

TRADUZIONE DEL TESTO DEL BREVETTO EUROPEO N. 2970202

DAL TITOLO:

“DERIVATI DI PIRIDINILE E PIRIDINIL-TRIAZOLONE FUSO”

\*\*\* \*\*

Descrizione

### **CAMPO DELL'INVENZIONE**

**[0001]** Questa invenzione riguarda derivati di piridinile e piridinil triazolone fuso che sono inibitori di tirosin chinasi di Bruton (BTK), composizioni farmaceutiche che li contengono e inibitori per uso nel trattamento di malattie, disturbi e condizioni quali reazioni da ipersensibilità di Tipo I, malattie autoimmuni, disturbi infiammatori, cancro e disturbi proliferativi non maligni.

### **STATO DELL'ARTE DELL'INVENZIONE**

**[0002]** BTK è un membro della famiglia TEC di proteine tirosin chinasi non recettori, ed è coinvolta nella regolazione dello sviluppo, dell'attivazione e della sopravvivenza delle cellule B, attraverso la segnalazione del recettore per l'antigene delle cellule B (BCR), si veda W. N. Khan *et al.*, *Immunity* 3:283-299 (1995); e A. B. Satterzhwaite e O. N. Witte, *Immunol. Rev.* 175:120-127 (2000). La mutazione del gene che codifica BTK nell'uomo determina una condizione nota come agammaglobulinemia legata al cromosoma X (XLA), che è caratterizzata da ridotta funzione immunitaria, inclusi maturazione difettosa delle cellule B, diminuiti livelli di immunoglobulina e cellule B periferiche, diminuita risposta immunitaria indipendente dalle cellule T,

e attenuata mobilitazione di calcio dopo stimolazione di BCR, si veda F.S. Rosen *et al.*, *N. Engl. J. Med.* 333(7):431-440 (1995); e J. M. Lindvall *et al.*, *Immunol. Rev.* 203:200-215 (2005).

**[0003]** Il ruolo chiave di BTK nello sviluppo delle cellule B e nella via di segnalazione di BCR indica che l'inibizione di BTK può fornire vantaggio terapeutico, tra l'altro, per il trattamento di linfoma, disturbi infiammatori e malattie autoimmuni. Gli studi clinici che comportano la deplezione di cellule B mature attraverso il trattamento con rituximab indicano che l'artrite reumatoide, il lupus eritematoso sistemico (SLE) e la sclerosi multipla possono derivare dalla sovraespressione di cellule B, si veda J. C. Edwards *et al.*, *N. Engl. J. Med.* 350:2572-81 (2004); C. Favas e D. A. Isenberg, *Nat. Rev. Rheumatol.* 5:711-16 (2009); e S. L. Hauser *et al.*, *N. Engl. J. Med.* 358:676-88 (2008). Altri studi indicano che la via di BCR potrebbe essere coinvolta nella sopravvivenza di cellule tumorali in linfoma non Hodgkin e linfoma diffuso a grandi cellule B, Si veda R. Küppers. *Nat. Rev. Cancer* 5:251-62 (2005); e R.E. Davis *et al.*, *Nature* 463:88-92 (2010). In studi preclinici topi deficienti per BTK hanno mostrato una diminuita progressione della malattia in modelli murini di SLE e resistenza ad artrite collagene-indotta, si veda M.J. Shlomchik *et al.*, *J. Exp. Med.* 180:1295-1306 (1994); e L. Jansson e R. Holmdahl, *Clin. Exp. Immunol.* 94(3):459-65 (1993). Inoltre si è mostrato che un inibitore di BTK irreversibile elimina completamente l'artrite collagene-indotta nei topi, inibisce la produzione di autoanticorpi e lo sviluppo di

malattia renale in un modello di topo per SLE, e induce risposte cliniche oggettive in cani con linfoma non Hodgkin a cellule B spontaneo, si veda L. A. Honigberg *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 107(29):13075-80 (2010).

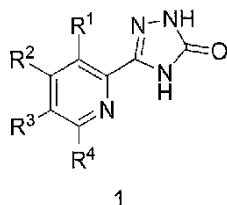
**[0004]** Alcuni inibitori di tirosin chinasi di Bruton sono descritti in WO 99/54286 A2, WO 2002/50071 A1, WO 2007/087068 A2, WO 2008/039218 A2, WO 2008/121742 A2, WO 2007/147771 A2, WO 2009/077334 A1, WO 2009/098144 A1, WO 2009/156284 A1, WO 2010/000633 A1, WO 2010/006947 A1, WO 2008/033834 A1, WO 2010/056875 A1, WO 2010/068788 A1 e WO 2010/068810 A2.

#### **SOMMARIO DELL'INVENZIONE**

**[0005]** Questa invenzione fornisce derivati di piridinile e di piridinil triazolone e loro sali farmaceuticamente accettabili. Questa invenzione fornisce anche composizioni farmaceutiche che contengono i derivati di triazolone e fornisce i composti per uso nel trattamento di malattie, disturbi e condizioni quali reazioni da ipersensibilità di Tipo I, malattie autoimmuni, disturbi infiammatori, cancro e disturbi proliferativi non maligni.

**[0006]** Un aspetto dell'invenzione fornisce composti di Formula

1:

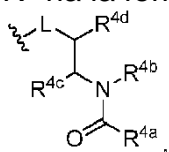



un loro tautomero o un sale farmaceuticamente accettabile del composto o tautomero, in cui:

$R^1$  è scelto tra idrogeno, alo, -CN,  $C_{1-4}$  alchile,  $C_{1-4}$  aloalchile, e -OR<sup>14</sup>;

$R^2$  e  $R^3$  sono scelti, ciascuno indipendentemente, tra idrogeno, alo, -CN,  $R^6$ , e  $R^7$  o  $R^2$  e  $R^3$ , insieme agli atomi di carbonio cui sono attaccati, formano un anello benzene o un anello piridina in cui l'anello benzene è sostituito facoltativamente con da uno a quattro sostituenti scelti indipendentemente tra alo, -CN,  $R^6$  e  $R^7$ , e l'anello piridina è sostituito facoltativamente con da uno a tre sostituenti scelti indipendentemente tra alo, -CN,  $R^6$  e  $R^7$ ;

$R^4$  ha la formula



in cui  indica un punto di attacco;

L è scelto tra -O-, -CH<sub>2</sub>O- e -N(R<sup>4e</sup>)-;

