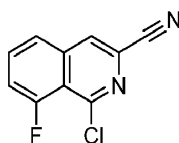


- 25 Una suspensión de (3-cloroisoquinolin-1-il)metanol (1,0 g, 5,17 mmol), cianuro de cinc (672 mg, 5,68 mmol),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (190 mg, 0,21 mmol), XPhos (241 mg, 0,52 mmol) en DMF (15 ml) se calentó a  $150\text{ }^\circ\text{C}$  durante 1 hora en una atmósfera de nitrógeno en un reactor de microondas. Después, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó y se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y el disolvente se evaporó a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con éter de petróleo y EtOAc (4:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (330 mg, 34%). ESI-MS  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  185,1.

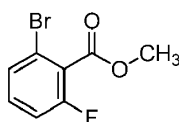
## 30 ETAPA F: 1-(bromometil)isoquinolin-3-carbonitrilo

- 35 Una suspensión de 1-(hidroximetil)isoquinolin-3-carbonitrilo (0,150 g, 0,814 mmol) en THF (0,8 ml) se trató con  $\text{PBr}_3$  (0,814 ml, 0,814 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 horas, después se vertió sobre hielo y se neutralizó con  $\text{NaHCO}_3$  acuoso saturado. La mezcla se calentó a TA y se extrajo con EtOAc (20 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se concentró al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. El producto en bruto se secó a alto vacío y se usó sin purificación adicional (0,15 g, 75%). ESI-MS  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  247,5.

## 40 PREPARACIÓN x5: 1-cloro-8-fluoroisoquinolin-3-carbonitrilo



## ETAPA A: 2-bromo-6-fluorobenzoato de metilo



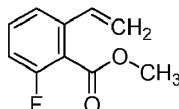
45



## ES 2 714 166 T3

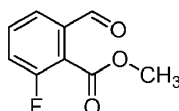
A una solución de ácido 2-bromo-6-fluorobenzoico (50 g, 0,229 mol) y carbonato potásico (31,6 g, 0,229 mol) en N,N-dimetilformamida (250 ml) se le añadió gota a gota yoduro de metilo (51,83 g, 0,365 mol) durante un periodo de 30 minutos. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 3,5 horas. La mezcla resultante se diluyó con agua (500 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 300 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con HCl acuoso 1 M (100 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título (53 g, 99,7%).

ETAPA B: 2-fluoro-6-vinilbenzoato de metilo



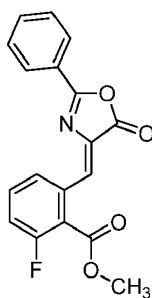
A una solución de 2-bromo-6-fluorobenzoato de metilo (53 g, 0,228 mol) y trifluoro(vinil)borato potásico (33,63 g, 0,251 mol) en dioxano y H<sub>2</sub>O (3:1, 600 ml) se le añadieron Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (5 g, 6,84 mmol) y carbonato sódico (69 g, 0,684 mol) a TA. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 12 horas en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se concentró al vacío, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> anhidro, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna eluyendo con un gradiente de EtOAc (1-100 %) y EP para dar el compuesto del título (31,4 g, 76,5%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7,45-7,36 (m, 2H), 7,03-7,02 (m, 1H), 6,88-6,81 (m, 1H), 5,77-5,73 (m, 1H), 5,41-5,39 (d, J=10,8 Hz, 1H), 3,95(s, 3H).

ETAPA C: 2-fluoro-6-formilbenzoato de metilo



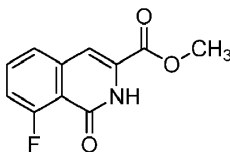
En una solución de 2-fluoro-6-vinilbenzoato de metilo (31 g, 0,172 mol) en diclorometano seco (300 ml) se burbujeó O<sub>3</sub> a -78 °C durante un periodo de 30 minutos. Después, se burbujeó gas nitrógeno en la solución hasta que se volvió incolora. Se añadió gota a gota dimetilsulfano (84,13 g, 1,36 mol) a la solución, que después se calentó a TA y se agitó durante 2 horas. Después, la mezcla se lavó con agua (30 ml) y se extrajo con DCM (3 x 300 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna eluyendo con un gradiente de EtOAc (10-100 %) y EP para dar el compuesto del título (21 g, 67%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 10,01 (s, 1H), 7,65-7,63 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,56-7,53 (dd, J<sub>1</sub>=5,2 Hz, J<sub>2</sub>=8,0 Hz, 1H), 7,35-7,30 (t, J=8,4 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H).

ETAPA D: 2-fluoro-6-((5-oxo-2-feniloxazol-4(5H)-ilideno)metil) benzoato de (Z)-metilo



Esta etapa se realizó en cinco lotes separados. Para cada lote, una solución de 2-fluoro-6-formilbenzoato de metilo (3 g, 16,5 mmol), ácido 2-benzamidoacético (3,6, 20 mmol) y acetato sódico (1,62 g, 19,7 mmol) en anhídrido acético (30 ml) se calentaron a 100 °C en un reactor de microondas (100 W, 1034,21 kPa (150 psi)) en atmósfera de nitrógeno durante 2 horas. Las mezclas de reacción se diluyeron con EtOAc (100 ml) y se lavaron con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso saturado. Las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo, que se usó sin purificación adicional (15 g). ESI-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 326,2.

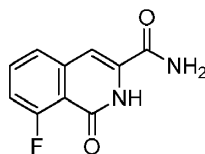
ETAPA E: 8-fluoro-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-3-carboxilato de metilo



5 Una solución de 2-fluoro-6-((5-oxo-2-feniloxazol-4(5H)-ilideno)metil)benzoato de (Z)-metilo en bruto (15 g) e hidróxido potásico (2,58 g, 46 mmol) en anhídrido acético (150 ml) se calentó a 100 °C durante 2 horas. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se diluyó con agua (30 ml). La mezcla resultante se neutralizó con HCl acuoso 1 M (100 ml) y se filtró. Los sólidos se secaron al vacío para dar ácido 8-fluoro-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-3-carboxílico (4 g, ESI-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 208,0) que se convirtió en el éster metílico como se describe, a continuación. El filtrado se concentró a presión reducida para dar el producto en bruto que se purificó por cromatografía en columna eluyendo con un gradiente de EtOAc (30-100 %) y EP para dar un primer lote del compuesto del título (2 g, 19,6%). ESI-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> = 222,1.

15 A una solución de ácido 8-fluoro-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-3-carboxílico (4 g, 19,3 mmol) en MeOH (100 ml) se le añadió SOCl<sub>2</sub> (20 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 30 minutos y después se calentó a reflujo durante 5 horas. Después, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna eluyendo con éter de petróleo y acetato de etilo (gradiente de EP/EtOAc = 1:1-1:2) para dar un segundo lote del compuesto del título (3 g, 80 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 11,19 (s, 1H), 7,79-7,71 (m, 2H), 7,42-7,38 (m, 2H), 3,89 (s, 3H).

20 ETAPA F: 8-fluoro-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-3-carboxamida

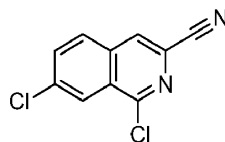


25 A un recipiente que contenía NH<sub>3</sub>/MeOH (140 ml) se le añadió 8-fluoro-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-3-carboxilato de metilo (5 g, 15 mmol). El recipiente se cerró herméticamente y la solución se agitó a TA durante 30 minutos y después se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío para dar el compuesto del título, que se usó sin purificación adicional (5 g, 85%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 10,26 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,82-7,81 (m, 1H), 7,61-7,59 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,41-7,35 (m, 1H).

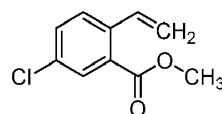
30 ETAPA G: 1-cloro-8-fluoroisoquinolin-3-carbonitrilo

35 Una solución de 8-fluoro-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-3-carboxamida (5 g, 5,5 mmol) en POCl<sub>3</sub> (46,23 g) se calentó a reflujo durante 4 horas y después se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna eluyendo con éter de petróleo y acetato de etilo (gradiente de EP/EtOAc = 5:1-2:1) para dar el compuesto del título (3,2 g, 35%). ESI-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 207,1.

PREPARACIÓN x6: 1,7-dicloroisoquinolin-3-carbonitrilo



40 ETAPA A: 5-cloro-2-vinilbenzoato de metilo



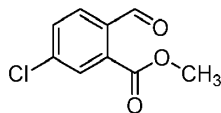
45 Una suspensión agitada de 2-bromo-5-clorobenzoato de metilo (10 g, 40,08 mmol), trifluoro(vinil)borato potásico (8,05 g, 60,12 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (1,64 g, 2,0 mmol) y carbonato sódico (8,5 g, 80,16 mmol) en dioxano (150 ml) y agua (15 ml) se calentó a reflujo durante 8 horas en una atmósfera de nitrógeno. Después de enfriar a TA, la mezcla se filtró, se concentró y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna eluyendo con éter de petróleo y acetato de etilo (gradiente de EP/EtOAc = 100:1-50:1) para dar el compuesto del título (31,4 g, 76,4%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz,

## ES 2 714 166 T3

$\text{CDCl}_3$   $\delta$  ppm 7,80 (d,  $J=2,0$  Hz, 1H), 7,45 (d,  $J=8,0$  Hz, 1H), 7,31-7,39 (m, 2H), 5,57 (d,  $J=17,6$  Hz, 1H), 5,31 (d,  $J=10,8$  Hz, 1H), 3,83 (s, 3H).

ETAPA B: 5-cloro-2-formilbenzoato de metilo

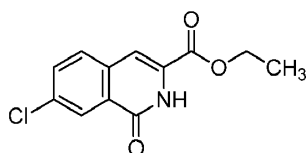
5



En una solución de 5-cloro-2-vinilbenzoato de metilo (16,3 g, 82,89 mmol) en DCM seco (250 ml) se burbujeó  $\text{O}_3$  a -78 °C durante un periodo de 30 minutos. Después, se burbujeó gas nitrógeno en la solución hasta que se volvió incolora. Se añadió gota a gota dimetilsulfano (10,3 g, 165,79 mmol). La mezcla resultante se calentó a TA, se agitó durante 2 horas y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con éter de petróleo y acetato de etilo (EP/EtOAc = 40:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (10 g, 60%).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 10,52 (s, 1H), 7,89 (d,  $J=2,0$  Hz, 1H), 7,84 (d,  $J=8,0$  Hz, 1H), 7,55 (dd,  $J=8,0$  Hz y 2,0 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H).

15

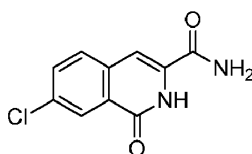
ETAPA C: 7-cloro-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-3-carboxilato de etilo



A una mezcla agitada de NaH (1,81 g, 30,3 mmol) en DMF (20 ml) se le añadió una solución de 5-cloro-2-formilbenzoato de metilo (5,0 g, 25 mmol) y 2-isocianoacetato de etilo (2,85 g, 25 mmol) en DMF (60 ml) a 40 °C durante un periodo de 20 minutos. La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 2 horas. Su pH se ajustó a 7,0 con ácido acético (10 %) y la mezcla se extrajo con DCM (3 x 200 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (200 ml), se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con éter de petróleo y acetato de etilo (gradiente de EP/EtOAc = 15:1-5:1) para dar el compuesto del título (2,0 g, 31%). ESI-MS  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  252,1.

25

ETAPA D: 7-cloro-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-3-carboxamida



30

Se disolvió 7-cloro-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-3-carboxilato de etilo (580 mg, 2,30 mmol) en  $\text{NH}_3/\text{MeOH}$  (4,0 M, 15 ml) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante una noche. El disolvente se retiró al vacío. El residuo resultante se lavó con éter de petróleo y se secó para dar el compuesto del título (200 mg, 38%). ESI-MS  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  223,1.

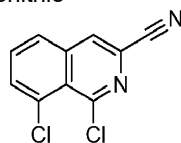
35

ETAPA E: 1,7-dicloroisoquinolin-3-carbonitrilo

Una solución de 7-cloro-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-3-carboxamida (550 mg, 2,46 mmol) en  $\text{POCl}_3$  (10 ml) se calentó a reflujo durante 6 horas. Después, el disolvente se retiró al vacío y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna eluyendo con éter de petróleo y acetato de etilo (EP/AE = 30:1) para dar el compuesto del título (450 mg, 81,8%).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 8,35 (d,  $J=1,6$  Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,85 (d,  $J=8,0$  Hz, 1H), 7,80 (dd,  $J=1,6$  Hz y 8,0 Hz, 1H).

40

PREPARACIÓN x7: 1,8-dicloroisoquinolin-3-carbonitrilo



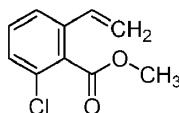
45

## ETAPA A: 2-bromo-6-clorobenzoato de metilo



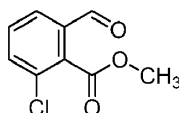
- 5 A una solución de ácido 2-bromo-6-clorobenzoico (9,5 g, 0,041 mol) y carbonato potásico (8,6 g, 0,061 mol) en N,N-dimetilformamida (50 ml) se le añadió yoduro de metilo (11,2 g, 0,081 mol) gota a gota durante un periodo de 10 minutos. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 3,5 horas y después se diluyó con agua (500 ml). La fase acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc (3 x 300 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con HCl ac. 1 M (100 ml), se secaron sobre anhídrido Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título (10,0 g, 99,4%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7,413 (d, J=8 Hz, 1H), 7,29 (d, J=8 Hz, 1H), 7,137 (t, J=8 Hz, 1H), 3,9 (s, 3H).

## ETAPA B: 2-cloro-6-vinilbenzoato de metilo



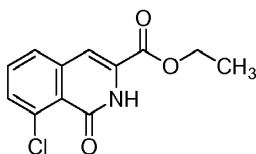
- 15 A una solución de 2-bromo-6-clorobenzoato de metilo (7,5 g, 0,03 mol) y trifluoro(vinil)borato potásico (6,07 g, 0,045 mol) en dioxano y H<sub>2</sub>O (10:1, 100 ml) se le añadieron Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (739 mg, 0,906 mmol) y carbonato sódico (6,4 g, 0,06 mol) a TA. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 12 horas en una atmósfera de nitrógeno. Después, la mezcla se concentró al vacío y se diluyó con agua. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre anhídrido Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna eluyendo con un gradiente de EtOAc (0-90 %) y EP para dar el compuesto del título (6,7 g, 85%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7,39-7,41 (m, 1H), 7,22-7,26 (m, 2H), 6,55-6,62 (m, 1H), 5,68 (d, J=17,2 Hz, 1H), 5,31 (d, J=11,2 Hz, 1H).

## ETAPA C: 2-cloro-6-formilbenzoato de metilo



- 30 En una solución de 2-cloro-6-vinilbenzoato de metilo (6,7 g, 34 mmol) en DCM seco (100 ml) se burbujeó O<sub>3</sub> a -78 °C durante un periodo de 30 minutos. Después, se burbujeó gas nitrógeno en la solución hasta que la solución fue incolora. Se añadió gota a gota dimetilsulfano (4,3 g, 68 mmol) y la mezcla resultante se calentó a TA y se agitó durante 2 horas. Después, la mezcla de reacción se lavó con agua (30 ml) y se extrajo con DCM (3 x 100 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna eluyendo con un gradiente de EtOAc (0-90 %) y EP para dar el compuesto del título (3,8 g, 56%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 9,89 (s, 1H), 7,728 (d, J=7,2 Hz, 1H), 7,606 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,489 (t, J=8,0 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H).

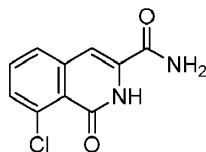
## ETAPA D: 8-cloro-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-3-carboxilato de etilo



- 45 A una solución de NaH (652,8 mg, 16,32 mmol) en DMF (20 ml) se le añadieron 2-cloro-6-formilbenzoato de metilo (2,7 g, 13,6 mmol) y 2-isocianoacetato de etilo (1,55 g, 13,6 mmol) en DMF (5 ml) a 40 °C durante un periodo de 20 minutos. La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 30 minutos más. Después, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 ml) y se lavó con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso saturado. La fase orgánica se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna eluyendo con un gradiente de EtOAc (0-90 %) y EP para dar el compuesto del título (0,5 g, 15,6%). ESI-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 252,1.

50

ETAPA E: 8-cloro-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-3-carboxamida

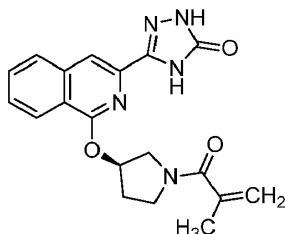


5 A un recipiente que contenía  $\text{NH}_3/\text{MeOH}$  (10 ml) se le añadió 8-cloro-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-3-carboxilato de etilo (500 mg, 1,99 mmol). El recipiente se cerró herméticamente y la solución resultante se agitó a TA durante 1 hora. Después, la mezcla de reacción se concentró al vacío para dar el compuesto del título, que se usó sin purificación adicional (0,5 g, 98%). ESI-MS  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  223,1.

10 ETAPA F: 1,8-dicloroisoquinolin-3-carbonitrilo

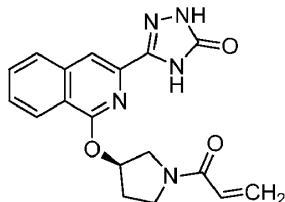
Una solución de 8-cloro-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-3-carboxamida (0,5 g, 1,99 mmol) en  $\text{POCl}_3$  (10 ml) se calentó a reflujo durante 4 horas. Después, la mezcla de reacción se concentró al vacío y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna eluyendo con éter de petróleo y acetato de etilo (gradiente de EP/EtOAc = 5:1-2:1) para dar el compuesto del título (200 mg, 40%). ESI-MS  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  223,1.

EJEMPLO 1: (R)-3-(1-((1-metacriloilpirrolidin-3-il)oxi)isoquinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona



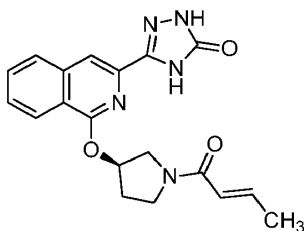
20 A una solución de (R)-3-(1-(pirrolidin-3-iloxi)isoquinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona (30 mg, 0,101 mmol) en DCM (3 ml) se le añadió 2,6-dimetilpiridina (0,023 ml, 0,202 mmol) a 0 °C seguido de cloruro de metacrililo (21,10 mg, 0,202 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante una noche, lo que dio como resultado una pequeña conversión del material de partida. Después, la mezcla de reacción se trató con exceso de 2,6-dimetilpiridina y cloruro de metacrililo, se agitó durante 30 minutos y se concentró. El residuo se trató con MeOH y el producto en bruto se purificó por HPLC preparativa eluyendo con un gradiente de ACN al 25-45 % en agua (modo ácido) para dar una sal TFA del compuesto del título (6 mg, 16 %).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) (se observaron rotámeros)  $\delta$  ppm 1,83 (s, 1,5H), 1,89 (s, 1,5H), 2,10-2,75 (m, 2 H), 3,50-4,24 (m, 4 H), 5,10-5,40 (m, 2 H), 6,14 (d,  $J=12,38$  Hz, 1 H), 7,62-7,70 (m, 1 H), 7,81 (t,  $J=7,58$  Hz, 1 H), 7,98 (s, 1 H), 8,01 (d,  $J=8,08$  Hz, 1 H), 8,11-8,22 (m, 1 H), 11,80 (s, 1 H), 12,04 (d,  $J=14,40$  Hz, 1 H); ESI-MS  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  366,5.

EJEMPLO 2: (R)-3-(1-((1-acriloilpirrolidin-3-il)oxi)isoquinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona



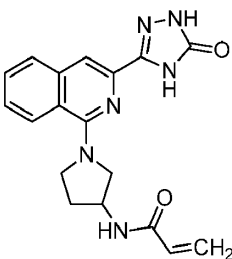
35 A una solución de (R)-3-(1-(pirrolidin-3-iloxi)isoquinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona (11 mg, 0,037 mmol) en DCM (3 ml) se le añadió 2,6-dimetilpiridina (5,80  $\mu\text{l}$ , 0,050 mmol) a 0 °C seguido de cloruro de acrililo (8,08  $\mu\text{l}$ , 0,100 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante una noche, formando un sólido de color blanco. Los sólidos se filtraron y se secaron para dar el compuesto del título (4 mg, 23%).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ )  $\delta$  ppm 2,22-2,51 (m, 2 H), 3,09-3,17 (m, 1 H), 3,68-3,91 (m, 2 H), 3,94 (s a, 1 H), 4,06 (d,  $J=12,13$  Hz, 1 H), 5,60-5,76 (m, 1 H), 5,98 (s a, 1 H), 6,06 (s a, 1 H), 7,47-7,62 (m, 1 H), 7,62-7,74 (m, 1 H), 7,79 (d,  $J=7,58$  Hz, 1 H), 7,92 (d,  $J=3,79$  Hz, 1 H), 8,15 (d,  $J=8,08$  Hz, 1 H); ESI-MS  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  352,0.

## EJEMPLO 3: (R,E)-3-(1-((1-(but-2-enilo)pirrolidin-3-il)oxi)isoquinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona

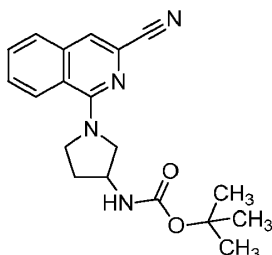


- 5 A una solución de (R)-3-(1-(pirrolidin-3-iloxi)isoquinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona (30 mg, 0,101 mmol) en DCM (3 ml) se le añadió 2,6-dimetilpiridina (0,016 ml, 0,136 mmol) a 0 °C seguido de cloruro de (E)-but-2-enilo (28,5 mg, 0,273 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante una noche, lo que dio como resultado una pequeña conversión del material de partida. Después, la mezcla de reacción se trató con exceso de 2,6-dimetilpiridina y cloruro de (E)-but-2-enilo, se agitó durante 30 minutos y se concentró. La reacción se interrumpió con MeOH y el producto
- 10 en bruto se purificó por HPLC preparativa eluyendo con un gradiente de ACN al 25-45 % en agua (modo ácido) para dar una sal TFA del compuesto del título (10 mg, 20%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) (se observaron rotámeros) δ ppm 1,81 (d, J=1,52 Hz, 1,5H), 1,86 (d, J=1,52 Hz, 1,5H), 2,19-2,70 (m, 2 H), 3,59-4,11 (m, 4 H), 6,14 (m, 0,5 H), 6,22 (m, 0,5 H), 6,27 (dd, J=15,16 Hz, 1,77 Hz, 0,5 H), 6,37 (dd, J=15,16, 1,77 Hz, 0,5 H), 6,63-6,77 (m, 1 H), 7,61-7,70 (m, 1 H), 7,77-7,84 (m, 1 H), 7,99 (d, J=3,03 Hz, 1 H), 8,02 (d, J=9,09 Hz, 1 H), 8,16 (d, J=8,34 Hz, 1 H), 11,80 (s a, 1 H),
- 15 12,05 (d, J=4,04 Hz, 1 H); ESI-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 366,5.

## EJEMPLO 4: N-(1-(3-(5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)isoquinolin-1-il)pirrolidin-3-il)acrilamida

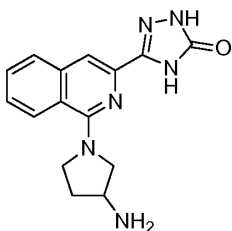


- 20 ETAPA A: (1-(3-cianoisoquinolin-1-il)pirrolidin-3-il)carbamato de *tert*-butilo



- 25 Una mezcla de 1-cloroisoquinolin-3-carbonitrilo (438 mg, 2,322 mmol), pirrolidin-3-ilcarbamato de *tert*-butilo (519 mg, 2,79 mmol) y Et<sub>3</sub>N (0,653 ml, 4,64 mmol) en NMP (3 ml) se calentó a 160 °C durante 30 minutos en un reactor de microondas. La mezcla de reacción en bruto, que contenía el compuesto del título, se usó directamente en la siguiente etapa.

- 30 ETAPA B: 3-(1-(3-aminopirrolidin-1-il)isoquinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona



- 35 A una mezcla de reacción en bruto que contenía (1-(3-cianoisoquinolin-1-il)pirrolidin-3-il)carbamato de *tert*-butilo (786 mg) se le añadió hidrazinacarboxilato de etilo (242 mg, 2,323 mmol) en NMP (5 ml). La suspensión resultante se

calentó a 175 °C durante una noche y después se enfrió, se diluyó con MeOH y se filtró. El producto en bruto se purificó usando HPLC dirigida a masas eluyendo con un gradiente de ACN al 20-45 % en agua (modo ácido). Las fracciones que contenían el producto se concentraron para dar el compuesto del título (117 mg, 17,0 % en 2 etapas). ESI-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 297,5.

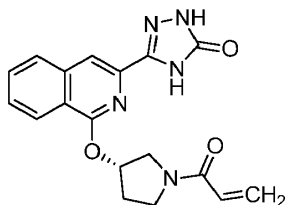
5

ETAPA C: N-(1-(3-(5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)isoquinolin-1-il)pirrolidin-3-il)acrilamida

A una solución de (1-(3-(5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)isoquinolin-1-il)pirrolidin-3-il)carbamato de *tert*-butilo (80 mg, 0,202 mmol) en DCM (3 ml) se le añadió 2,6-dimetilpiridina (0,023 ml, 0,202 mmol) a 0 °C seguido de cloruro de acrililo (0,033 ml, 0,404 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante una noche y después se concentró y se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se concentró y se filtró. El producto en bruto se purificó usando HPLC dirigida a masas eluyendo con un gradiente de ACN al 15-40 % en agua (modo ácido). Las fracciones que contenían el producto se concentraron para dar una sal TFA del compuesto del título (1 mg, 1,4%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 3,45 (s a, 1 H), 3,61 (s a, 1 H), 3,85 (s a, 1 H), 4,03 (s a, 1 H), 4,13 (s a, 1 H), 4,28 (s a, 1 H), 4,58 (s a, 1 H), 5,67 (s a, 1 H), 6,27 (s a, 2 H), 7,56 (s a, 1 H), 7,66 (s a, 2 H), 7,82 (s a, 1 H), 8,33 (s a, 1 H); ESI-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 351,4.

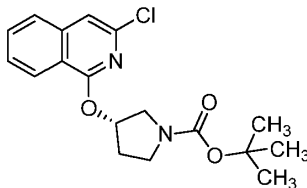
15

EJEMPLO 5: (S)-3-(1-((1-acriloilpirrolidin-3-il)oxi)isoquinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona



20

ETAPA A: 3-((3-cloroisoquinolin-1-il)oxi)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-*tert*-butilo

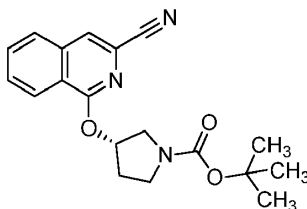


25

A 3-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de (S)-*tert*-butilo (1,134 g, 6,06 mmol) en NMP (10 ml) a 0 °C se le añadió NaH (60 %) (202 mg, 5,05 mmol). La mezcla se agitó durante 5 minutos y se añadió 1,3-dicloroisoquinolina (1,000 g, 5,05 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 5 minutos y después se calentó a 135 °C durante 30 minutos en un reactor de microondas. La mezcla se diluyó con agua (400 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 125 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc al 25-50 % en hexano para dar el compuesto del título (5,29 g, 75%). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,40 (d, J=14,16 Hz, 9 H), 2,12-2,34 (m, 2 H), 3,42-3,58 (m, 3 H), 3,69 (td, J=12,33, 4,64 Hz, 1 H), 5,63-5,76 (m, 1 H), 7,59 (s, 1 H), 7,64 (ddd, J=8,30, 7,08, 1,22 Hz, 1 H), 7,81 (td, J=7,57, 1,46 Hz, 1 H), 7,87-7,92 (m, 1 H), 8,11-8,19 (m, 1 H); ESI-MS m/z [M+H-*tert*-butilo]<sup>+</sup> 293,5.

35

ETAPA B: 3-((3-cianoisoquinolin-1-il)oxi)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-*tert*-butilo



40

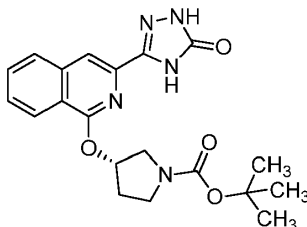
Una solución de 3-((3-cloroisoquinolin-1-il)oxi)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-*tert*-butilo (4,430 g, 12,70 mmol), cianuro de cinc (2,980 g, 25,40 mmol) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (1,468 g, 1,27 mmol) en DMF (36,3 ml) se calentó a 160 °C durante 20 minutos en un reactor de microondas. La mezcla de reacción se filtró, se diluyó con agua (400 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco a amarillo pálido (3,570 g, 83%). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm

45

1,40 (d, J=13,18 Hz, 9 H), 2,23 (d, J=11,23 Hz, 2 H), 3,42-3,59 (m, 3 H), 3,65-3,75 (m, 1 H), 5,68-5,80 (m, 1 H), 7,82-7,89 (m, 1 H), 7,91-7,98 (m, 1 H), 8,06 (d, J=8,79 Hz, 1 H), 8,21-8,30 (m, 2 H); ESI-MS m/z [M+H-*tert*-butilo]<sup>+</sup> 284,6.

ETAPA C: 3-((3-(5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)isoquinolin-1-il)oxi)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-*tert*-butilo

5

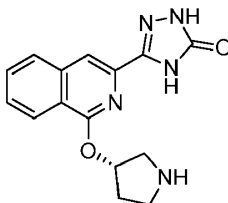


3-((3-Cianoisoquinolin-1-il)oxi)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-*tert*-butilo (4,670 g, 13,76 mmol), hidrazinacarboxilato de etilo (7,160 g, 68,80 mmol), DBU (1,037 ml, 6,88 mmol) y NMP (34,6 ml) se mezclaron en un recipiente de reacción a alta presión de 200 ml. La suspensión resultante se calentó a 170 °C durante una noche y después se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió hielo picado y la mezcla se agitó. Se recogió un precipitado de color amarillo por filtración al vacío, se lavó con más agua y se secó en un horno de vacío a 45 °C durante una noche para dar el compuesto del título, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional (5,47 g). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,33-1,51 (m, 9 H), 2,09-2,38 (m, 2 H), 3,39-3,60 (m, 3 H), 3,75 (dd, J=12,20, 4,88 Hz, 1 H), 6,03-6,22 (m, 1 H), 7,62-7,71 (m, 1 H), 7,81 (td, J=7,57, 1,46 Hz, 1 H), 7,95-8,05 (m, 1 H), 8,11-8,29 (m, 2 H), 11,78 (s, 1 H), 12,03 (s a, 1 H).

10

15

ETAPA D: (S)-3-(1-(pirrolidin-3-iloxi)isoquinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona



20

A un matraz de fondo redondo de 200 ml cargado con 3-((3-(5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)isoquinolin-1-il)oxi)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-*tert*-butilo en bruto (5,47 g) y dioxano (27,5 ml) se le añadió HCl 4 M en dioxano (13,76 ml, 55,1 mmol). La suspensión se agitó a TA con control periódico por HPLC. Después de que se completara, la mezcla de reacción se concentró al vacío para dar una sal HCl del compuesto del título en forma de un polvo de color castaño claro que se secó y se usó sin purificación adicional. ESI-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 298,6.

25

ETAPA E: (S)-3-(1-((1-acriloilpirrolidin-3-il)oxi)isoquinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona

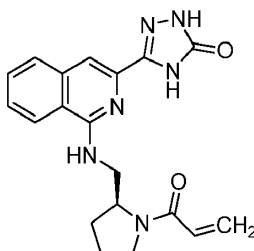
A una suspensión de clorhidrato de (S)-3-(1-(pirrolidin-3-iloxi)isoquinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona (4,29 g) en DCM (48,1 ml) se le añadió 2,6-dimetilpiridina (3,19 ml, 27,4 mmol). Después de enfriar la suspensión a 0 °C, se añadió gota a gota cloruro de acrililo (1,3 ml, 15,9 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos y se calentó a TA durante un periodo de 90 minutos. Se añadieron más cantidad de 2,6-dimetilpiridina (1,68 ml, 14,43 mmol) y cloruro de acrililo (0,469 ml, 5,77 mmol) y la mezcla se agitó hasta que el análisis por HPLC indicó que la reacción se había completado. El producto se recogió por filtración al vacío, se lavó con DCM y se secó para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (1,929 g, 39,9% en 3 etapas). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2,16-2,43 (m, 2 H), 3,58-3,73 (m, 1 H), 3,74-3,91 (m, 2 H), 4,10 (dd, J=11,72, 4,88 Hz, 1 H), 5,60-5,74 (m, 1 H), 6,10-6,25 (m, 2 H), 6,53-6,73 (m, 1 H), 7,62-7,69 (m, 1 H), 7,77-7,85 (m, 1 H), 7,95-8,05 (m, 2 H), 8,17 (d, J=8,30 Hz, 1 H), 11,78 (s, 1H), 12,03 (d, J=13,18 Hz, 1 H); ESI-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 352,6.