$R^{4a}$  è scelto tra -CH<sub>2</sub>R<sup>5</sup> ed etenile sostituito facoltativamente con da uno a tre sostituenti scelti indipendentemente tra alo, ciano, e  $R^7$ ; e

(a)  $R^{4c}$  è idrogeno,  $R^{4e}$  è scelto tra idrogeno e  $C_{1-4}$  alchile quando L è -N(R<sup>4e</sup>)-, e  $R^{4b}$  e  $R^{4d}$ , insieme all'atomo di azoto e agli atomi di carbonio a cui  $R^{4b}$ ,  $R^{4c}$  e  $R^{4d}$  sono rispettivamente attaccati, formano un anello pirrolidina o un anello piperidina, ciascun anello sostituito

facoltativamente con da uno a sei sostituenti scelti indipendentemente tra alo, C<sub>1-4</sub> alchile e C<sub>1-4</sub> aloalchile; o

(b) R<sup>4b</sup> è scelto tra idrogeno e C<sub>1-4</sub> alchile, R<sup>4d</sup> è idrogeno, L è -N(R<sup>4e</sup>)-, e R<sup>4c</sup> e R<sup>4e</sup>, insieme agli atomi di carbonio e a un atomo di azoto cui R<sup>4c</sup>, R<sup>4d</sup>, e R<sup>4e</sup> sono rispettivamente attaccati, formano un anello pirrolidina o un anello piperidina, ciascun anello sostituito facoltativamente con da uno a sei sostituenti scelti indipendentemente tra alo, C<sub>1-4</sub> alchile e C<sub>1-4</sub> aloalchile; oppure

(c) R<sup>4d</sup> è idrogeno, R<sup>4e</sup> è scelto tra idrogeno e C<sub>1-4</sub> alchile quando L è -N(R<sup>4e</sup>)-, e R<sup>4b</sup> e R<sup>4c</sup>, insieme agli atomi di azoto e carbonio cui R<sup>4b</sup> e R<sup>4c</sup> sono rispettivamente attaccati, formano anello pirrolidina o un anello piperidina, ciascun anello sostituito facoltativamente con da uno a sei sostituenti scelti indipendentemente tra alo, C<sub>1-4</sub> alchile, e C<sub>1-4</sub> aloalchile;

R<sup>5</sup> è scelto tra idrogeno, alo e C<sub>1-4</sub> alchile;

ciascun R<sup>6</sup> è scelto indipendentemente tra -OR<sup>8</sup>, -N(R<sup>8</sup>)R<sup>9</sup>, -NR<sup>8</sup>C(O)R<sup>9</sup>, -NHC(O)NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, -NR<sup>8</sup>C(O)NHR<sup>9</sup>, -C(O)R<sup>8</sup>, -C(O)OR<sup>8</sup>, -C(O)N(R<sup>8</sup>)R<sup>9</sup>, -C(O)N(R<sup>8</sup>)OR<sup>9</sup>, -C(O)N(R<sup>8</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -N(R<sup>8</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -SR<sup>8</sup>, -S(O)R<sup>7</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, e -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>8</sup>)R<sup>9</sup>;

ciascun R<sup>7</sup> è scelto indipendentemente tra

(a) C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>2-6</sub> alchenile e C<sub>2-6</sub> alchinile, ciascuno sostituito facoltativamente con da uno a cinque sostituenti scelti indipendentemente tra alo, osso, -CN e R<sup>10</sup>; e

(b) C<sub>3-10</sub> cicloalchil-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, C<sub>6-14</sub> aril-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, C<sub>2-6</sub> eterociclicil-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- e C<sub>1-9</sub> eteroaril-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, ciascuno sostituito facoltativamente con da uno a cinque sostituenti scelti indipendentemente tra alo, osso, -CN, R<sup>10</sup> e C<sub>1-6</sub> alchile sostituito facoltativamente con da uno a cinque sostituenti scelti indipendentemente tra alo, osso, -CN e R<sup>10</sup>;

ciascun R<sup>8</sup> e R<sup>9</sup> è scelto indipendentemente tra

(a) idrogeno;

(b) C<sub>1-6</sub> alchile, C<sub>2-6</sub> alchenile e C<sub>2-6</sub> alchinile, ciascuno sostituito facoltativamente con da uno a cinque sostituenti scelti indipendentemente tra alo, osso, -CN e R<sup>10</sup>; e

(c) C<sub>3-10</sub> cicloalchil-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, C<sub>6-14</sub> aril-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, C<sub>2-6</sub> eterociclicil-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- e C<sub>1-9</sub> eteroaril-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, ciascuno sostituito facoltativamente con da uno a cinque sostituenti scelti indipendentemente tra alo, osso, -CN, R<sup>10</sup> e C<sub>1-6</sub> alchile sostituito facoltativamente con da uno a cinque sostituenti scelti indipendentemente tra alo, osso, -CN e R<sup>10</sup>;

ciascun R<sup>10</sup> è scelto indipendentemente tra -OR<sup>11</sup>, -N(R<sup>11</sup>)R<sup>12</sup>, -N(R<sup>11</sup>)C(O)R<sup>12</sup>, -NHC(O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, -NR<sup>11</sup>C(O)NHR<sup>12</sup>, -C(O)R<sup>11</sup>, -C(O)OR<sup>11</sup>, -C(O)N(R<sup>11</sup>)R<sup>12</sup>, -C(O)N(R<sup>11</sup>)OR<sup>12</sup>, -C(O)N(R<sup>11</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -NR<sup>11</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -SR<sup>11</sup>, -S(O)R<sup>13</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, e -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>11</sup>)R<sup>12</sup>;

ciascun R<sup>11</sup> e R<sup>12</sup> è scelto indipendentemente tra

(a) idrogeno; e

(b) C<sub>1-6</sub> alchile e C<sub>3-10</sub> cicloalchil-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, ciascuno sostituito facoltativamente con da uno a cinque sostituenti scelti indipendentemente tra alo, osso, -CN, -OH, e -NH<sub>2</sub>;

ciascun  $R^{13}$  è scelto indipendentemente tra  $C_{1-6}$  alchile e  $C_{3-10}$  cicloalchil- $(CH_2)_m-$ , ciascuno sostituito facoltativamente con da uno a cinque sostituenti scelti indipendentemente tra alo, osso, -CN, -OH e - $NH_2$ ;

ciascun  $R^{14}$  è scelto indipendentemente tra idrogeno,  $C_{1-4}$  alchile e  $C_{1-4}$  aloalchile; e

ciascun  $m$  è scelto indipendentemente tra 0, 1, 2, 3, e 4;

in cui ciascun eteroarile ed eterociclile tra  $R^7$ ,  $R^8$  e  $R^9$  ha, indipendentemente, uno-quattro eteroatomi, ciascuno degli eteroatomi scelto indipendentemente tra N, O e S.