30

35

40

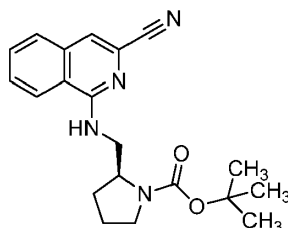
EJEMPLO 6: (S)-3-(1-(((1-acriloilpirrolidin-2-il)metil)amino)isoquinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona



45

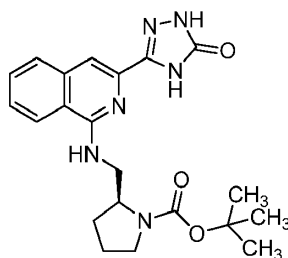


ETAPA A: 2-(((3-cianoisoquinolin-1-il)amino)metil)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-*terc*-butilo



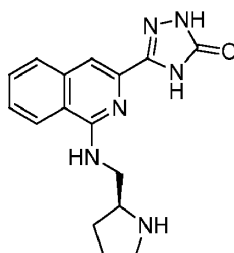
5 Una mezcla de 2-(aminometil)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-*terc*-butilo (350 mg, 1,750 mmol) en NMP (4 ml) a 0 °C se trató con NaH (70,0 mg, 1,750 mmol) y se agitó durante 1 hora. Después, se añadió 1-cloroisoquinolin-3-carbonitrilo (300 mg, 1,591 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 15 minutos y después se calentó a 140 °C durante 15 minutos en un reactor de microondas. La mezcla de reacción en bruto, que contenía el compuesto del título, se usó directamente en la siguiente etapa.

10 ETAPA B: 2-(((3-(5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)isoquinolin-1-il)amino)metil)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-*terc*-butilo



15 A una mezcla de reacción en bruto que contenía 2-(((3-cianoisoquinolin-1-il)amino)metil)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-*terc*-butilo (0,561 g) se le añadió hidrazinacarboxilato de etilo (0,663 g, 6,36 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 175 °C durante una noche y después se enfrió, se diluyó con EtOAc y se lavó con NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado. Las capas acuosa y orgánica se separaron. La capa orgánica se concentró para dar el compuesto del título, que se usó directamente en la siguiente etapa.

20 ETAPA C: (S)-3-(1-((pirrolidin-2-ilmetil)amino)isoquinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona



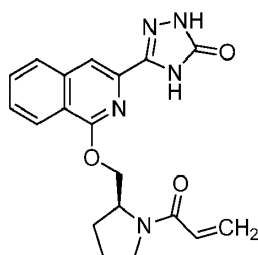
25 A 2-(((3-(5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)isoquinolin-1-il)amino)metil)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-*terc*-butilo en bruto (653 mg) suspendido en DCM (3 ml) se le añadió TFA (2 ml). La mezcla se agitó durante 2 horas y después se concentró. El producto se purificó por HPLC preparativa eluyendo con un gradiente de ACN al 15-30 % en agua (modo ácido) para dar el compuesto del título.

30 ETAPA D: (S)-3-(1-(((1-acriloilpirrolidin-2-il)metil)amino)isoquinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona

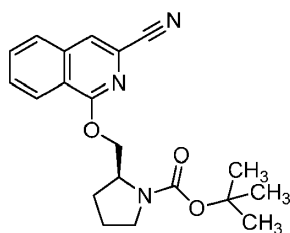
35 A una solución de (S)-3-(1-((pirrolidin-2-ilmetil)amino)isoquinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona (50 mg, 0,161 mmol) en DCM (3 ml) se le añadió 2,6-dimetilpiridina (0,056 ml, 0,483 mmol) a 0 °C seguido de cloruro de acrilóilo (0,026 ml, 0,322 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 30 minutos y después se concentró al vacío. El residuo se recogió en MeOH y el producto se purificó por HPLC preparativa eluyendo con un gradiente de ACN al 15-40 % en agua (modo ácido) para dar una sal TFA del compuesto del título (10 mg, 17%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 2,08-2,25 (m, 4 H), 3,53 (dd, J=13,64, 8,34 Hz, 1 H), 3,58-3,71 (m, 1 H), 3,79 (t, J=8,34 Hz, 1 H), 4,12 (dd, J=13,39, 3,79 Hz, 1 H), 4,68 (s a, 1 H), 5,84 (d, J=9,85 Hz, 1 H), 6,50-6,61 (m, 1 H), 6,61-6,72 (m, 1 H), 7,60-7,73 (m, 2 H), 7,78 (t, J=7,20 Hz, 1 H), 7,86 (d, J=7,83 Hz, 1 H), 8,20 (d, J=8,08 Hz, 1 H); ESI-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 365,5.

40

EJEMPLO 7: (S)-3-(1-((1-acriloilpirrolidin-2-il)metoxi)isoquinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona

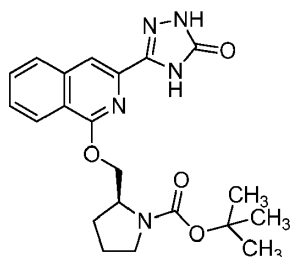


5 ETAPA A: 2-(((3-cianoisoquinolin-1-il)oxi)metil)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-*tert*-butilo



10 Una mezcla de 2-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-*tert*-butilo (222 mg, 1,103 mmol) en NMP (4 ml) a 0 °C se trató con Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (345 mg, 1,060 mmol) y se agitó durante 1 hora. Después, se añadió 1-cloroisoquinolin-3-carbonitrilo (200 mg, 1,060 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 15 minutos y después se calentó a 140 °C durante 15 minutos en un reactor de microondas. La mezcla de reacción en bruto, que contenía el compuesto del título, se usó directamente en la siguiente etapa.

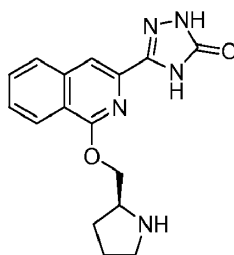
15 ETAPA B: 2-(((3-(5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)isoquinolin-1-il)oxi)metil)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-*tert*-butilo



20 A una mezcla de reacción en bruto que contenía 2-(((3-cianoisoquinolin-1-il)oxi)metil)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-*tert*-butilo (0,562 g) se le añadió NMP (2 ml) seguido de hidrazinacarboxilato de etilo (0,663 g, 6,36 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 175 °C durante una noche y después se enfrió, se diluyó con EtOAc y se lavó con salmuera. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró para dar el compuesto del título, que se usó directamente en la siguiente etapa.

25

ETAPA C: (S)-3-(1-(pirrolidin-2-ilmetoxi)isoquinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona

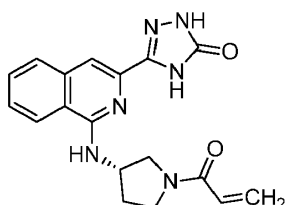


30 A 2-(((3-(5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)isoquinolin-1-il)oxi)metil)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-*tert*-butilo en bruto suspendido en DCM (1 ml) se le añadió TFA (1 ml). La mezcla se agitó durante 10 minutos y después se concentró. El producto se purificó por HPLC preparativa eluyendo con un gradiente de ACN al 15-22 % en agua (modo ácido) para dar el compuesto del título.

ETAPA D: (S)-3-(1-((1-acriloilpirrolidin-2-il)metoxi)isoquinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona

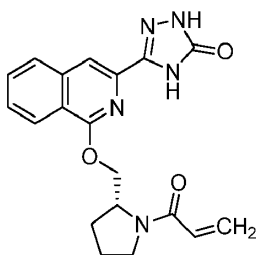
A una solución de (S)-3-(1-(pirrolidin-2-ilmetoxi)isoquinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona (50 mg, 0,161 mmol) en DCM (3 ml) se le añadió 2,6-dimetilpiridina (0,056 ml, 0,482 mmol) a 0 °C seguido de cloruro de acrililo (0,026 ml, 0,321 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 30 minutos y después se concentró. El residuo se recogió en MeOH y agua y el producto se purificó por HPLC preparativa eluyendo con un gradiente de 30-50 % ACN en agua (modo ácido) para dar una sal TFA del compuesto del título (14 mg, 24 %); ESI-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 366,5.

EJEMPLO 8: (S)-3-(1-((1-acriloilpirrolidin-3-il)amino)isoquinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona

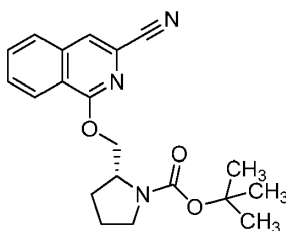


A una solución de (S)-3-(1-(pirrolidin-3-ilamino)isoquinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona (8 mg, 0,027 mmol) en DCM (3 ml) se le añadió 2,6-dimetilpiridina (9,40 µl, 0,081 mmol) a 0 °C seguido de cloruro de acrililo (4,39 µl, 0,054 mmol). La mezcla se agitó durante 30 minutos y se concentró. El residuo se dispersó en agua y el producto se purificó por HPLC preparativa eluyendo con un gradiente de ACN al 5-30 % en agua (modo ácido) para dar una sal TFA del compuesto del título (2 mg, 21%). ESI-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 351,4.

EJEMPLO 9: (R)-3-(1-((1-acriloilpirrolidin-2-il)metoxi)isoquinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona

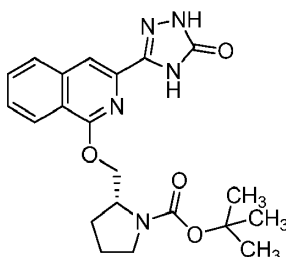


ETAPA A: 2-(((3-cianoisoquinolin-1-il)oxi)metil)pirrolidin-1-carboxilato de (R)-*tert*-butilo



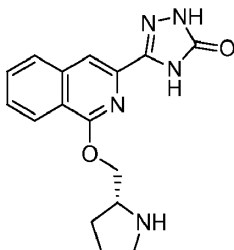
Una mezcla de 2-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de (R)-*tert*-butilo (444 mg, 2,206 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (719 mg, 2,206 mmol) en NMP (4 ml) se agitaron a 0 °C durante 1 hora. Después, se añadió 1-cloroisoquinolin-3-carbonitrilo (400 mg, 2,121 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 140 °C durante 15 minutos en un reactor de microondas. Se añadió más cantidad de Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (719 mg, 2,206 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 140 °C durante 1 hora para dar el compuesto del título, que se usó directamente en la siguiente etapa.

ETAPA B: 2-(((3-(5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)isoquinolin-1-il)oxi)metil)pirrolidin-1-carboxilato de (R)-*tert*-butilo



5 A una mezcla de reacción en bruto que contenía 2-(((3-cianoisoquinolin-1-il)oxi)metil)pirrolidin-1-carboxilato de (R)-*tert*-butilo (0,749 g) se le añadieron NMP (2 ml) e hidrazinacarboxilato de etilo (0,883 g, 8,48 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 175 °C durante una noche y después se enfrió, se diluyó con EtOAc y se lavó con NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado seguido de agua. La capa orgánica se separó y se concentró para dar el compuesto del título, que se usó sin purificación adicional.

ETAPA C: (R)-3-(1-(pirrolidin-2-ilmetoxi)isoquinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona

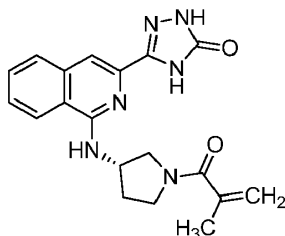


10 A 2-(((3-(5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)isoquinolin-1-il)oxi)metil)pirrolidin-1-carboxilato de (R)-*tert*-butilo en bruto se le añadió DCM (3 ml) seguido de TFA (2 ml). La mezcla se agitó a TA durante 2 horas y el disolvente se retiró al vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa eluyendo con un gradiente de ACN al 10-25 % en agua (modo ácido) para dar el compuesto del título (10 mg, 1,5 % en 3 etapas). ESI-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 312,4.

15 ETAPA D: (R)-3-(1-((1-acriloilpirrolidin-2-il)metoxi)isoquinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona

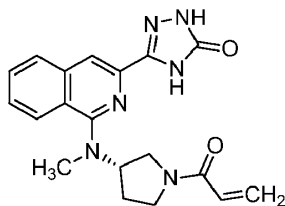
20 A una solución de (R)-3-(1-(pirrolidin-2-ilmetoxi)isoquinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona (10 mg, 0,032 mmol) en DCM (3 ml) se le añadió 2,6-dimetilpiridina (0,011 ml, 0,096 mmol) a 0 °C seguido de cloruro de acrilóilo (5,22 µl, 0,064 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. Después, el disolvente se retiró al vacío y el residuo se recogió en MeOH y el producto se purificó por HPLC preparativa eluyendo con un gradiente de ACN al 35-60 % en agua (modo ácido) para dar una sal TFA del compuesto del título (1,8 mg, 15%). ESI-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 366,4.

25 EJEMPLO 10: (S)-3-(1-((1-metacriloilpirrolidin-3-il)amino)isoquinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona

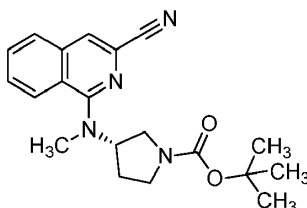


30 A una solución de (S)-3-(1-(pirrolidin-3-ilamino)isoquinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona (13 mg, 0,044 mmol) en DCM (3 ml) se le añadió 2,6-dimetilpiridina (0,015 ml, 0,132 mmol) a 0 °C seguido de cloruro de metacrilóilo (6,88 mg, 0,066 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante una noche y después se repartió entre agua y DCM. La fase orgánica se separó y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa eluyendo con un gradiente de ACN al 20-45 % en agua (modo ácido) para dar una sal TFA del compuesto del título (0,5 mg, 2%). ESI-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 365,4.

35 EJEMPLO 11: (S)-3-(1-((1-acriloilpirrolidin-3-il)(metil)amino)isoquinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona

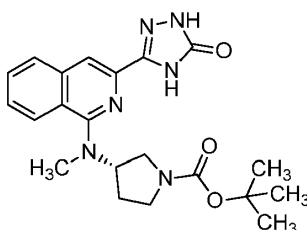


ETAPA A: 3-((3-cianoisoquinolin-1-il)(metil)amino)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-*terc*-butilo



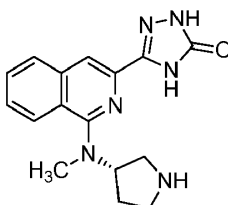
5 A 3-((3-cianoisoquinolin-1-il)(metil)amino)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-*terc*-butilo (235 mg, 0,694 mmol) en DMF (6 ml) se le añadieron NaH (27,8 mg, 0,694 mmol) y yoduro de metilo (0,052 ml, 0,833 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar a TA con agitación durante un periodo de 2 horas y después se diluyó con EtOAc y se lavó con NH<sub>4</sub>Cl acuoso, agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. Se añadió tolueno (2 x 5 ml) y se retiró al vacío para dar el compuesto del título en forma de un residuo en bruto.

10 ETAPA B: 3-(metil(3-(5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)isoquinolin-1-il)amino)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-*terc*-butilo



15 A 3-((3-cianoisoquinolin-1-il)(metil)amino)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-*terc*-butilo en bruto (0,245 g) en NMP (1 ml) se le añadió hidrazinacarboxilato de etilo (0,289 g, 2,78 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 175 °C durante 2 días y después se enfrió, se diluyó con EtOAc y se lavó con NH<sub>4</sub>Cl acuoso. La fase orgánica se separó, se secó y se concentró. El producto en bruto se purificó por HPLC para dar el compuesto del título (91 mg, 32 % en 2 etapas).

20 ETAPA C: (S)-3-(1-(metil(pirrolidin-3-il)amino)isoquinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona



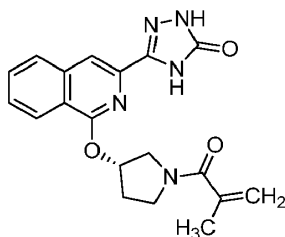
25 A 3-(metil(3-(5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)isoquinolin-1-il)amino)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-*terc*-butilo (91 mg, 0,222 mmol) en DCM se le añadió TFA (1,5 ml). Después de 2 horas, el disolvente se retiró al vacío para dar el compuesto del título, que se usó sin purificación adicional.

30 ETAPA D: (S)-3-(1-((1-acriloilpirrolidin-3-il)(metil)amino)isoquinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona

35 A una solución de (S)-3-(1-(metil(pirrolidin-3-il)amino)isoquinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona en bruto (69 mg) en DCM (10 ml) se le añadió 2,6-dimetilpiridina (0,077 ml, 0,667 mmol) a 0 °C seguido de cloruro de acrililo (0,023 ml, 0,278 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante una noche y después se inactivó con agua. El disolvente se retiró al vacío y el producto en bruto se purificó por HPLC preparativa para dar una sal TFA del compuesto del título (19 mg, 24% en 2 etapas). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) (se observaron rotámeros) δ ppm 1,99-2,20 (m, 1 H), 2,20-2,40 (m, 1 H), 3,06 (s, 1,5H), 3,04 (s, 1,5H), 3,15-3,25 (m, 0,5 H), 3,30-3,47 (m, 1 H), 3,50-3,64 (m, 0,5 H), 3,65-3,75 (m, 0,5 H), 3,80-3,90 (m, 0,5 H), 3,98-4,06 (m, 0,5 H), 4,22 (dd, J=9,85, 7,58 Hz, 0,5 H), 4,63-4,92 (m, 1 H), 5,66 (ddd, J=19,58, 10,23, 2,53 Hz, 1 H), 6,15 (ddd, J=16,67, 5,81, 2,53 Hz, 1 H), 6,49-6,72 (m, 1 H), 7,47-7,68 (m, 1 H), 7,68-7,81 (m, 1 H), 7,89-8,03 (m, 2 H), 8,16 (d, J=8,59 Hz, 1 H), 11,75 (s, 1 H), 11,93 (d, J=3,79 Hz, 1 H); ESI-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 365,4.

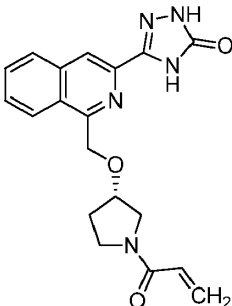
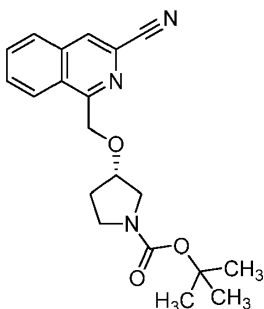
40

## EJEMPLO 12: (S)-3-(1-((1-metacriloilpirrolidin-3-il)oxi)isoquinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona



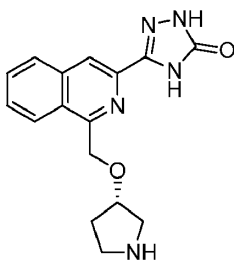
5 A una solución de (S)-3-(1-(pirrolidin-3-iloxi)isoquinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona (17 mg, 0,057 mmol) en NMP (3 ml) se le añadió 2,6-dimetilpiridina (8,97  $\mu$ l, 0,077 mmol) a 0 °C seguido de cloruro de metacrililo (10,57  $\mu$ l, 0,108 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante una noche y después se diluyó con MeOH y se filtró. El producto en bruto se purificó por HPLC dirigida a masas eluyendo con un gradiente de ACN al 25-50 % en agua (modo ácido).  
 10 Las fracciones que contenían el producto se concentraron para dar una sal TFA del compuesto del título (10 mg, 35%).  
 $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm 1,15-1,24 (m, 4 H), 3,59-3,83 (m, 3 H), 3,84-3,98 (m, 1 H), 5,08 (s, 1 H), 5,19 (d,  $J=5,81$  Hz, 1 H), 5,28 (s, 1 H), 6,02 (d,  $J=15,16$  Hz, 1 H), 7,52-7,59 (m, 1 H), 7,68 (td,  $J=7,58, 1,26$  Hz, 1 H), 7,78-7,93 (m, 2 H), 8,06-8,20 (m, 1 H); ESI-MS  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  366,4.

15 EJEMPLO 13: (S)-3-(1-(((1-acriloilpirrolidin-3-il)oxi)metil)isoquinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona

ETAPA A: 3-((3-cianoisoquinolin-1-il)metoxi)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-*terc*-butilo

20 A 1-(bromometil)isoquinolin-3-carbonitrilo (0,150 g, 0,607 mmol) en DCM (6 ml) se le añadieron 3-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de (S)-*terc*-butilo (0,114 g, 0,607 mmol) y AgOTf (0,016 g, 0,061 mmol). La suspensión se agitó durante 15 minutos a TA y después se calentó a 45 °C durante una noche. Después, la mezcla de reacción se enfrió, se absorbió sobre sílice y se eluyó con un gradiente de MeOH al 0-5 % en DCM. Las fracciones enriquecidas se concentraron al vacío para dar el compuesto del título en forma de un residuo de color amarillo que se usó sin purificación adicional (54,6 mg, 25,4%). ESI-MS  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}-\text{terc butilo}]^+$  298,6.  
 25

ETAPA B: (S)-3-(1-((pirrolidin-3-iloxi)metil)isoquinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona

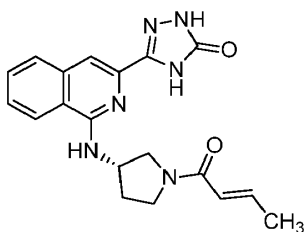


- 5 Una mezcla de 3-((3-cianoisoquinolin-1-il)metoxi)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-*tert*-butilo (54,6 mg, 0,154 mmol) en NMP (0,4 ml), hidrazinacarboxilato de etilo (80 mg, 0,772 mmol) y DBU (0,012 ml, 0,077 mmol) se calentó a 170 °C durante una noche y después se filtró. El producto en el filtrado se purificó por HPLC dirigida a masas eluyendo con un gradiente de ACN al 35-60 % en agua (modo ácido). Las fracciones que contenían el producto se concentraron al vacío, se trataron con TFA puro (1 ml) durante 5 minutos y se concentraron de nuevo al vacío. El concentrado se dispersó en ACN/agua (1:1) y se liofilizó para dar el compuesto del título (7,5 mg, 16%). ESI-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 312,6.

ETAPA C: (S)-3-(1-(((1-acriolilpirrolidin-3-il)oxi)metil)isoquinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona

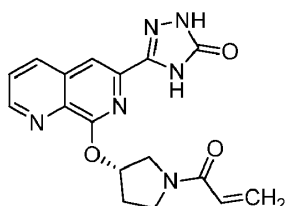
- 15 Una suspensión de (S)-3-(1-((pirrolidin-3-iloxi)metil)isoquinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona (7,5 mg, 0,024 mmol) en DCM (134 µl) y 2,6-dimetilpiridina (5,61 µl, 0,048 mmol) se enfrió a 0 °C. Se añadió gota a gota cloruro de acrilóilo (3,91 µl, 0,048 mmol). La mezcla de reacción se calentó lentamente a TA durante una noche con agitación. Después, la mezcla de reacción se concentró al vacío, se reconstituyó en DMSO y el producto se aisló por HPLC dirigida a masas eluyendo con un gradiente de ACN al 20-35 % en agua (modo ácido). Las fracciones que contenían el producto se combinaron, se concentraron al vacío y se liofilizaron para dar una sal TFA del compuesto del título (0,9 mg, 10%).
- 20 <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 1,22-1,39 (m, 2 H), 1,96-2,31 (m, 1 H), 3,51 (d, J=9,28 Hz, 1 H), 3,57-3,88 (m, 2 H), 5,15-5,29 (m, 3 H), 5,70 (ddd, J=16,96, 10,62, 1,71 Hz, 1 H), 6,23 (td, J=17,09, 1,95 Hz, 1 H), 6,45-6,63 (m, 1 H), 7,74 (d, J=7,32 Hz, 1 H), 7,81 (t, J=7,57 Hz, 1 H), 7,85-7,96 (m, 1 H), 7,97-8,12 (m, 1 H), 8,30-8,47 (m, 3 H); ESI-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 366,5.

- 25 EJEMPLO 15: (S,E)-3-(1-((1-(but-2-enoil)pirrolidin-3-il)amino)isoquinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona

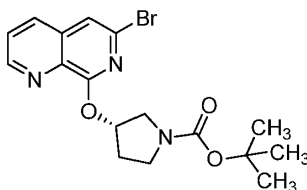


- 30 A una solución de (S)-3-(1-(pirrolidin-3-ilamino)isoquinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona (70 mg, 0,236 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió 2,6-dimetilpiridina (0,082 ml, 0,709 mmol) a 0 °C seguido de cloruro de (E)-but-2-enoilo (0,027 ml, 0,283 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante una noche. Después, la reacción se interrumpió con agua y el disolvente se retiró al vacío para producir un residuo. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa eluyendo con un gradiente de ACN al 20-45 % en agua (modo ácido) para dar una sal TFA del compuesto del título (10 mg, 12%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) (se observaron rotámeros) δ ppm 1,82 (dd, J=6,82, 1,52 Hz, 1,5 H), 1,86 (dd, J=6,82, 1,52 Hz, 1,5 H), 1,93-2,14 (m, 1 H), 2,15-2,39 (m, 1 H), 3,22-3,77 (m, 1 H), 3,75-3,95 (m, 2,5 H), 4,13 (dd, J=9,98, 7,20 Hz, 0,5 H), 5,10-5,34 (m, 1 H), 6,22-6,41 (m, 1 H), 6,64-6,78 (m, 1 H), 7,48-7,63 (m, 3 H), 7,63-7,73 (m, 1 H), 7,83 (dd, J=7,83, 3,03 Hz, 1 H), 8,34 (d, J=8,34 Hz, 1 H), 11,67 (d, J=1,77 Hz, 1 H), 11,81 (d, J=3,28 Hz, 1 H); ESI-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 365,4.

- 40 EJEMPLO 16: (S)-3-(8-(((1-acriolilpirrolidin-3-il)oxi)-1,7-naftiridin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona

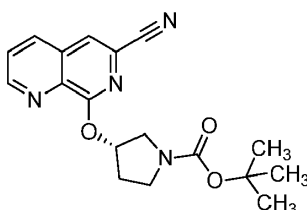


ETAPA A: 3-((6-bromo-1,7-naftiridin-8-il)oxi)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-*terc*-butilo



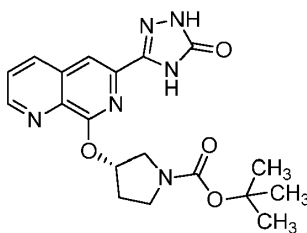
5 A 3-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de (S)-*terc*-butilo (890 mg, 4,75 mmol) en N-metil-2-pirrolidinona (16 ml) a 0 °C se le  
añadió NaH (60 %) (158,4 mg, 3,96 mmol). La mezcla se agitó durante 5 minutos. Después, se añadió 1,3-  
dibromoisquinolina (1139 mg, 3,96 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 5 minutos y después se  
10 calentó en un reactor de microondas a 135 °C durante 30 minutos y a 160 °C durante 30 minutos más. Después, la  
mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (2 x). La fase orgánica se separó, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se  
concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc  
al 0-75 % en hexano durante un periodo de 45 minutos para dar el compuesto del título (1,3 g, 70 % en dos lotes).

ETAPA B: 3-((6-ciano-1,7-naftiridin-8-il)oxi)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-*terc*-butilo



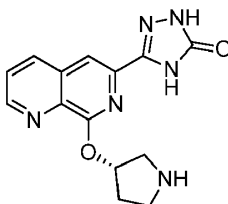
15 Una solución de 3-((6-bromo-1,7-naftiridin-8-il)oxi)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-*terc*-butilo (1400 mg, 3,55 mmol),  
cianuro de cinc (834 mg, 7,1 mmol) y N1,N1,N2,N2-tetrametiletano-1,2-diamina (0,106 ml, 0,71 mmol) en DMSO (9  
ml) se desgaseó con nitrógeno durante 5 minutos. Se añadieron Xantphos (206 mg, 0,355 mmol) y Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (325  
20 mg, 0,355 mmol) y la mezcla se calentó en un reactor de microondas a 160 °C durante 15 minutos. La mezcla de  
reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua (2 x). La capa orgánica se separó y se concentró al vacío. El producto  
en bruto se purificó por cromatografía en columna de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido de  
color amarillo (181 mg, 15%).

25 ETAPA C: 3-((6-(5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)-1,7-naftiridin-8-il)oxi)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-*terc*-butilo



30 Una suspensión de 3-((6-ciano-1,7-naftiridin-8-il)oxi)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-*terc*-butilo (181 mg, 0,532 mmol) e  
hidrazinacarboxilato de etilo (277 mg, 2,66 mmol) en NMP (5 ml) se calentó a 175 °C durante una noche. Después, la  
mezcla de reacción se diluyó con MeOH y se filtró. El producto en bruto se purificó usando HPLC dirigida a masas  
eluyendo con un gradiente de ACN al 25-50 % en agua (modo ácido). Las fracciones que contenían el producto se  
35 recogieron y se concentraron para dar una sal TFA del compuesto del título en forma de una película de color amarillo  
(100 mg, 47,2%).

ETAPA D: (S)-3-(8-(pirrolidin-3-iloxi)-1,7-naftiridin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona



40



A 3-((6-(5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)-1,7-naftiridin-8-il)oxi)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-*terc*-butilo (100 mg, 0,251 mmol) suspendido en dioxano (10 ml) se le añadió HCl 4 M en dioxano (0,251 ml, 1,004 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos y se concentró para dar una sal HCl del compuesto del título (74 mg, 88%). Este material se usó directamente en la siguiente etapa.

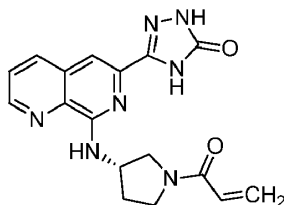
5

ETAPA E: (S)-3-(8-((1-acriloilpirrolidin-3-il)oxi)-1,7-naftiridin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona

A una solución de (S)-3-(8-(pirrolidin-3-iloxi)-1,7-naftiridin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona (74,0 mg, 0,248 mmol) en DMSO (3 ml) se le añadió 2,6-dimetilpiridina (0,030 ml, 0,258 mmol) a 0 °C seguido de cloruro de acrilóilo (65,4 mg, 0,724 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante una noche y después se diluyó con MeOH y se filtró a través de una membrana de PTFE. El producto, que estaba contenido en el filtrado, se aisló usando HPLC dirigida a masas eluyendo con un gradiente de ACN al 15-30 % en agua (modo ácido). Las fracciones que contenían el producto se concentraron para dar una sal TFA del compuesto del título (14 mg, 12 % en dos lotes). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 2,34-2,58 (m, 2 H), 3,76-3,99 (m, 2 H), 3,99-4,11 (m, 1 H), 4,16 (dd, J=12,25, 4,42 Hz, 1 H), 5,64-5,85 (m, 1 H), 6,19 (s a, 1 H), 6,29 (ddd, J=16,80, 3,66, 2,02 Hz, 1 H), 6,52-6,76 (m, 1 H), 7,82 (dd, J=8,21, 4,17 Hz, 1 H), 8,00-8,15 (m, 1 H), 8,44 (d, J=8,59 Hz, 1 H), 8,95 (s a, 1 H); ESI-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 353,3.