**[0007]** Un altro aspetto dell'invenzione fornisce un composto che è scelto nel gruppo di composti descritti negli esempi, loro tautomeri, stereoisomeri dei composti esemplificativi e loro tautomeri, e sali farmaceuticamente accettabili di qualsiasi dei summenzionati composti esemplificativi, tautomeri e stereoisomeri.

**[0008]** Un ulteriore aspetto dell'invenzione fornisce una composizione farmaceutica che include un composto di Formula 1, un suo tautomero o un sale farmaceuticamente accettabile del composto o tautomero come definito sopra, oppure un composto come definito nel paragrafo immediatamente precedente; e un eccipiente farmaceuticamente accettabile.

**[0009]** Un aspetto aggiuntivo dell'invenzione fornisce un composto di Formula 1, un suo tautomero o un sale farmaceuticamente accettabile del composto o tautomero come definito sopra, oppure un

composto selezionato dal gruppo di composti definiti sopra, per uso come medicinale.

**[0010]** Qui descritto è inoltre un composto di Formula 1, un suo tautomero o un sale farmaceuticamente accettabile del composto o tautomero come definito sopra, oppure un composto selezionato dal gruppo di composti definiti sopra, per uso nella produzione di un medicinale per il trattamento di una condizione associata a BTK.

**[0011]** Qui descritto è inoltre un composto di Formula 1, un suo tautomero o un sale farmaceuticamente accettabile del composto o tautomero come definito sopra, oppure un composto selezionato dal gruppo di composti definiti sopra, per uso nell'inibizione di BTK in un soggetto, in cui al soggetto è somministrata una quantità efficace del composto definito sopra.

**[0012]** Qui descritto è inoltre un composto di Formula 1, un suo tautomero o un sale farmaceuticamente accettabile del composto o tautomero come definito sopra, oppure un composto selezionato dal gruppo di composti definiti sopra, per uso nel trattamento di una malattia, disturbo o condizione associati a BTK in un soggetto, in cui al soggetto è somministrata una quantità efficace del composto definito sopra.

**[0013]** Un ulteriore aspetto dell'invenzione fornisce un composto di Formula 1, un suo tautomero o un sale farmaceuticamente accettabile del composto o tautomero come definito sopra, oppure un composto selezionato dal gruppo di composti definiti sopra, per uso nel

trattamento di una malattia, disturbo o condizione scelti tra reazioni da ipersensibilità di Tipo I, malattie autoimmuni, disturbi infiammatori, cancro e disturbi proliferativi non maligni.

**[0014]** Un altro aspetto dell'invenzione fornisce un composto di Formula 1, un suo tautomero o un sale farmaceuticamente accettabile del composto o tautomero come definito sopra, oppure un composto selezionato dal gruppo di composti definiti sopra, per uso nel trattamento di una malattia, un disturbo o una condizione selezionati tra rinite allergica, asma, dermatite atopica, artrite reumatoide, sclerosi multipla, lupus eritematoso sistemico, psoriasi, porpora trombocitopenica autoimmune, malattia infiammatoria intestinale, broncopneumopatia ostruttiva cronica, sindrome di Sjögren, spondilite anchilosante, malattia di Behçet, malattia da trapianto contro l'ospite, pemfigo volgare, linfadenopatia plasmocitica idiopatica, aterosclerosi, infarto del miocardio e trombosi.

**[0015]** Un altro aspetto dell'invenzione fornisce un composto di Formula 1, un suo tautomero o un sale farmaceuticamente accettabile del composto o tautomero come definito sopra, oppure un composto selezionato dal gruppo di composti definiti sopra, per uso nel trattamento di una malattia, un disturbo o una condizione scelti tra linfoma a cellule B, leucemia linfatica cronica e mieloma multiplo.

**[0016]** Un ulteriore aspetto dell'invenzione fornisce una combinazione di una quantità efficace di un composto di Formula 1, un suo tautomero o un sale farmaceuticamente accettabile del composto o

tautometro come definito sopra, oppure un composto selezionato dal gruppo di composti definiti sopra, e almeno un agente farmacologicamente attivo supplementare.

## **DESCRIZIONE DETTAGLIATA DELL'INVENZIONE**

**[0017]** Se non altrimenti indicato, questa divulgazione usa le definizioni fornite di seguito.

**[0018]** “Sostituito”, quando usato in relazione a un sostituito o porzione (per esempio, un gruppo C<sub>1-6</sub>alchile), indica che uno o più atomi di idrogeno del sostituito o della porzione sono stati sostituiti con uno o più atomi o gruppi non idrogeno, purché i requisiti di valenza siano soddisfatti e che dalla sostituzione risulti un composto chimicamente stabile.

**[0019]** “Circa” o “approssimativamente”, quando usati in relazione a una variabile numerica misurabile, si riferiscono al valore indicato della variabile e a tutti i valori della variabile che rientrano nell'errore sperimentale del valore indicato o entro  $\pm$  il 10 per cento del valore indicato, qualunque sia quello maggiore.

**[0020]** “Alchile” si riferisce a gruppi idrocarburici saturi a catena lineare e ramificati, aventi generalmente un numero specifico di atomi di carbonio (per esempio, C<sub>1-4</sub> alchile si riferisce a un gruppo alchile avente da 1 a 4 (cioè 1, 2, 3 o 4) atomi di carbonio, C<sub>1-6</sub> alchile si riferisce a un gruppo alchile avente da 1 a 6 atomi di carbonio, e così via). Esempi di gruppi alchile includono metile, etile, *n*-propile, *i*-propile, *n*-butile, *s*-butile, *i*-butile, *t*-butile, pent-1-ile, pent-2-ile, pent-3-ile, 3-

metilbut-1-ile, 3-metilbut-2-ile, 2-metilbut-2-ile, 2,2,2-trimetilet-1-ile, *n*-esile, e simili.

**[0021]** “Alchenile” si riferisce a gruppi idrocarburici a catena lineare e ramificati aventi uno o più doppi legami carbonio-carbonio, e aventi generalmente un numero specificato di atomi di carbonio. Esempi di gruppi alchenile includono etenile, 1-propen-1-ile, 1-propen-2-ile, 2-propen-1-ile, 1-buten-1-ile, 1-buten-2-ile, 3-buten-1-ile, 3-buten-2-ile, 2-buten-1-ile, 2-buten-2-ile, 2-metil-1-propen-1-ile, 2-metil-2-propen-1-ile, 1,3-butadien-1-ile, 1,3-butadien-2-ile, e simili.

**[0022]** “Alchinile” si riferisce a gruppi idrocarburici a catena lineare o ramificati aventi uno o più tripli legame carbonio-carbonio, e aventi generalmente un numero specificato di atomi di carbonio. Esempi di gruppi alchinile includono etinile, 1-propin-1-ile, 2-propin-1-ile, 1-butin-1-ile, 3-butin-1-ile, 3-butin-2-ile, 2-butin-1-ile, e simili.

**[0023]** “Alo”, “alogen-” e “alogeno” possono essere usati in modo intercambiabile e si riferiscono a fluoro, cloro, bromo, e iodio.

**[0024]** “Aloalchile”, “aloalchenile” e “aloalchinile” si riferiscono, rispettivamente, a gruppi alchile, alchenile, e alchinile sostituiti con uno o più atomi di alogeno, in cui alchile, alchenile, e alchinile sono definiti sopra, e aventi generalmente un numero specificato di atomi di carbonio. Esempi di gruppi aloalchile includono fluorometile, difluorometile, trifluorometile, clorometile, diclorometile, triclorometile, e simili.

**[0025]** “Cicloalchile” si riferisce a gruppi idrocarburici monociclici e biciclici saturi, aventi generalmente un numero specificato di atomi di carbonio che comprendono l'anello o gli anelli (per esempio, C<sub>3-10</sub> cicloalchile si riferisce a un gruppo cicloalchile avente da 3 a 10 atomi di carbonio come elementi di anello). Gruppi idrocarburici biciclici possono includere anelli spiro (due anelli che condividono un atomo di carbonio), anelli fusi (due anelli che condividono due atomi di carbonio e il legame tra i due atomi di carbonio comuni) e anelli a ponte (due anelli che condividono due atomi di carbonio, ma non un legame comune). Il gruppo cicloalchile può essere attaccato attraverso qualsiasi atomo di anello a meno che tale attacco contravvenga ai requisiti di valenza.

**[0026]** Esempi di gruppi cicloalchile monociclici includono ciclopropile, ciclobutile, ciclopentile, cicloesile, e simili. Esempi di gruppi cicloalchile biciclici fusi includono biciclo[2.1.0]pentanile (vale a dire, biciclo[2.1.0]pentan-1-ile, biciclo[2.1.0]pentan-2-ile, e biciclo[2.1.0]pentan-5-ile), biciclo[3.1.0]esanile, biciclo[3.2.0]eptanile, biciclo[4.1.0]eptanile, biciclo[3.3.0]ottanile, biciclo[4.2.0]ottanile, biciclo[4.3.0]nonanile, biciclo[4.4.0]decanile, e simili. Esempi di gruppi cicloalchile a ponte includono biciclo[2.1.1]esanile, biciclo[2.2.1]eptanile, biciclo[3.1.1]eptanile, biciclo[2.2.2]ottanile, biciclo[3.2.1]ottanile, biciclo[4.1.1]ottanile, biciclo[3.3.1]nonanile, biciclo[4.2.1]nonanile, biciclo[3.3.2]decanile, biciclo[4.2.2]decanile, biciclo[4.3.1]decanile, biciclo[3.3.3]undecanile, biciclo[4.3.2]undecanile,

biciclo[4.3.3]dodecanile, e simili. Esempi di gruppi cicloalchile spiro includono spiro[3.3]eptanile, spiro[2.4]eptanile, spiro[3.4]ottanile, spiro[2.5]ottanile, spiro[3.5]nonanile, e simili.

**[0027]** “Cicloalchilidene” si riferisce a gruppi cicloalchile monociclici bivalenti, in cui cicloalchile è definito sopra, i quali sono attaccati attraverso un singolo atomo di carbonio del gruppo e aventi generalmente un numero specificato di atomi di carbonio che comprendono l'anello (per esempio, C<sub>3-6</sub> cicloalchilidene si riferisce a un gruppo cicloalchilidene avente da 3 a 6 atomi di carbonio come elementi di anello). Esempi includono ciclopropilidene, ciclobutilidene, ciclopentilidene e cicloesilidene.

**[0028]** “Cicloalchenile” si riferisce a gruppi idrocarburici monociclici e biciclici parzialmente insaturi, aventi generalmente un numero specificato di atomi di carbonio che comprendono l'anello o gli anelli. Come con gruppi cicloalchile, i gruppi cicloalchenile biciclici possono includere anelli spiro, fusi o a ponte. Analogamente, il gruppo cicloalchenile potrebbe essere attaccato attraverso qualsiasi atomo di anello e, quando dichiarato, potrebbe includere uno o più sostituenti non idrogeno a meno che tale attacco o tale sostituzione contravvengano ai requisiti di valenza. Esempi di gruppi cicloalchenile includono gli analoghi parzialmente insaturi dei gruppi cicloalchile descritti sopra, come ciclobutenile (vale a dire, ciclobuten-1-ile e ciclobuten-3-ile), ciclopentenile, cicloesenile, biciclo[2.2.1]ept-2-enile, e simili.

**[0029]** “Arile” si riferisce a idrocarburi aromatici monociclici completamente insaturi e a idrocarburi policiclici aventi almeno un anello aromatico, entrambi i gruppi arile, monociclici e policiclici, avendo generalmente un numero specificato di atomi di carbonio che comprendono i loro elementi di anello (per esempio, C<sub>6-14</sub> arile si riferisce a un gruppo arile avente da 6 a 14 atomi di carbonio come membri di anello). Il gruppo cicloalchile può essere attaccato attraverso qualsiasi atomo di anello a meno che tale attacco contravvenga ai requisiti di valenza. Esempi di gruppi arile includono fenile, ciclobutabenzenile, indenile, naftalenile, benzocicloeptanile, bifenilenile, fluorenile, gruppi derivati dal catione cicloeptatrienico, e simili.

**[0030]** “Arlene” si riferisce a gruppi arile bivalenti, in cui arile è definito sopra. Esempi di gruppi arilene includono fenilene (cioè, benzene-1,2-diile).