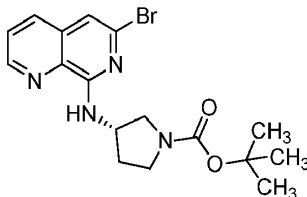
15

EJEMPLO 17: (S)-3-(8-((1-acriloilpirrolidin-3-il)amino)-1,7-naftiridin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona



20

ETAPA A: 3-((6-bromo-1,7-naftiridin-8-il)amino)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-*terc*-butilo



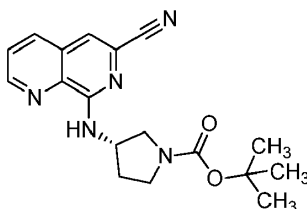
25

A 3-aminopirrolidin-1-carboxilato de (S)-*terc*-butilo (0,776 g, 4,17 mmol) en N-metil-2-pirrolidinona (12 ml) a 0 °C se le añadió NaH (0,139 g, 3,47 mmol). La mezcla se agitó durante 5 minutos. Después, se añadió 6,8-dibromo-1,7-naftiridina (1 g, 3,47 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 5 minutos y después se calentó a 135 °C durante 30 minutos en un reactor de microondas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (2 x). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se concentraron. El producto en bruto se purificó usando cromatografía en columna de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc al 0-75 % en hexano durante un periodo de 45 minutos para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (1,3 g, 95%).

30

ETAPA B: 3-((6-ciano-1,7-naftiridin-8-il)amino)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-*terc*-butilo

35

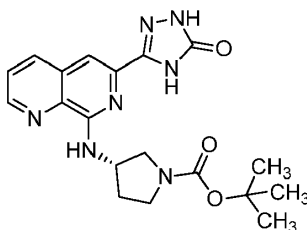


Una solución de 3-((6-bromo-1,7-naftiridin-8-il)amino)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-*terc*-butilo (1141 mg, 2,9 mmol), cianuro de cinc (681 mg, 5,80 mmol) y N1,N1,N2,N2-tetrametiletano-1,2-diamina (87 µl, 0,580 mmol) en NMP se desgasificó con nitrógeno durante 5 minutos. Se añadieron Xantphos (168 mg, 0,290 mmol) y Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> (266 mg, 0,290 mmol) y la mezcla se calentó en un reactor de microondas a 160 °C durante 10 minutos. Después, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua (2 x), se secó y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa eluyendo con un gradiente de ACN al 45-70 % en agua (modo ácido) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (175 mg, 17,8%).

40

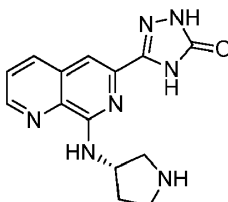
45

ETAPA C: 3-((6-(5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)-1,7-naftiridin-8-il)amino)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-*terc*-butilo



5 A 3-((6-ciano-1,7-naftiridin-8-il)amino)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-*terc*-butilo (210 mg, 0,619 mmol) en NMP (1,5 ml) se le añadió hidrazinacarboxilato de etilo (258 mg, 2,475 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 175 °C durante 2 días y después se enfrió, se diluyó con EtOAc y se lavó con NH<sub>4</sub>Cl acuoso. La fase orgánica se secó y se concentró.  
10 El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa eluyendo con un gradiente de ACN al 35-60 % en agua (modo ácido) para dar el compuesto del título (80 mg, 33%).

ETAPA D: (S)-3-(8-(pirrolidin-3-ilamino)-1,7-naftiridin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona

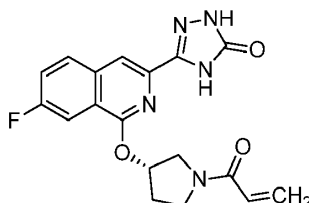


15 Una mezcla de 3-((6-(5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)-1,7-naftiridin-8-il)amino)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-*terc*-butilo (80 mg, 0,201 mmol) en DCM (3 ml) se trató con TFA (1,5 ml) durante 2 horas. El disolvente se retiró al vacío para dar el compuesto del título, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

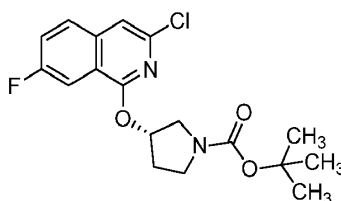
20 ETAPA E: (S)-3-(8-((1-acriloilpirrolidin-3-il)amino)-1,7-naftiridin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona

A una solución de (S)-3-(8-(pirrolidin-3-ilamino)-1,7-naftiridin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona (36 mg, 0,121 mmol) en DCM (3 ml) se le añadió 2,6-dimetilpiridina (0,042 ml, 0,363 mmol) a 0 °C seguido de cloruro de acrililo (0,015 ml, 0,182 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante una noche. Después, la reacción se interrumpió con agua y la mezcla se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa eluyendo con un gradiente de ACN al 15-40 % en agua (modo ácido) para dar una sal TFA del compuesto del título (16 mg, 38%).<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) (se observaron rotámetros) δ ppm 1,94-2,30 (m, 2 H), 3,20-3,50 (m, 1,5 H), 3,51-3,67 (m, 1 H), 3,72-3,91 (m, 1 H), 4,05 (dd, J=9,85, 7,07 Hz, 0,5 H), 4,99-5,25 (m, 1 H), 5,60 (ddd, J=16,11, 10,29, 2,40 Hz, 1 H), 6,00-6,16 (m, 1 H), 6,43-6,65 (m, 1 H), 7,47 (d, J=3,79 Hz, 1 H), 7,65 (ddd, J=8,27, 4,23, 1,39 Hz, 1 H), 7,73-7,88 (m, 1 H), 8,23 (dt, J=8,34, 1,77 Hz, 1 H), 8,74 (dt, J=4,29, 1,52 Hz, 1 H), 11,66 (s, 1 H), 11,83 (s, 1 H); ESI-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 352,4.

EJEMPLO 18: (S)-3-(1-((1-acriloilpirrolidin-3-il)oxi)-7-fluoroisoquinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona



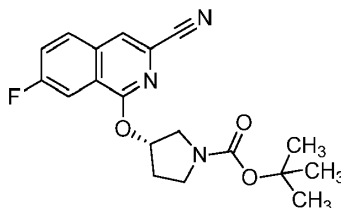
35 ETAPA A: 3-((3-cloro-7-fluoroisoquinolin-1-il)oxi)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-*terc*-butilo



40

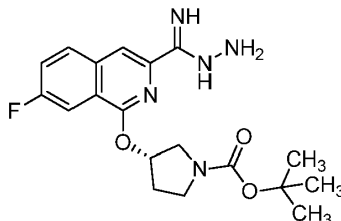
A una solución de 3-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de (*S*)-*tert*-butilo (1,56 g, 8,3 mmol) en THF (20 ml) se le añadió NaH (0,33 g, 8,3 mmol) en atmósfera de nitrógeno a 0 °C. La mezcla se calentó a TA durante un periodo de 30 minutos y se añadió 1,3-dicloro-7-fluoroisoquinolina (0,9 g, 4,17 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 10 horas a TA. Después, la mezcla se diluyó con EtOAc (100 ml), se inactivó con NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna eluyendo con éter de petróleo y acetato de etilo (gradiente de EP/EtOAc = 50:1-10:1) para dar el compuesto del título (1,1 g, 72%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8,00-7,98 (m, 1H), 7,82-7,80 (m, 2H), 7,62 (s, 1H), 5,67-5,63 (d, J=16Hz,1H), 3,69-3,66 (m, 1H), 3,53-3,487 (m, 3H), 2,30-2,22 (m, 2H), 1,41-1,39 (d, J=10,8Hz,2H).

ETAPA B: 3-((3-ciano-7-fluoroisoquinolin-1-il)oxi)pirrolidin-1-carboxilato de (*S*)-*tert*-butilo



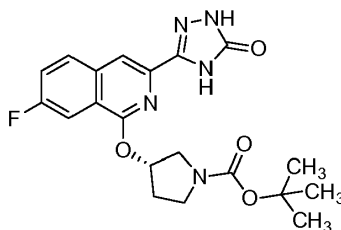
A una solución de 3-((3-cloro-7-fluoroisoquinolin-1-il)oxi)pirrolidin-1-carboxilato de (*S*)-*tert*-butilo (1 g, 2,73 mmol) en DMF (10 ml) se le añadió Zn(CN)<sub>2</sub> (0,64 g, 5,46 mmol) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,316 g, 0,273 mmol) en atmósfera de N<sub>2</sub>. La mezcla se calentó a 160 °C durante 30 minutos en un reactor de microondas y después se repartió entre EtOAc (50 ml) y agua (50 ml). La fase acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc (3 x 50 ml) y las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con NaCl acuoso saturado (3 x 50 ml) y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna eluyendo con éter de petróleo y acetato de etilo (gradiente de EP/EtOAc = 20:1-5:1) para dar el compuesto del título (0,65 g, 65%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8,28 (s, 1H), 8,19-8,16 (dd, J<sub>1</sub>=5,2 Hz, J<sub>2</sub>=3,6 Hz, 1H), 7,97-7,95 (m, 2H), 5,73-5,69 (d, J=16 Hz, 1H), 3,71-3,67 (m, 1H), 3,58-3,50 (m, 3H), 2,25-2,24 (d, J=4 Hz, 2H), 1,42-1,39 (d, J=12 Hz, 9H).

ETAPA C: 3-((7-fluoro-3-(hidrazinil(imino)metil)isoquinolin-1-il)oxi)pirrolidin-1-carboxilato de (*S*)-*tert*-butilo



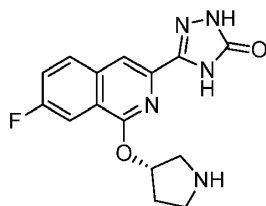
A una mezcla de 3-((3-ciano-7-fluoroisoquinolin-1-il)oxi)pirrolidin-1-carboxilato de (*S*)-*tert*-butilo (400 mg, 1,12 mmol) en MeOH (5 ml) se le añadió NH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O (5 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 horas. Después, el disolvente se retiró para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco, que se usó en la siguiente etapa sin purificación (450 mg, 100%). ESI-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 390.

ETAPA D: 3-((7-fluoro-3-(5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)isoquinolin-1-il)oxi)pirrolidin-1-carboxilato de (*S*)-*tert*-butilo



A una solución de 3-((7-fluoro-3-(hidrazinil(imino)metil)isoquinolin-1-il)oxi)pirrolidin-1-carboxilato de (*S*)-*tert*-butilo (0,45 g, 1,12 mmol) en dioxano (10 ml) se le añadió CDI (0,72 g, 2,24 mmol) en atmósfera de N<sub>2</sub>. La mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas y después se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (70 mg, 40%). ESI-MS m/z [M+H-Boc]<sup>+</sup> 316.

ETAPA E: (S)-3-(7-fluoro-1-(pirrolidin-3-iloxi)isoquinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona



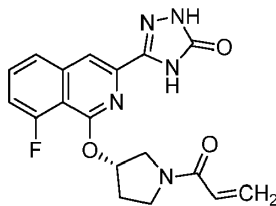
5 Una solución de 3-((7-fluoro-3-(5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)isoquinolin-1-il)oxi)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-*tert*-butilo (70 mg, 0,15 mmol) en HCl/EtOAc (5 ml) se agitó a TA durante 30 minutos. Después, la mezcla se concentró al vacío para dar el compuesto del título, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional (60 mg, 100%). ESI-MS  $m/z$   $[M+H]^+$  316.

10 ETAPA F: (S)-3-(1-((1-acriloilpirrolidin-3-il)oxi)-7-fluoroisoquinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona

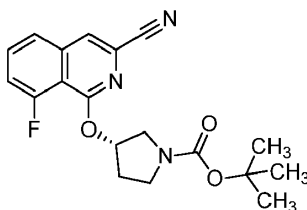
A (S)-3-(7-fluoro-1-(pirrolidin-3-iloxi)isoquinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona (60 mg, 1,61 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió 2,6-dimetilpiridina (51 mg, 0,475 mmol). La mezcla se enfrió a  $-40$  °C. Se añadió cloruro de acrilóilo (17 mg, 0,20 mmol) y la mezcla se calentó a  $0$  °C durante un periodo de 30 minutos. Después, la reacción se interrumpió con MeOH (5 ml) y la mezcla se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (16,4 mg, 27%).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 12,06 (s, 1H), 11,82 (s, 1H), 8,17-8,13 (t,  $J=8$  Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,88-7,85 (d,  $J=12$  Hz, 1H), 7,78-7,76 (t,  $J=8$  Hz, 1H), 6,50-6,70 (m, 1H), 6,19-6,13 (m, 2H), 5,73-5,67 (dd,  $J_1=12$  Hz,  $J_2=4$  Hz, 1H), 4,11-4,08 (m, 0,5H), 3,87-3,82 (m, 2H), 3,69-3,65 (m, 1,5H), 2,38-2,25 (m, 2H); ESI-MS  $m/z$   $[M+H]^+$  370.

20

EJEMPLO 22: (S)-3-(1-((1-acriloilpirrolidin-3-il)oxi)-8-fluoroisoquinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona



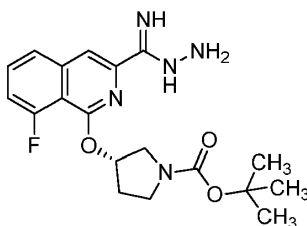
25 ETAPA A: 3-((3-ciano-8-fluoroisoquinolin-1-il)oxi)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-*tert*-butilo



A una solución de 3-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de (S)-*tert*-butilo (2,18 g, 12 mmol) en THF (50 ml) se le añadió NaH (0,464 g, 12 mmol) a  $0$  °C. La mezcla se agitó a TA durante 30 minutos. Después, se añadió 1-cloro-8-fluoroisoquinolin-3-carbonitrilo (1,6 g, 8 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a TA y se agitó durante 4 horas. Después, la reacción se interrumpió con  $\text{H}_2\text{O}$  (20 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (1 g, 60%).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7,72 (s, 2H), 7,61-7,59 (d,  $J=8$  Hz, 1H), 7,38-7,32 (t,  $J=12$  Hz, 1H), 5,8 (s, 1H), 3,75-3,59 (m, 4H), 2,29-2,28 (d,  $J=4$  Hz, 2H).

35

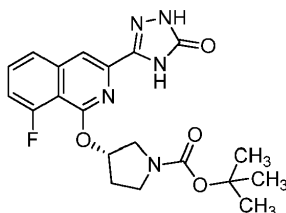
ETAPA B: 3-((8-fluoro-3-(hidrazinil(imino)metil)isoquinolin-1-il)oxi)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-*tert*-butilo



40

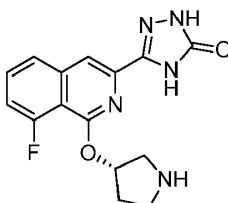
A una mezcla de 3-((3-ciano-8-fluoroisoquinolin-1-il)oxi)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-*tert*-butilo (600 mg, 1,61 mmol) en MeOH (15 ml) se le añadió  $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (10 ml) y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 2 horas. El disolvente se retiró al vacío para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco, que se usó sin purificación adicional (500 mg).

5 ETAPA C: 3-((8-fluoro-3-(5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)isoquinolin-1-il)oxi)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-*tert*-butilo



10 A una mezcla de 3-((8-fluoro-3-(hidrazinil(imino)metil)isoquinolin-1-il)oxi)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-*tert*-butilo (500 mg, 1,12 mmol) en dioxano (10 ml) se le añadió CDI (362 mg, 2,24 mmol) y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío para dar el producto en bruto, que se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (220 mg, 47,4%). ESI-MS  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}-\text{Boc}]^+$  316.

15 ETAPA D: (S)-3-(8-fluoro-1-(pirrolidin-3-iloxi)isoquinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona

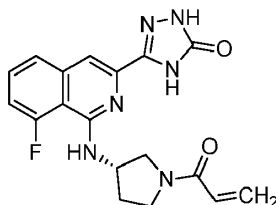


20 Una solución de 3-((8-fluoro-3-(5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)isoquinolin-1-il)oxi)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-*tert*-butilo (90 mg, 0,224 mmol) en HCl/EtOAc (4 M, 10 ml) se agitó a TA durante 2 horas. Después, la mezcla se concentró al vacío para dar una sal HCl del compuesto del título (80 mg, 100%).