**[0031]** “Eterociclo” ed “eterociclile” possono essere usati in modo intercambiabile e si riferiscono a gruppi monociclici o biciclici saturi o parzialmente insaturi aventi atomi di anello composti da atomi di carbonio e da 1 a 4 eteroatomi selezionati indipendentemente tra azoto, ossigeno, e zolfo. Sia i gruppi monociclici sia quelli biciclici hanno generalmente un numero specificato di atomi di carbonio nel loro anello o nei loro anelli (per esempio, C<sub>2-6</sub> eterociclile si riferisce a un gruppo eterociclile avente da 2 a 6 atomi di carbonio e da 1 a 4 eteroatomi come membri di anello). Come con i gruppi cicloalchile biciclici, i gruppi eterociclile biciclici possono includere anelli spiro, anelli

fusi e anelli a ponte. Il gruppo eterociclice può essere attaccato attraverso qualsiasi atomo di anello a meno che tale attacco contravvenga ai requisiti di valenza o porti a un composto chimicamente instabile. Esempi di gruppi eterociclici monociclici includono ossiranile, tiiranile, aziridinile (per esempio, aziridin-1-ile e aziridin-2-ile), ossetanile, tietanile, azetidile, tetraidrofuranile, tetraidrotiofenile, pirrolidinile, tetraidropiranile, tetraidrotiopiranile, piperidinile, 1,4-diossanile, 1,4-ossatiane, morfolinile, 1,4-ditiane, piperazinile, 1,4-azatiane, ossepanile, tiepanile, azepanile, 1,4-diossepanile, 1,4-ossatiepanile, 1,4-ossazepanile, 1,4-ditiepanile, 1,4-tiazepanile, 1,4-diazepanile, 3,4-diidro-2H-piranile, 5,6-diidro-2H-piranile, 2H-piranile, 1,2-diidropiridina, 1,2,3,4-tetraidropiridinile e 1,2,5,6-tetraidropiridinile.

**[0032]** “Eterociclo-diile” si riferisce a gruppi eterociclici che sono attaccati attraverso due atomi di anello del gruppo, in cui eterociclice è definito sopra. Essi hanno generalmente un numero specificato di atomi di carbonio nel loro anello o nei loro anelli (per esempio, C<sub>2-6</sub> eterociclo-diile si riferisce a un gruppo eterociclo-diile avente da 2 a 6 atomi di carbonio e da 1 a 4 eteroatomi come membri di anello). Esempi di gruppi eterociclo-diile includono gli analoghi multivalenti dei gruppi eterociclo descritti sopra, quali morfolina-3,4-diile, pirrolidina-1,2-diile, 1-pirrolidinil-2-ilidene, 1-piridinil-2-ilidene, 1-(4*H*)-pirazolil-5-ilidene, 1-(3*H*)-imidazolil-2-ilidene, 3-ossazolil-2-ilidene, 1-piperidinil-2-ilidene, 1-piperazinil-6-ilidene, e simili.

**[0033]** “Eteroarile” si riferisce a gruppi aromatici monociclici insaturi e a gruppi policiclici aventi almeno un anello aromatico, ciascuno dei gruppi avendo atomi di anello composti da atomi di carbonio e da 1 a 4 eteroatomi indipendentemente selezionati tra azoto, ossigeno, e zolfo. Sia i gruppi monociclici sia quelli policiclici hanno generalmente un numero specifico di atomi di carbonio come membri di anello (per esempio, C<sub>1-9</sub> eteroarile si riferisce a un gruppo eteroarile avente da 1 a 9 atomi di carbonio e da 1 a 4 eteroatomi come membri di anello) e possono includere qualsiasi gruppo biciclico in cui qualsiasi degli eterocicli monociclici elencati sopra è fuso a un anello benzenico. Il gruppo eteroarile può essere attaccato attraverso qualsiasi atomo di anello a meno che tale attacco contravvenga ai requisiti di valenza o porti a un composto chimicamente instabile. Esempi di gruppi eteroarile includono gruppi monociclici come pirrolile (per esempio, pirrol-1-ile, pirrol-2-ile, e pirrol-3-ile), furanile, tiofeneile, pirazolile, imidazolile, isossazolile, ossazolile, isotiazolile, tiazolile, 1,2,3-triazolile, 1,3,4-triazolile, 1-ossa-2,3-diazolile, 1-ossa-2,4-diazolile, 1-ossa-2,5-diazolile, 1-ossa-3,4-diazolile, 1-tia-2,3-diazolile, 1-tia-2,4-diazolile, 1-tia-2,5-diazolile, 1-tia-3,4-diazolile, tetrazolile, piridinile, piridazinile, pirimidinile e pirazinile.

**[0034]** Esempi di gruppi eteroarile includono anche gruppi biciclici quali benzofuranile, isobenzofuranile, benzotiofenile, benzo[c]tiofenile, indolile, 3*H*-indolile, isoindolile, 1*H*-isoindolile, indolinile, isoindolinile, benzimidazolile, indazolile, benzotriazolile, 1*H*-

pirrolo[2,3-*b*]piridinile, 1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridinile, 1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridinile, 1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridinile, 3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridinile, 3*H*-imidazo[4,5-*c*]piridinile, 1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridinile, 1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridinile, 1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridinile, 1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridinile, 7*H*-purinile, indolizinile, imidazo[1,2-*a*]piridinile, imidazo[1,5-*a*]piridinile, pirazolo[1,5-*a*]piridinile, pirrolo[1,2-*b*]piridazinile, imidazo[1,2-*c*]pirimidinile, chinolinile, isochinolinile, cinnolinile, chinazolinile, chinossalinile, ftalazinile, 1,6-naftiridinile, 1,7-naftiridinile, 1,8-naftiridinile, 1,5-naftiridinile, 2,6-naftiridinile, 2,7-naftiridinile, pirido[3,2-*d*]pirimidinile, pirido[4,3-*d*]pirimidinile, pirido[3,4-*d*]pirimidinile, pirido[2,3-*d*]pirimidinile, pirido[2,3-*b*]pirazinile, pirido[3,4-*b*]pirazinile, pirimido[5,4-*d*]pirimidinile, pirazino[2,3-*b*]pirazinile, e pirimido[4,5-*d*]pirimidinile.

**[0035]** “Eteroarilene” si riferisce a gruppi eteroarile che sono attaccati attraverso due atomi di anello del gruppo, in cui eteroarile è definito sopra. Essi hanno generalmente un numero specificato di atomi di carbonio nel loro anello o nei loro anelli (per esempio, C<sub>3-5</sub> eteroarilene si riferisce a un gruppo eteroarilene avente da 3 a 5 atomi di carbonio e da 1 a 4 eteroatomi come membri di anello). Esempi di gruppi eteroarilene includono gli analoghi multivalenti dei gruppi eteroarile descritti sopra, quali piridina-2,3-diile, piridina-3,4-diile, pirazol-4,5-diile, pirazol-3,4-diile, e simili.

**[0036]** “Osso” si riferisce a un ossigeno legato da doppio legame (=O).

**[0037]** “Gruppo uscente” si riferisce a qualsiasi gruppo che esce da una molecola durante un processo di frammentazione, incluse reazioni di sostituzione, reazioni di eliminazione e reazioni di addizione-eliminazione. I gruppi uscenti potrebbero essere nucleofughi, in cui il gruppo esce con una coppia di elettroni che precedentemente servivano da legame tra il gruppo uscente e la molecola oppure potrebbero essere elettrofughi, in cui il gruppo esce senza la coppia di elettroni. La capacità di uscire di un gruppo uscente nucleofugo dipende dalla sua forza di base, le basi più forti essendo i gruppi uscenti più poveri. Gruppi uscenti nucleofughi comuni includono azoto (per esempio, di sali di diazonio); solfonati, inclusi alchilsolfonati (per esempio, mesilato), fluoroalchilsolfonati (per esempio, triflato, esaflato, nonaflato, e tresilato), e arilsolfonati (per esempio, tosilato, brosilato, closilato e nosilato). Altri includono carbonati, ioni alogenuro, anioni carbossilati, ioni fenolato e alcossidi. Alcune basi più forti quali  $\text{NH}_2^-$  e  $\text{OH}^-$  possono essere rese gruppi uscenti migliori mediante trattamento con un acido. Gruppi uscenti elettrofughi comuni includono il protone,  $\text{CO}_2$  e metalli.

**[0038]** “Enantiomero opposto” si riferisce a una molecola che è un'immagine speculare non sovrapponibile di una molecola di riferimento, che può essere ottenuta invertendo tutti i centri stereogenici della molecola di riferimento. Per esempio, se la molecola di riferimento ha configurazione stereochimica assoluta S, allora l'enantiomero opposto ha configurazione stereochimica assoluta R. Similmente, se la

molecola di riferimento ha configurazione stereochimica assoluta S,S, allora l'enantiomero opposto ha configurazione stereochimica R,R, e così via.

**[0039]** “Stereoisomero” e “stereoisomeri” di un composto con configurazione stereochimica data si riferiscono all'enantiomero opposto del composto e a qualsiasi diastereoisomero, inclusi isomeri geometrici (Z/E) del composto. Per esempio, se un composto avesse configurazione stereochimica S,R,Z, i suoi stereoisomeri includerebbero il suo enantiomero opposto avente configurazione R,S,Z, e i suoi diastereomeri aventi configurazione S,S,Z, configurazione R,R,Z, configurazione S,R,E, configurazione R,S,E, configurazione S,S,E, e configurazione R,R,E. Se la configurazione stereochimica di un composto non è specificata, allora “stereoisomero” si riferisce a una qualsiasi delle possibili configurazioni stereochimiche del composto.

[40] “Stereoisomero sostanzialmente puro” e sue varianti si riferiscono a un campione contenente un composto avente una specifica configurazione stereochimica e che comprende almeno circa il 95% del campione.

**[0041]** “Stereoisomero puro” e sue varianti si riferisce a un campione contenente un composto avente una specifica configurazione stereochimica e che comprende almeno circa il 99,5% del campione.

**[0042]** “Soggetto” si riferisce a un mammifero, incluso un essere umano.

**[0043]** Sostanze “farmaceuticamente accettabili” si riferiscono alle sostanze che sono adatte alla somministrazione ai soggetti.

**[0044]** “Trattare” si riferisce a far regredire, alleviare, impedire la progressione di una malattia, un disturbo o una condizione a cui si applica tale termine, o a prevenirli, oppure a far regredire, alleviare, impedire la progressione di uno o più sintomi di tale disturbo, malattia o condizione, o a prevenirli.

**[0045]** “Trattamento” si riferisce all'azione di “trattare”, come definita immediatamente sopra.

**[0046]** “Farmaco”, “sostanza farmaceutica”, “principio farmaceutico attivo”, e simili si riferiscono a un composto (per esempio, composti di Formula 1, inclusi composti subgenerici specificamente menzionati nella descrizione) che potrebbe essere usato per trattare un soggetto che necessita di trattamento.

**[0047]** “Quantità efficace” di un farmaco, “quantità terapeuticamente efficace” di un farmaco, e simili, si riferiscono alla quantità del farmaco che può essere usata per trattare un soggetto e che può dipendere, tra l'altro, dal peso e dall'età del soggetto e dalla via di somministrazione.

**[0048]** “Eccipiente” si riferisce a qualsiasi diluente o veicolo per un farmaco.

**[0049]** “Composizione farmaceutica” si riferisce alla combinazione di una o più sostanze farmaceutiche e di uno o più eccipienti.

**[0050]** “Prodotto farmaceutico”, “formulazione farmaceutica”, “forma farmaceutica”, “forma farmaceutica finale” e simili si riferiscono a una composizione farmaceutica adatta al trattamento di un soggetto che necessita di trattamento, e che può essere generalmente nella forma di compresse, capsule, bustine contenenti polvere o granuli, soluzioni o sospensioni liquide, cerotti, film, e simili.

**[0051]** “Condizione associata a BTK” ed espressioni simili si riferiscono a una malattia, un disturbo o una condizione in un soggetto per cui l’inibizione di BTK può fornire un vantaggio terapeutico o profilattico.

**[0052]** In tutta la descrizione sono impiegate le seguenti abbreviazioni: Ac (acetile); ACN (acetonitrile); AIBN (azo-bis-isobutirronitrile); API (principio farmaceutico attivo); aq (acquoso); Boc (*terz*-butossicarbonile); Cbz (carbobenzilossi); CDI (1,1'-carbonildiimidazolo); dba (dibenzilideneacetone); DBU (1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-1(7)-ene); DCC (1,3-dicicloesilcarbodiimmide); DCM (diclorometano); DIPEA (*N,N*-diisopropilettilammina, base di Hünig); DMA (*N,N*-dimetilacetammide); DMAP (4-dimetilamminopiridina); DMARD (farmaco antireumatico che modifica la malattia); DME (1,2-dimetossietano); DMF (*N,N*-dimetilformammide); DMSO (dimetilsolfossido); DPPA (difenilfosforil azide); dppf (1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocene); DTT (ditiotreitolo); EDA (alcol dodecilico etossilato), Brj@35); EDC (*N*-(3-dimetilamminopropil)-*N'*-etilcarbodiimmide); EDTA (acido etilendiamminatetraacetico); ee