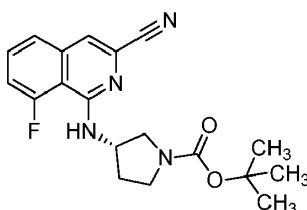
25 ETAPA E: (S)-3-(1-((1-acriloilpirrolidin-3-il)oxi)-8-fluoroisoquinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona

A una mezcla de clorhidrato de (S)-3-(8-fluoro-1-(pirrolidin-3-iloxi)isoquinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona (80 mg, 0,22 mmol) en DCM (5 ml) se le añadió 2,6-dimetilpiridina (70 mg, 0,6 mmol). La mezcla se enfrió a  $-40^\circ\text{C}$ . Se añadió cloruro de acrilóilo (25 mg, 0,28 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a  $0^\circ\text{C}$  durante un periodo de 30 minutos. La reacción se interrumpió con MeOH (5 ml) y la mezcla se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (43 mg, 54%).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 12,07 (s, 1H), 11,88 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,85-7,83 (d,  $J=8$  Hz, 1H), 7,78-7,76 (t,  $J=4$  Hz, 1H), 7,39 (m, 1H), 6,67-6,64 (m, 1H), 6,19-6,14 (m, 2H), 5,72-5,66 (m, 1H), 4,06 (m, 0,5H), 3,85-3,58 (m, 3,5H), 2,29-2,25 (m, 2H).

35 EJEMPLO 23: (S)-3-(1-((1-acriloilpirrolidin-3-il)amino)-8-fluoroisoquinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona



ETAPA A: 3-((3-ciano-8-fluoroisoquinolin-1-il)amino)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-*tert*-butilo

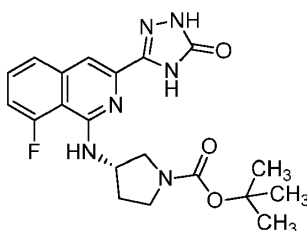


40

## ES 2 714 166 T3

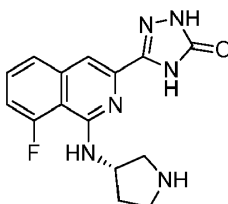
A una suspensión de 1-cloro-8-fluoroisoquinolin-3-carbonitrilo (0,8 g, 3,88 mmol) y Et<sub>3</sub>N (0,78 g, 7,76 mmol) en NMP (5 ml) se le añadió 3-aminopirrolidin-1-carboxilato de (S)-*tert*-butilo (0,87 g, 4,66 mmol) a TA. La mezcla resultante se calentó a 160 °C durante 30 minutos en un reactor de microondas. La reacción se interrumpió con agua y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo y éter de petróleo (gradiente de EtOAc/EP = 1:50-1:9) sobre gel de sílice para dar el compuesto del título (1,12 g, 81%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7,56-7,52 (m, 1H), 7,44-7,42 (d, 1H, J=8,0 Hz), 7,29 (s, 1H), 7,21-7,18 (m, 1H), 6,47-6,43 (m, 1H), 4,73 (s a, 1H), 3,77-3,72 (dd, J<sub>1</sub>=6,4 Hz, J<sub>2</sub>=11,6 Hz, 1H), 3,48-3,19 (m, 3H), 2,26 (s a, 1H), 1,90 (s a, 1H), 1,41 (s, 9H); ESI-MS m/z [M+H-*tert*-butilo]<sup>+</sup> 301,2.

ETAPA B: 3-((8-fluoro-3-(5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)isoquinolin-1-il)amino)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-*tert*-butilo



A una mezcla de 3-((3-ciano-8-fluoroisoquinolin-1-il)amino)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-*tert*-butilo (1,0 g, 2,81 mmol), hidrazinacarboxilato de etilo (7,74 g, 74,40 mmol) y 2,3,4,5,7,8,9,10-octahidropirido[1,2-a][1,3]diazepina (1,13 g, 7,44 mmol) se le añadió una cantidad catalítica de NaH (10 mg, 0,25 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 170 °C durante 30 minutos. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (300 mg, 25,7%). ESI-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 415,2.

ETAPA C: (S)-3-(8-fluoro-1-(pirrolidin-3-ilamino)isoquinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona

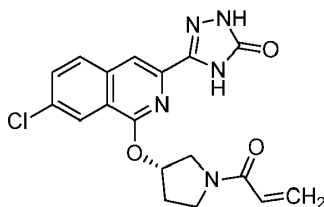


A una mezcla de 3-((8-fluoro-3-(5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)isoquinolin-1-il)amino)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-*tert*-butilo (300 mg, 0,72 mmol) en EtOAc (5 ml) se le añadió una solución 4 M de HCl en EtOAc (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 45 minutos. El disolvente se retiró al vacío para dar una sal HCl del compuesto del título (250 mg, 99,2%). ESI-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 315,2.

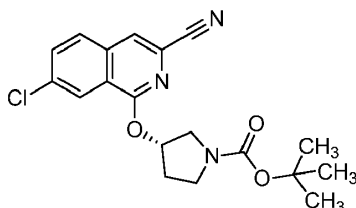
ETAPA D: (S)-3-(1-((1-acriloilpirrolidin-3-il)amino)-8-fluoroisoquinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona

A una mezcla de clorhidrato de (S)-3-(8-fluoro-1-(pirrolidin-3-ilamino)isoquinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona (250 mg, 0,71 mmol) en DCM (15 ml) se le añadió una solución de 2,6-dimetilpiridina (192 mg, 1,8 mmol) en DCM (1 ml). Se añadió gota a gota cloruro de acrilóilo (135 mg, 1,5 mmol) en DCM (1,35 ml) mediante una jeringa a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 30 minutos. Se añadió más 2,6-dimetilpiridina (32 mg, 0,3 mmol) en DCM (0,32 ml) seguido de cloruro de acrilóilo (45 mg, 0,50 mmol) en DCM (0,45 ml). La mezcla de reacción se agitó a -10 °C durante 20 minutos. La reacción se interrumpió con MeOH (1 ml) y la mezcla se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (40,58 mg, 15,5%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 11,91 (s, 1H), 11,78 (s, 1H), 7,69-7,63 (m, 3H), 7,60-7,58 (m, 1H), 6,61-6,55 (m, 2H), 6,18-6,13 (m, 1H), 5,67-5,64 (m, 1H), 5,30-5,10 (m, 1H), 4,17-4,15 (m, 1H), 3,66-3,63 (m, 2H), 3,28-3,25 (m, 1H), 2,25-2,03 (m, 2H); ESI-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 369,1.

EJEMPLO 24: (S)-3-(1-((1-acriloilpirrolidin-3-il)oxi)-7-cloroisoquinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona



ETAPA A: 3-((7-cloro-3-cianoisoquinolin-1-il)oxi)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-*tert*-butilo



5 A una solución de 3-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de (S)-*tert*-butilo (201 mg, 1,076 mmol) en THF (5 ml) a 0 °C se le añadió NaH (81 mg, 1,35 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 30 minutos. Después, se añadió 1,7-dicloroisoquinolin-3-carbonitrilo (200 mg, 0,897 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a TA durante un periodo de 1 hora. La reacción se interrumpió con NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado (10 ml) y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron.

10 El producto en bruto se purificó por TLC preparativa eluyendo con éter de petróleo y acetato de etilo (EP/EtOAc = 3:1) para dar el compuesto del título (200 mg, 59%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8,15 (s, 1H), 7,65-7,71 (m, 3H), 5,74 (a, 1H), 3,46-3,69 (m, 4H), 2,23 (s, 1H), 1,49 (s, 9H).

ETAPA B: 3-((7-cloro-3-(hidrazinil(imino)metil)isoquinolin-1-il)oxi)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-*tert*-butilo

15

20 A una mezcla de 3-((7-cloro-3-cianoisoquinolin-1-il)oxi)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-*tert*-butilo (300 mg, 1,61 mmol) en MeOH (4 ml) se le añadió NH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O (5 ml). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 2 horas. Los disolventes se retiraron al vacío para dar el compuesto del título, que se usó sin purificación adicional. ESI-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 406,1.

ETAPA C: 3-((7-cloro-3-(5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)isoquinolin-1-il)oxi)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-*tert*-butilo

25

30 A una mezcla de 3-((7-cloro-3-(hidrazinil(imino)metil)isoquinolin-1-il)oxi)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-*tert*-butilo (350 mg, 0,862 mmol) en dioxano (8 ml) se le añadió CDI (210 mg, 1,293 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 horas y después se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (200 mg, 57%).

ETAPA D: (S)-3-(7-cloro-1-(pirrolidin-3-iloxi)isoquinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona

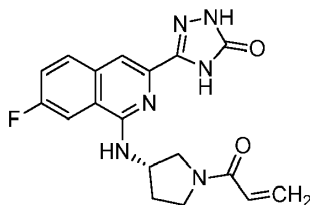
35

Una solución de 3-((7-cloro-3-(5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)isoquinolin-1-il)oxi)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-*tert*-butilo (200 mg, 0,463 mmol) en HCl 4 M/EtOAc (5 ml) se agitó a TA durante 2 horas. Después, la mezcla de reacción se concentró al vacío para dar el compuesto del título (180 mg, 100%).

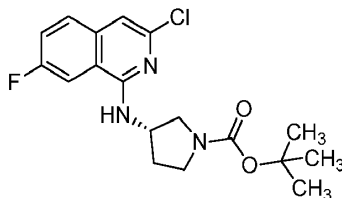
ETAPA E: (S)-3-(1-((1-acriloilpirrolidin-3-il)oxi)-7-cloroisoquinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona

A una mezcla de (S)-3-(7-cloro-1-(pirrolidin-3-iloxi)isoquinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona (180 mg, 0,489 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió 2,6-dimetilpiridina (157 mg, 1,467 mmol) a -20 °C seguido de la adición gota a gota de cloruro de acrililo (88 mg, 0,978 mmol, 10 mg/ml en DCM seco). La mezcla de reacción se calentó a 0 °C durante un periodo de 30 minutos. La reacción se interrumpió con MeOH (5 ml) y la mezcla se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (35 mg, 18%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 12,06 (a, 1H), 11,84 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,09 (dd, J = 1,8 Hz y 8,9 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,83-7,86 (m, 1H), 6,55-6,72 (m, 1H), 6,12-6,19 (m, 2H), 5,63-5,72 (m, 1H), 4,65-4,12 (m, 4H), 2,25-2,42 (m, 2H).

EJEMPLO 25: (S)-3-(1-((1-acriloilpirrolidin-3-il)amino)-7-fluoroisoquinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona

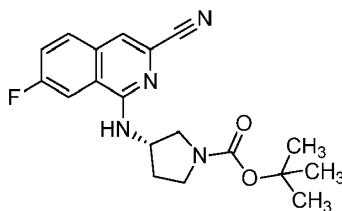


ETAPA A: 3-((3-cloro-7-fluoroisoquinolin-1-il)amino)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-*tert*-butilo



A una solución de 1,3-dicloro-7-fluoroisoquinolina (1 g, 4,6 mmol) en NMP (15 ml) se le añadió 3-aminopirrolidin-1-carboxilato de (S)-*tert*-butilo (1,72 g, 9,3 mmol) y Et<sub>3</sub>N (1,4 g, 14 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 160 °C durante 2 horas. Después, la mezcla se repartió entre H<sub>2</sub>O (20 ml) y EtOAc (20 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna eluyendo con éter de petróleo y acetato de etilo (gradiente de EP/AE = 10:1-5:1) para dar el compuesto del título (1,2 g, 70%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8,26-8,23 (d, J=10,8 Hz, 1H), 7,82-7,80 (dd, J<sub>1</sub>=8,8 Hz, J<sub>2</sub>=5,2 Hz, 1H), 7,68-7,67 (d, J=5,6 Hz, 1H), 7,63-7,60 (t, J=8,8 Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 4,63-4,53 (m, 1H), 3,70-3,66 (m, 1H), 3,48-3,45 (m, 1H), 3,29-3,26 (m, 1H), 2,23-2,18 (m, 1H), 2,03-1,97 (m, 1H), 1,40 (s, 9H).

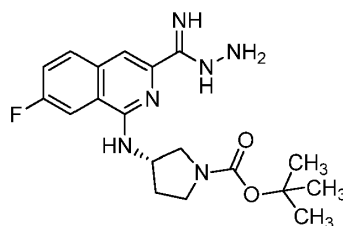
ETAPA B: 3-((3-ciano-7-fluoroisoquinolin-1-il)amino)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-*tert*-butilo



A una solución de 3-((3-cloro-7-fluoroisoquinolin-1-il)amino)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-*tert*-butilo (0,5 g, 1,37 mmol) en DMF (15 ml) se le añadió Zn(CN)<sub>2</sub> (0,48 g, 4,1 mmol) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,16 g, 0,14 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se calentó a 160 °C durante 30 minutos en un reactor de microondas. La mezcla se repartió entre EtOAc (50 ml) y agua (50 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con NaCl acuoso saturado (3 x 50 ml) y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna eluyendo con éter de petróleo y acetato de etilo (gradiente de EP/EtOAc = 10:1-5:1) para dar el compuesto del título (0,36 g, 72%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8,38-8,35 (d, J=10,8 Hz, 1H), 8,01-7,97 (m, 1H), 7,77-7,72 (m, 3H), 4,66-4,58 (m, 1H), 3,69-3,67 (m, 1H), 3,48-3,46 (m, 1H), 3,39-3,37 (m, 1H), 3,28-3,27 (m, 1H), 2,2 (s, 1H), 1,97-1,91 (m, 1H), 1,40 (s, 9H).

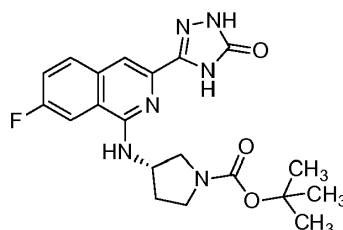


ETAPA C: 3-((7-fluoro-3-(hidrazinil(imino)metil)isoquinolin-1-il)amino)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-*tert*-butilo



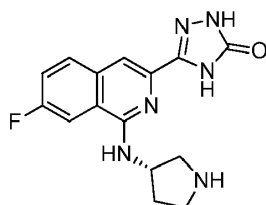
5 A una mezcla de 3-((3-ciano-7-fluoroisoquinolin-1-il)amino)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-*tert*-butilo (350 mg, 1 mmol) en MeOH (10 ml) se le añadió  $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (10 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 horas. El disolvente se retiró para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco, que se usó sin purificación adicional (350 mg, 92%). ESI-MS  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  389,2.

10 ETAPA D: 3-((7-fluoro-3-(5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)isoquinolin-1-il)amino)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-*tert*-butilo



15 A una solución de 3-((7-fluoro-3-(hidrazinil(imino)metil)isoquinolin-1-il)amino)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-*tert*-butilo (0,35 g, 1 mmol) en dioxano (10 ml) se le añadió CDI (0,36 g, 2 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas y después se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (120 mg, 34%). ESI-MS  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  415,2.

20 ETAPA E: (S)-3-(7-fluoro-1-(pirrolidin-3-ilamino)isoquinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona



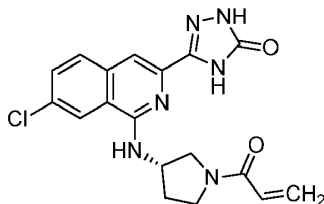
25 Una solución de 3-((7-fluoro-3-(5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)isoquinolin-1-il)amino)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-*tert*-butilo (120 mg, 0,29 mmol) en HCl 4 M/EtOAc (10 ml) se agitó a TA durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró al vacío para dar el compuesto del título, que se usó sin purificación adicional (100 mg, 100%). ESI-MS  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  315,2.

ETAPA F: (S)-3-(1-((1-acriloilpirrolidin-3-il)amino)-7-fluoroisoquinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona

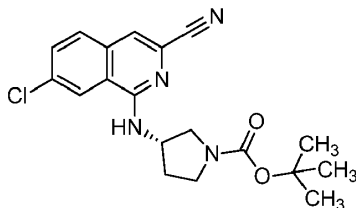
30 A una mezcla de (S)-3-(7-fluoro-1-(pirrolidin-3-ilamino)isoquinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona (100 mg, 0,35 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió 2,6-dimetilpiridina (122 mg, 1,15 mmol). La mezcla resultante se enfrió a  $-40$  °C. Se añadió gota a gota cloruro de acrilóilo (45 mg, 0,49 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a  $-40$  °C durante 30 minutos. La reacción se interrumpió con MeOH (5 ml) y la mezcla se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (79 mg, 75%).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 11,84 (s, 1H), 11,70 (s, 1H), 8,25-8,22 (d,  $J=10,8$  Hz, 1H), 7,97-7,96 (m, 1H), 7,63-7,60 (m, 2H), 7,55-7,54 (m, 1H), 6,59-6,57 (m, 1H), 6,21-6,15 (m, 1H), 5,68-5,65 (dd,  $J_1=10,4$  Hz,  $J_2=2,4$  Hz, 1H), 5,20-5,18 (m, 1H), 4,19-4,15 (m, 0,5H), 3,70-3,67 (m, 2H), 3,69-3,45 (m, 1,5H), 3,25 (m, 0,5H), 2,26-2,24 (m, 1H), 2,08-2,03 (m, 1H).

40

EJEMPLO 26: (S)-3-(1-((1-acriloilpirrolidin-3-il)amino)-7-cloroisoquinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona

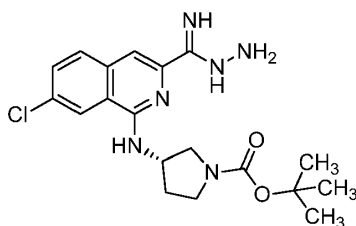


5 ETAPA A: 3-((7-cloro-3-cianoisoquinolin-1-il)amino)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-*tert*-butilo



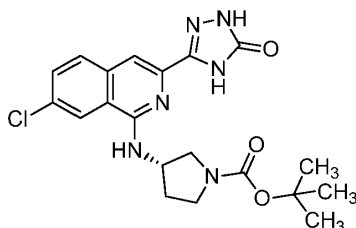
10 A una solución de 1,7-dicloroisoquinolin-3-carbonitrilo (500 mg, 2,24 mmol) en NMP (5 ml) se le añadieron 3-aminopirrolidin-1-carboxilato de (S)-*tert*-butilo (460 mg, 2,46 mmol) y Et<sub>3</sub>N (453 mg, 4,48 mmol). La solución se calentó a 160 °C durante 30 minutos en un reactor de microondas. La reacción se interrumpió con H<sub>2</sub>O (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo y éter de petróleo (gradiente de EtOAc/EP = 1:10 a 1:5) para dar el compuesto del título (660 mg, 79%). ESI-MS m/z [M+H-*tert*-butilo]<sup>+</sup> 317.

15 ETAPA B: 3-((7-cloro-3-(hidrazinil(imino)metil)isoquinolin-1-il)amino)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-*tert*-butilo



20 A una mezcla de 3-((7-cloro-3-cianoisoquinolin-1-il)amino)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-*tert*-butilo (660 mg, 1,77 mmol) en MeOH (5 ml) se le añadió NH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O (5 ml) y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 2 horas. Después, el disolvente se retiró para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo, que se usó sin purificación (710 mg). ESI-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 405.

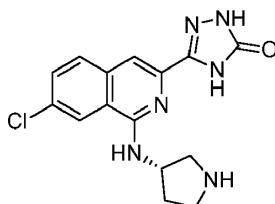
25 ETAPA C: 3-((7-cloro-3-(5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)isoquinolin-1-il)amino)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-*tert*-butilo



30 A una mezcla de 3-((7-cloro-3-(hidrazinil(imino)metil)isoquinolin-1-il)amino)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-*tert*-butilo (710 mg) en dioxano (10 ml) se le añadió CDI (42,6 mg, 2,63 mmol). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (130 mg, 17% en 2 etapas). ESI-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 431.

35

ETAPA D: (S)-3-(7-cloro-1-(pirrolidin-3-ilamino)isoquinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona

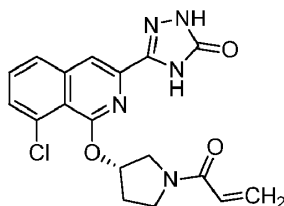


- 5 Una solución de 3-((7-cloro-3-(5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)isoquinolin-1-il)amino)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-*tert*-butilo (130 mg, 0,30 mmol) en HCl 4 M/EtOAc (4 ml) se agitó a TA durante 50 minutos. Después, la mezcla de reacción se concentró al vacío para dar una sal HCl del compuesto del título (120 mg). ESI-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 331.

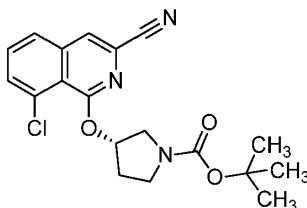
ETAPA E: (S)-3-(1-((1-acriloilpirrolidin-3-il)amino)-7-cloroisoquinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona

- 10 A una mezcla de clorhidrato de (S)-3-(7-cloro-1-(pirrolidin-3-ilamino)isoquinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona (120 mg) en DCM (8 ml) se le añadió 2,6-dimetilpiridina (105 mg, 0,978 mmol). La mezcla resultante se enfrió a -78 °C y se añadió gota a gota cloruro de acrilóilo (48 mg, 0,530 mmol, 10 mg/ml en DCM seco). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 30 minutos. La reacción se interrumpió con MeOH (5 ml) y la mezcla se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (22 mg, 18% en 2 etapas). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 11,87 (s, 1H), 11,72 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,88 (m, 1H), 7,60-7,70 (m, 2H), 7,56 (d, 1H, J=4,0 Hz), 6,55-6,57 (m, 1H), 6,13-6,19 (m, 1H), 5,63-5,70 (m, 1H), 5,17-5,18 (m, 1H), 3,65-4,17 (m, 4H), 2,01-2,37 (m, 2H); ESI-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 385.

- 20 EJEMPLO 27: (S)-3-(1-((1-acriloilpirrolidin-3-il)oxi)-8-cloroisoquinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona

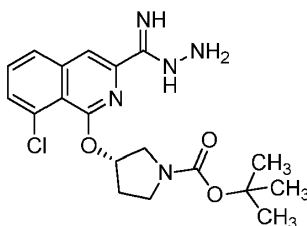


- 25 ETAPA A: 3-((8-cloro-3-cianoisoquinolin-1-il)oxi)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-*tert*-butilo



- 30 A una solución de 3-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de (S)-*tert*-butilo (126 mg, 0,674 mmol) en THF (5 ml) se le añadió NaH (26,8 mg, 0,677 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 30 minutos. Después, se añadió 1,8-dicloroisoquinolin-3-carbonitrilo y la mezcla de reacción se calentó a TA durante 4 horas. La reacción se interrumpió con H<sub>2</sub>O (2 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por TLC preparativa para dar el compuesto del título (120 mg, 73,2%).

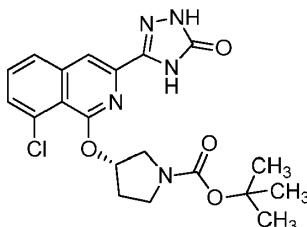
- 35 ETAPA B: 3-((8-cloro-3-(hidrazinil(imino)metil)isoquinolin-1-il)oxi)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-*tert*-butilo



A 3-((8-cloro-3-cianoisoquinolin-1-il)oxi)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-*tert*-butilo (120 mg, 0,32 mmol) en MeOH (50 ml) se le añadió NH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O (5 ml). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 2 horas y después se enfrió y se

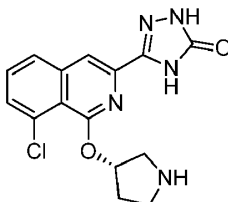
concentró al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo, que se usó sin purificación adicional (130,3 mg, 100%). ESI-MS m/z  $[M+H]^+$  406,2.

5 ETAPA C: 3-((8-cloro-3-(5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)isoquinolin-1-il)oxi)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-*tert*-butilo



10 A 3-((8-cloro-3-(hidrazinil(imino)metil)isoquinolin-1-il)oxi)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-*tert*-butilo (130 mg, 1,61 mmol) en dioxano (10 ml) se le añadió CDI (78 mg, 0,48 mmol). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 2 horas y después se enfrió y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (50 mg, 35%). ESI-MS m/z  $[M+H-Boc]^+$  332,2.

15 ETAPA D: (S)-3-(8-cloro-1-(pirrolidin-3-iloxi)isoquinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona

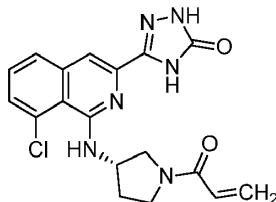


20 Una solución de 3-((8-cloro-3-(5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)isoquinolin-1-il)oxi)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-*tert*-butilo (50 mg, 0,116 mmol) en HCl/EtOAc (10 ml) se agitó a TA durante 2 horas. Después, la mezcla de reacción se concentró al vacío para dar una sal HCl del compuesto del título (42,6 mg). ESI-MS m/z  $[M+H]^+$  332,2.

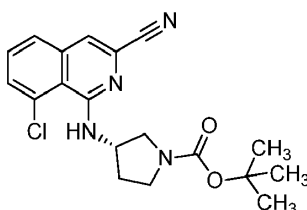
ETAPA E: (S)-3-(1-((1-acriloilpirrolidin-3-il)oxi)-8-cloroisoquinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona

25 A clorhidrato de (S)-3-(8-cloro-1-(pirrolidin-3-iloxi)isoquinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona (42,6 mg, 0,116 mmol) en DCM (25 ml) se le añadió 2,6-dimetilpiridina (37,24 mg, 0,35 mmol). La mezcla resultante se enfrió a -20 °C. Se añadió gota a gota cloruro de acrililo (26,1 mg, 0,29 mmol, 10 mg/ml en DCM seco) y la mezcla de reacción se calentó a 0 °C durante 30 minutos. La reacción se interrumpió con MeOH (5 ml) y la mezcla se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (22,02 mg, 49,25%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 12,09 (s, 1H), 11,87 (s, 1H), 8,01-7,98 (m, 2H), 7,71-7,70 (d, J=4,0 Hz, 2H), 6,67-6,57 (m, 1H), 6,26-6,14 (m, 2H), 5,72-5,63 (m, 1H), 4,01-3,71 (m, 4H), 2,33-2,24 (m, 2H); ESI-MS m/z  $[M+H]^+$  386,1.

EJEMPLO 28: (S)-3-(1-((1-acriloilpirrolidin-3-il)amino)-8-cloroisoquinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona



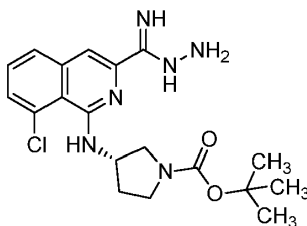
35 ETAPA A: 3-((8-cloro-3-cianoisoquinolin-1-il)amino)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-*tert*-butilo



40

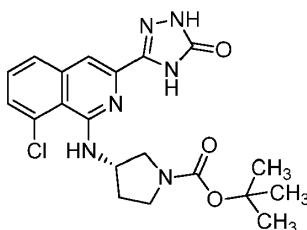
A una suspensión de 1,8-dicloroisoquinolin-3-carbonitrilo (0,3 g, 1,35 mmol) y Et<sub>3</sub>N (0,27 g, 2,7 mmol) en NMP (5 ml) se le añadió 3-aminopirrolidin-1-carboxilato de (*S*)-*tert*-butilo (0,3 g, 1,62 mmol) a TA. La mezcla resultante se agitó a 160 °C durante 30 minutos en un reactor de microondas. Después, la reacción se interrumpió con agua y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo y éter de petróleo (gradiente de EtOAc/EP = 1:10-1:2) sobre gel de sílice para dar el compuesto del título (0,45 g, 85%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 7,92-7,90 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,85-7,83 (m, 2H), 7,79-7,77 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 4,66-4,58 (m, 1H), 3,75-3,72 (t, J=8,0 Hz, 3H), 3,52-3,35 (m, 3H), 2,31-2,30 (s a, 1H), 2,11-2,07 (s a, 1H), 1,47-1,45 (s, 9H).

ETAPA B: 3-((8-cloro-3-(hidrazinil(imino)metil)isoquinolin-1-il)amino)pirrolidin-1-carboxilato de (*S*)-*tert*-butilo



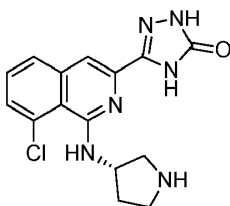
A una mezcla de 3-((8-cloro-3-cianoisoquinolin-1-il)amino)pirrolidin-1-carboxilato de (*S*)-*tert*-butilo (450 mg, 1,21 mmol) en MeOH (5 ml) se le añadió NH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O (5 ml). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 2 horas y después el disolvente se retiró para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo, que se usó sin purificación adicional (450 mg, 91%). ESI-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 405,2.

ETAPA C: 3-((8-cloro-3-(5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)isoquinolin-1-il)amino)pirrolidin-1-carboxilato de (*S*)-*tert*-butilo



A una mezcla de 3-((8-cloro-3-(hidrazinil(imino)metil)isoquinolin-1-il)amino)pirrolidin-1-carboxilato de (*S*)-*tert*-butilo (450 mg, 1,1 mmol) en dioxano (10 ml) se le añadió CDI (360 mg, 2,2 mmol). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 2 horas y después se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (170 mg, 45%). ESI-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 431,1.

ETAPA D: clorhidrato de (*S*)-3-(8-cloro-1-(pirrolidin-3-ilamino)isoquinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona



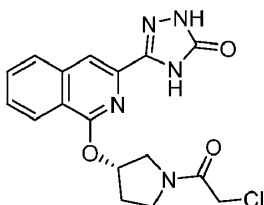
Una solución de 3-((8-cloro-3-(5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)isoquinolin-1-il)amino)pirrolidin-1-carboxilato de (*S*)-*tert*-butilo (170 mg, 0,52 mmol) en HCl/EtOAc (10 ml) se agitó a TA durante 2 horas. Después, la mezcla de reacción se concentró al vacío para dar una sal HCl del compuesto del título (160 mg, 100%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 11,90 (s, 1H), 11,85 (s, 1H), 9,134 (s, 2H), 7,86-7,84 (dd, J<sub>1</sub>=2,8 Hz, J<sub>2</sub>=6,8 Hz, 1H), 7,64-7,62 (m, 3H), 7,57-7,56 (d, J=6,4 Hz, 1H), 5,0 (s, 1H), 3,65-3,60 (m, 1H), 3,24-3,21 (m, 2H), 2,40-2,36 (m, 1H), 2,11-2,07 (m, 1H).

ETAPA E: (*S*)-3-(1-((1-acriloilpirrolidin-3-il)amino)-8-cloroisoquinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona

A una mezcla de clorhidrato de (*S*)-3-(8-cloro-1-(pirrolidin-3-ilamino)isoquinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona (100 mg, 0,3 mmol) en DCM (20 ml) se le añadió 2,6-dimetilpiridina (97 mg, 0,91 mmol). La mezcla resultante se enfrió a -40 °C. Se añadió gota a gota cloruro de acrilóilo (51 mg, 0,6 mmol, 10 mg/ml en DCM seco) y la mezcla se agitó a -40 °C durante 30 minutos. Después, la reacción se interrumpió con MeOH (5 ml) y la mezcla se concentró al vacío. El

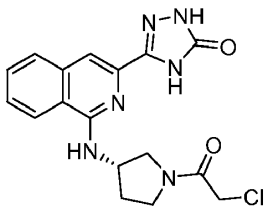
producto en bruto se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (57 mg, 52%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 11,91 (s, 1H), 11,80 (s, 1H), 7,85-7,83 (m, 1H), 7,61-7,59 (m, 3H), 7,49-7,47 (m, 1H), 6,6-6,5 (m, 1H), 6,17-6,13 (m, 1H), 5,67-5,63 (m, 1H), 5,18-5,16 (m, 1H), 4,18-4,17 (m, 0,5H), 3,69-3,65 (m, 0,5H), 3,42 (m, 0,5H), 3,32-3,31 (m, 1,5H), 2,31-2,29 (m, 1H), 2,04-2,01 (m, 1H); ESI-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 385,1.