(eccesso enantiomerico); eq (equivalenti); Et (etile); Et<sub>3</sub>N (triethylammina); EtOAc (etilacetato); EtOH (etanolo); 5-FAM (5-carbossifluoresceina); HATU (2-(3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio esafluorofosfato (V)); HEPES (acido 4-(2-idrossietil)piperazina-1-etansolfonico); HOAc (acido acetico); HOBT (1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-1-olo); IC<sub>50</sub> (concentrazione a un'inibizione del 50%); IPA (isopropanolo); IPAc (isopropilacetato); IPE (isopropiletere); LDA (litio diisopropilammide); LiHMDS (litio bis(trimetilsilil)ammide); mCPBA (acido m-cloroperossibenzoico); Me (metile); MeOH (metanolo); MTBE (metil *terz*-butiletere); mp (punto di fusione); NaO*t*-Bu (butossido terziario di sodio); NMM (N-metilmorfolina); NMP (1-metil-2-pirrolidinone); PE (etere di petrolio); Ph (fenile); pIC<sub>50</sub> (-log<sub>10</sub>(IC<sub>50</sub>), in cui IC<sub>50</sub> è data in unità molar (M)); Pr (propile); *i*-Pr (isopropile); PTFE (politetrafluoroetilene); RT (temperatura ambiente, circa da 20°C a 25°C); TCEP (*tris*(2-carbossietil)fosfina); Tf (trifluorometilsolfonile); TFA (acido trifluoroacetico); TFAA (anidride 2,2,2-trifluoroacetica); THF (tetraidrofurano); TMS (trimetilsilile); e tampone Tris (tampone 2-ammino-2-idrossimetil-propan-1,3-diolo).

**[0053]** Come descritto di seguito questa divulgazione riguarda composti di Formula 1, loro tautomeri, e loro sali farmaceuticamente accettabili. Questa divulgazione riguarda anche materiali e metodi per preparare composti di Formula 1, composizioni farmaceutiche che li contengono, e l'uso di composti di Formula 1 e dei loro sali farmaceuticamente accettabili (facoltativamente in combinazione con

altri agenti farmacologicamente attivi) per il trattamento di reazioni di ipersensibilità di Tipo I, malattie autoimmuni, disturbi infiammatori, cancro, disturbi proliferativi non maligni e altre malattie, disturbi o condizioni associati a BTK.

**[0054]** Oltre ai composti specifici negli esempi, i composti di Formula 1 includono quelli in cui: (i)  $R^1$  è scelto tra idrogeno, alo, metile, e  $-OCH_3$ ; (ii)  $R^1$  è scelto tra idrogeno, alo, e metile; (iv)  $R^1$  è scelto tra idrogeno e metile; oppure (v)  $R^1$  è idrogeno.

**[0055]** Oltre, o in alternativa, a una delle forme di realizzazione (i)-(v) nel paragrafo immediatamente precedente, i composti di Formula 1 includono quelli in cui: (vi)  $R^2$  e  $R^3$  sono scelti, ciascuno indipendentemente, tra idrogeno, alo, e metile; (vii)  $R^2$  e  $R^3$  sono scelti, ciascuno indipendentemente, tra idrogeno, fluoro, cloro, e metile; (viii)  $R^2$  è metile e  $R^3$  è idrogeno; (ix)  $R^2$  è idrogeno e  $R^3$  è metile; oppure (x)  $R^2$  e  $R^3$  sono, ciascuno, idrogeno.

**[0056]** Oltre, o in alternativa, a una delle forme di realizzazione (i)-(v) di cui sopra, i composti di Formula 1 includono quelli in cui  $R^2$  e  $R^3$ , insieme agli atomi di carbonio cui sono attaccati, formano un anello benzene, e: (xi) l'anello benzene è sostituito facoltativamente con da uno a quattro sostituenti scelti indipendentemente tra alo,  $-CN$ ,  $R^6$  e  $R^7$ ; (xii) l'anello benzene è sostituito facoltativamente con da uno a quattro sostituenti scelti indipendentemente tra alo e  $C_{1-6}$  alchile; (xiii) l'anello benzene è sostituito facoltativamente con da uno a quattro sostituenti scelti indipendentemente tra fluoro, cloro, e metile; (xiv) l'anello

benzene è sostituito facoltativamente con da uno a due sostituenti scelti indipendentemente tra fluoro, cloro, e metile; oppure (xv) l'anello benzene non è sostituito.

**[0057]** Oltre, o in alternativa, a una delle forme di realizzazione (i)-(v) di cui sopra, i composti di Formula 1 includono quelli in cui  $R^2$  e  $R^3$ , insieme agli atomi di carbonio cui sono attaccati, formano un anello piridina, e: (xvi) l'anello piridina è sostituito facoltativamente con da uno a tre sostituenti scelti indipendentemente tra alo, -CN,  $R^6$  e  $R^7$ ; (xvii) l'anello piridina è sostituito facoltativamente con da uno a tre sostituenti scelti indipendentemente tra alo e  $C_{1-6}$  alchile; (xviii) l'anello piridina è sostituito facoltativamente con da uno a tre sostituenti scelti indipendentemente tra fluoro, cloro e metile; (xix) l'anello piridina è sostituito facoltativamente con da uno a due sostituenti scelti indipendentemente tra fluoro, cloro e metile; oppure (xx) l'anello piridina non è sostituito.

**[0058]** Oltre, o in alternativa, a una delle forme di realizzazione (i)-(v) di cui sopra, i composti di Formula 1 includono quelli in cui  $R^2$  e  $R^3$ , insieme agli atomi di carbonio cui sono attaccati, formano un anello piridina avente un atomo di anello azoto che è legato direttamente all'atomo di carbonio attaccato a  $R^3$ , e: (xxi) l'anello piridina è sostituito facoltativamente con da uno a tre sostituenti scelti indipendentemente tra alo, -CN,  $R^6$  e  $R^7$ ; (xxii) l'anello piridina è sostituito facoltativamente con da uno a tre sostituenti scelti indipendentemente tra alo e  $C_{1-6}$  alchile; (xxiii) l'anello piridina è sostituito facoltativamente con da uno a

tre sostituenti scelti indipendentemente tra fluoro, cloro e metile; (xxiv) l'anello piridina è sostituito facoltativamente con da uno a due sostituenti scelti indipendentemente tra fluoro, cloro e metile; oppure (xxv) l'anello piridina non è sostituito.