5 EJEMPLO 33: (S)-5-(1-((1-(2-cloroacetil)pirrolidin-3-il)oxi)isoquinolin-3-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



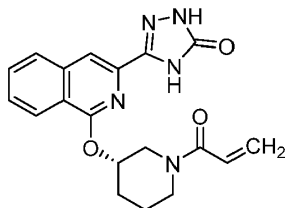
10 A una solución de (S)-3-(1-(pirrolidin-3-iloxi)isoquinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona (10 mg, 0,034 mmol) en DCM (3 ml) se le añadió 2,6-dimetilpiridina (5,28 µl, 0,045 mmol) a 0 °C seguido de cloruro de 2-cloroacetilo (5,06 µl, 0,064 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se formó un sólido de color blanco, que se filtró. Este sólido se hizo gomoso rápidamente y se trató con MeOH. El agua madre resultante se combinó con el filtrado, se pasó a través de una membrana y se purificó por HPLC dirigida a masas eluyendo con un gradiente de  
15 ACN al 25-45 % en agua (modo ácido). Las fracciones que contenían el producto se concentraron para dar una sal TFA del compuesto del título en forma de una película de color amarillo (5,9 mg, 35%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 2,35-2,57 (m, 2H), 3,71-3,99 (m, 3H), 4,12 (dd, J=12,38, 4,29 Hz, 1 H), 4,22 (s, 1 H), 4,31 (s, 1 H), 6,16 (s a, 1 H), 6,22 (s a, 1 H), 7,63-7,71 (m, 1 H), 7,76-7,84 (m, 1 H), 7,90-8,03 (m, 2 H), 8,26 (d, J=7,58 Hz, 1 H); ESI-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 374,4.

20 EJEMPLO 34: (S)-5-(1-((1-(2-cloroacetil)pirrolidin-3-il)amino)isoquinolin-3-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



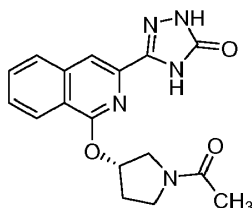
25 A una solución de (S)-3-(1-(pirrolidin-3-ilamino)isoquinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona (0,028 g, 0,093 mmol) en DCM (5 ml) se le añadió 2,6-dimetilpiridina (0,054 ml, 0,465 mmol) a 0 °C seguido de cloruro de 2-cloroacetilo (0,011 ml, 0,140 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante una noche, después se inactivó con agua y se concentró a sequedad. El residuo en bruto se purificó por HPLC preparativa para dar una sal TFA del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (1,9 mg). ESI-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 373,4.

30 EJEMPLO 35: (S)-5-(1-((1-(acriloil)piperidin-3-il)oxi)isoquinolin-3-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



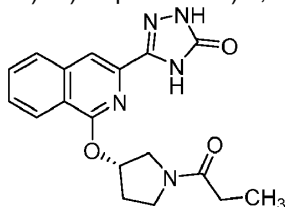
35 A una solución de (S)-3-(1-(piperidin-3-iloxi)isoquinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona (175 mg, 0,562 mmol) en DCM (3 ml) se le añadió 2,6-dimetilpiridina (0,131 ml, 1,124 mmol) a 0 °C seguido de cloruro de acrilóilo (0,091 ml, 1,124 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción en bruto se filtró y se purificó por HPLC preparativa eluyendo con ACN al 20-65 % (modo ácido) para dar una sal TFA del compuesto del título. Un compuesto relacionado, acrilato de (S)-1-(3-(5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)isoquinolin-1-il)piperidin-3-ilo, también se aisló durante la separación cromatográfica. Pico 1: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 1,28 (s, 1 H), 1,53-1,67 (m, 1 H), 1,80 (dd, J=9,85, 3,79 Hz, 1 H), 1,93-2,09 (m, 1 H), 2,75 (s, 3 H), 3,03-3,17 (m, 1 H), 3,24 (t, J=10,11 Hz, 1 H), 3,63-3,77 (m, 1 H), 3,86 (d, J=12,88 Hz, 1 H), 4,03 (dt, J=8,46, 4,36 Hz, 1 H), 6,09 (dd, J=10,48, 1,64 Hz, 1 H), 6,70 (dd, J=17,18, 1,77 Hz, 1 H), 7,94 (d, J=8,08 Hz, 1 H), 8,11 (s, 1 H), 8,19 (d, J=8,34 Hz, 1 H), 8,33 (t, J=7,96 Hz, 1 H); Pico 2: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 1,66-1,95 (m, 2 H), 1,95-2,06 (m, 1 H), 2,12 (d, J=4,29 Hz, 1 H), 2,76 (s, 2 H), 3,39-3,51 (m, 1 H), 3,71-3,83 (m, 1 H), 4,02 (d, J=9,09 Hz, 1 H), 5,34 (dt, J=8,15, 4,39 Hz, 1 H), 5,88-5,99 (m, 1 H), 6,22 (dd, J=17,31, 10,48 Hz, 1 H), 6,49 (dd, J=17,43, 1,52 Hz, 1 H), 7,61 (ddd, J=8,27, 6,88, 1,26 Hz, 1 H), 7,66-7,77 (m, 1 H), 7,85-7,97 (m, 1 H), 8,16 (d, J=7,83 Hz, 1 H).

EJEMPLO 36: (S)-5-(1-((1-acetilpirrolidin-3-il)oxi)isoquinolin-3-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



5 Una solución de (S)-5-(1-(pirrolidin-3-iloxi)isoquinolin-3-il)-3H-1,2,4-triazol-3-ona (200 mg, 0,677 mmol) y 2,6-dimetilpiridina (0,079 ml, 0,677 mmol) en DCM (4 ml) se mezcló durante 30 minutos. Se añadió gota a gota una mezcla recién preparada de cloruro de acetilo (80 mg, 1,016 mmol) y 2,6-dimetilpiridina (0,079 ml, 0,677 mmol) en DCM (1 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos y después se concentró. El producto se purificó usando HPLC preparativa eluyendo con un gradiente de ACN al 25-55 % en agua (modo ácido) para dar una sal TFA del compuesto del título (15 mg, 7%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,93-2,06 (m, 3 H), 2,09-2,43 (m, 2 H), 3,38 (s a, 4 H), 3,48-3,86 (m, 4 H), 3,93-4,18 (m, 1 H), 6,04-6,31 (m, 1 H), 7,63-7,74 (m, 1 H), 7,76-7,87 (m, 1 H), 7,94-8,08 (m, 2 H), 8,18 (dd, J=8,21, 0,88 Hz, 1 H), 11,80 (s, 1 H), 12,04 (s a, 1 H); ESI-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 340,2.

EJEMPLO 37: (S)-5-(1-((1-propionilpirrolidin-3-il)oxi)isoquinolin-3-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



15 Una solución de (S)-5-(1-(pirrolidin-3-iloxi)isoquinolin-3-il)-3H-1,2,4-triazol-3-ona (200 mg, 0,677 mmol) y 2,6-dimetilpiridina (0,079 ml, 0,677 mmol) en DCM (4 ml) se mezcló durante 30 minutos. Se añadió gota a gota una mezcla recién preparada de cloruro de propionilo (94 mg, 1,016 mmol) y 2,6-dimetilpiridina (0,079 ml, 0,677 mmol) en DCM (1 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos y después se concentró. El producto se purificó usando HPLC preparativa eluyendo con un gradiente de ACN al 25-55 % en agua (modo ácido) para dar una sal TFA del compuesto del título (12 mg, 5%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 0,95-1,04 (m, 3 H), 2,16-2,40 (m, 4 H), 2,48-2,52 (m, 8 H), 2,64 (s, 1 H), 3,13 (dt, J=3,16, 1,71 Hz, 3 H), 3,50-3,79 (m, 3 H), 4,11 (s, 10 H), 6,08-6,18 (m, 1 H), 7,58-7,66 (m, 1 H), 7,76 (t, J=7,19 Hz, 1 H), 7,94 (d, J=5,13 Hz, 2 H), 8,16 (d, J=8,34 Hz, 1 H); ESI-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 354,1.

25 La TABLA 1 a continuación presenta los datos de inhibición de BTK para muchos de los compuestos descritos en los ejemplos, donde los valores mayores de pCl<sub>50</sub> representan una mayor potencia. Los compuestos se ensayaron de acuerdo con el ensayo descrito en la página 42 de la memoria descriptiva.

30 Como se usa en la presente memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas, los artículos singulares, tales como "un", "una", "uno" y "el" o "la" pueden referirse a un solo objeto o una serie de objetos, a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Por lo tanto, por ejemplo, la referencia a una composición que contiene "un compuesto" puede incluir un solo compuesto o dos o más compuestos. Se debe entender que está previsto que la anterior descripción sea ilustrativa y no restrictiva. Muchas realizaciones serán evidentes para los expertos en la materia tras leer la descripción anterior. Por lo tanto, el alcance de la invención debe determinarse por referencia a las reivindicaciones adjuntas.

TABLA 1: Inhibición de BTK (pCl<sub>50</sub>) para los compuestos de ejemplo

Ejemplo n.º	pCl <sub>50</sub>	Ejemplo n.º	pCl <sub>50</sub>
1	6,7	21	6,9
2	7,1	22	>8,9
3	6,5	23	>8,9
4	>8,1	24	>8,9
5	>8,7	25	>8,6
6	8,0	26	>8,6
7	8,0	27	>8,9
8	>8,6	28	>8,6
9	>7,9	29	>8,6
10	7,5	30	>8,6
11	8,5	31	7,2
12	6,9	32	8,3
13	>8,0	33	>8,2

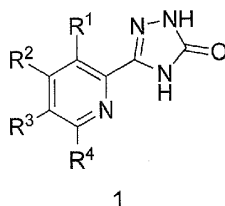
## ES 2 714 166 T3

Ejemplo n.º	pCl <sub>50</sub>	Ejemplo n.º	pCl <sub>50</sub>
14	8,2	34	>8,6
15	7,6	35	7,5
16	>8,5		
17	>8,6		
18	>8,2		
19	>8,2		
20	>8,6		



## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula 1,

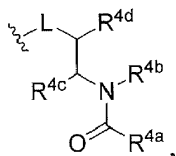


5 un tautómero de los mismos o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o tautómero, en donde:

R<sup>1</sup> se selecciona entre hidrógeno, halo, -CN, alquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub> y -OR<sup>14</sup>;

10 R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup>, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo de benceno o un anillo de piridina, cada uno opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente entre flúor, cloro y metilo;

R<sup>4</sup> tiene la fórmula



15 en la que indica un punto de unión;

L se selecciona entre -O-, -CH<sub>2</sub>O- y -N(R<sup>4e</sup>)-;

R<sup>4a</sup> se selecciona entre -CH<sub>2</sub>R<sup>5</sup> y etenilo opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes de metilo; y

20 (a) R<sup>4c</sup> es hidrógeno, R<sup>4e</sup> se selecciona entre hidrógeno y alquilo C<sub>1-4</sub> cuando L es -N(R<sup>4e</sup>)-, y R<sup>4b</sup> y R<sup>4d</sup>, junto con un átomo de nitrógeno y los átomos de carbono a los que R<sup>4b</sup>, R<sup>4c</sup> y R<sup>4d</sup> están unidos respectivamente, forman un anillo de pirrolidina sin sustituir o un anillo de piperidina sin sustituir; o

25 (b) R<sup>4b</sup> se selecciona entre hidrógeno y alquilo C<sub>1-4</sub>, R<sup>4d</sup> es hidrógeno, L es -N(R<sup>4e</sup>)-, y R<sup>4c</sup> y R<sup>4e</sup>, junto con los átomos de carbono y un átomo de nitrógeno al que R<sup>4c</sup>, R<sup>4d</sup> y R<sup>4e</sup> están unidos respectivamente, forman un anillo de pirrolidina sin sustituir o un anillo de piperidina sin sustituir; o

(c) R<sup>4d</sup> es hidrógeno, R<sup>4e</sup> se selecciona entre hidrógeno y alquilo C<sub>1-4</sub> cuando L es -N(R<sup>4e</sup>)-, y R<sup>4b</sup> y R<sup>4c</sup>, junto con los átomos de nitrógeno y carbono a los que R<sup>4b</sup> y R<sup>4c</sup> están unidos respectivamente, forman un anillo de pirrolidina sin sustituir o un anillo de piperidina sin sustituir;

30 R<sup>5</sup> se selecciona entre hidrógeno, halo y alquilo C<sub>1-4</sub>;

cada R<sup>14</sup> se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub> y haloalquilo C<sub>1-4</sub>.

35 2. Un compuesto, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 1, donde R<sup>1</sup> es hidrógeno.

3. Un compuesto, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, donde R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup>, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo de benceno que está opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente entre flúor, cloro y metilo.

40 4. Un compuesto, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde R<sup>4a</sup> es etenilo sin sustituir.

45 5. Un compuesto, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde R<sup>4c</sup> es hidrógeno, R<sup>4e</sup> se selecciona entre hidrógeno y alquilo C<sub>1-4</sub> cuando L es -N(R<sup>4e</sup>)-, y R<sup>4b</sup> y R<sup>4d</sup>, junto con el átomo de nitrógeno y los átomos de carbono a los que R<sup>4b</sup>, R<sup>4c</sup> y R<sup>4d</sup> están unidos respectivamente, forman un anillo de pirrolidina sin sustituir o un anillo de piperidina sin sustituir.

50 6. Un compuesto, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 5, donde R<sup>4b</sup> y R<sup>4d</sup>, junto con el átomo de nitrógeno y los átomos de carbono a los que R<sup>4b</sup>, R<sup>4c</sup> y R<sup>4d</sup> están unidos respectivamente, forman un anillo de pirrolidina sin sustituir.

7. Un compuesto, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde R<sup>4b</sup> se selecciona entre hidrógeno y alquilo C<sub>1-4</sub>, R<sup>4d</sup> es hidrógeno, L es -N(R<sup>4e</sup>)- y R<sup>4c</sup> y R<sup>4e</sup>, junto con

los átomos de carbono y el átomo de nitrógeno al que están unidos respectivamente  $R^{4c}$ ,  $R^{4d}$  y  $R^{4e}$  forman un anillo de pirrolidina sin sustituir o un anillo de piperidina sin sustituir.

5 8. Un compuesto, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 7, en donde  $R^{4c}$  y  $R^{4e}$ , junto con los átomos de carbono y el átomo de nitrógeno al que están unidos respectivamente  $R^{4c}$ ,  $R^{4d}$  y  $R^{4e}$ , forman un anillo de pirrolidina sin sustituir.

10 9. Un compuesto, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde  $R^{4d}$  es hidrógeno,  $R^{4e}$  se selecciona entre hidrógeno y alquilo  $C_{1-4}$  cuando L es  $-N(R^{4e})-$  y  $R^{4b}$  y  $R^{4c}$ , junto con los átomos de nitrógeno y carbono a los que  $R^{4b}$  y  $R^{4c}$  están unidos respectivamente, forman un anillo de pirrolidina sin sustituir o un anillo de piperidina sin sustituir.

15 10. Un compuesto, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 9, en donde  $R^{4b}$  y  $R^{4c}$ , junto con los átomos de nitrógeno y carbono a los que  $R^{4b}$  y  $R^{4c}$  están unidos respectivamente, forman un anillo de pirrolidina sin sustituir.

11. Un compuesto, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde L es  $-N(R^{4e})-$ .

20 12. Un compuesto, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, 9 y 10, en donde L es  $-O-$ .

13. Una composición farmacéutica que comprende:

25 un compuesto, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12; y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

30 14. Un compuesto, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, para su uso como un medicamento.

35 15. Un compuesto, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, para su uso en el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección seleccionada de reacciones de hipersensibilidad de tipo I, enfermedades autoinmunitarias, trastornos inflamatorios, cáncer y trastornos proliferativos no malignos.

40 16. Un compuesto, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, para su uso en el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección seleccionada de rinitis alérgica, asma, dermatitis atópica, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, lupus sistémico eritematoso, nefritis por lupus, psoriasis, púrpura trombocitopénica inmunitaria, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, síndrome de Sjögren, espondilitis anquilosante, enfermedad de Behcet, enfermedad de injerto contra hospedador, pénfigo vulgar, linfadenopatía plasmacítica idiopática, aterosclerosis, infarto de miocardio y trombosis.

45 17. Un compuesto, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, para su uso en el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección seleccionada de linfoma de células B, leucemia linfocítica crónica y mieloma múltiple.

50 18. Una combinación de una cantidad eficaz de un compuesto, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, y al menos un agente farmacológicamente activo adicional.

55 19. Una combinación de acuerdo con la reivindicación 18, en donde el agente farmacológicamente activo adicional es un fármaco antirreumático modificador de la enfermedad (DMARD).

20. Una combinación de acuerdo con la reivindicación 19, en donde el DMARD es metotrexato.