**[0059]** Oltre, o in alternativa, a una delle forme di realizzazione (i)-(v) di cui sopra, o una delle forme di realizzazione (vi)-(xxv) dei precedenti paragrafi, i composti di Formula 1 includono quelli in cui L è -N(R<sup>4e</sup>)-, R<sup>4c</sup> è idrogeno, e R<sup>4b</sup> e R<sup>4d</sup>, insieme all'atomo di azoto e agli atomi di carbonio cui R<sup>4b</sup>, R<sup>4c</sup> e R<sup>4d</sup> sono rispettivamente attaccati, formano un anello pirrolidina, e: (xxvi) R<sup>4e</sup> è scelto tra idrogeno e C<sub>1-4</sub> alchile, e l'anello pirrolidina è sostituito facoltativamente con da uno a sei sostituenti scelti indipendentemente tra alo, C<sub>1-4</sub> alchile, e C<sub>1-4</sub> aloalchile; (xxvii) R<sup>4e</sup> è scelto tra idrogeno e C<sub>1-4</sub> alchile, e l'anello pirrolidina è sostituito facoltativamente con da uno a quattro sostituenti scelti indipendentemente tra alo, C<sub>1-4</sub> alchile, e C<sub>1-4</sub> aloalchile; (xxviii) R<sup>4e</sup> è idrogeno e l'anello pirrolidina è sostituito facoltativamente con da uno a quattro sostituenti scelti indipendentemente tra alo, C<sub>1-4</sub> alchile, e C<sub>1-4</sub> aloalchile; (xxix) R<sup>4e</sup> è idrogeno e l'anello pirrolidina è sostituito facoltativamente con da uno a due sostituenti scelti indipendentemente tra alo, C<sub>1-4</sub> alchile, e C<sub>1-4</sub> aloalchile; oppure (xxx) R<sup>4e</sup> è idrogeno e l'anello pirrolidina non è sostituito.

**[0060]** Oltre, o in alternativa, a una delle forme di realizzazione (i)-(v) di cui sopra, o una delle forme di realizzazione (vi)-(xxv) dei precedenti paragrafi, i composti di Formula 1 includono quelli in cui L è -

$N(R^{4e})-$ ,  $R^{4c}$  è idrogeno, e  $R^{4b}$  e  $R^{4d}$ , insieme all'atomo di azoto e agli atomi di carbonio cui  $R^{4b}$ ,  $R^{4c}$  e  $R^{4d}$  sono rispettivamente attaccati, formano un anello piperidina, e: (xxx)  $R^{4e}$  è scelto tra idrogeno e  $C_{1-4}$  alchile, e l'anello piperidina è sostituito facoltativamente con da uno a sei sostituenti scelti indipendentemente tra alo,  $C_{1-4}$  alchile, e  $C_{1-4}$  aloalchile; (xxxii)  $R^{4e}$  è scelto tra idrogeno e  $C_{1-4}$  alchile, e l'anello piperidina è sostituito facoltativamente con da uno a quattro sostituenti scelti indipendentemente tra alo,  $C_{1-4}$  alchile, e  $C_{1-4}$  aloalchile; (xxxiii)  $R^{4e}$  è idrogeno e l'anello piperidina è sostituito facoltativamente con da uno a quattro sostituenti scelti indipendentemente tra alo,  $C_{1-4}$  alchile, e  $C_{1-4}$  aloalchile; (xxxiv)  $R^{4e}$  è idrogeno e l'anello piperidina è sostituito facoltativamente con da uno a due sostituenti scelti indipendentemente tra alo,  $C_{1-4}$  alchile, e  $C_{1-4}$  aloalchile; oppure (xxxv)  $R^{4e}$  è idrogeno e l'anello piperidina non è sostituito.

**[0061]** Oltre, o in alternativa, a una delle forme di realizzazione (i)-(v) di cui sopra, o una delle forme di realizzazione (vi)-(xxv) dei precedenti paragrafi, i composti di Formula 1 includono quelli in cui L è - $N(R^{4e})-$ ,  $R^{4c}$  è idrogeno, e  $R^{4b}$  e  $R^{4d}$ , insieme all'atomo di azoto e agli atomi di carbonio cui  $R^{4b}$ ,  $R^{4c}$  e  $R^{4d}$  sono rispettivamente attaccati, formano un anello pirrolidina, e: (xxvi)  $R^{4e}$  è scelto tra idrogeno e  $C_{1-4}$  alchile, e l'anello pirrolidina è sostituito facoltativamente con da uno a sei sostituenti scelti indipendentemente tra alo,  $C_{1-4}$  alchile, e  $C_{1-4}$  aloalchile; (xxvii)  $R^{4e}$  è scelto tra idrogeno e  $C_{1-4}$  alchile, e l'anello pirrolidina è sostituito facoltativamente con da uno a quattro sostituenti

scelti indipendentemente tra alo, C<sub>1-4</sub> alchile, e C<sub>1-4</sub> aloalchile; (xxviii) R<sup>4e</sup> è idrogeno e l'anello pirrolidina è sostituito facoltativamente con da uno a quattro sostituenti scelti indipendentemente tra alo, C<sub>1-4</sub> alchile, e C<sub>1-4</sub> aloalchile; (xxix) R<sup>4e</sup> è idrogeno e l'anello pirrolidina è sostituito facoltativamente con da uno a due sostituenti scelti indipendentemente tra alo, C<sub>1-4</sub> alchile, e C<sub>1-4</sub> aloalchile; oppure (xxx) R<sup>4e</sup> è idrogeno e l'anello pirrolidina non è sostituito.

**[0062]** Oltre, o in alternativa, a una delle forme di realizzazione (i)-(v) di cui sopra, o una delle forme di realizzazione (vi)-(xxv) dei precedenti paragrafi, i composti di Formula 1 includono quelli in cui L è -N(R<sup>4e</sup>)-, R<sup>4c</sup> è idrogeno, e R<sup>4b</sup> e R<sup>4d</sup>, insieme all'atomo di azoto e agli atomi di carbonio cui R<sup>4b</sup>, R<sup>4c</sup> e R<sup>4d</sup> sono rispettivamente attaccati, formano un anello pirrolidina, e: (xxvi) R<sup>4e</sup> è scelto tra idrogeno e C<sub>1-4</sub> alchile, e l'anello pirrolidina è sostituito facoltativamente con da uno a sei sostituenti scelti indipendentemente tra alo, C<sub>1-4</sub> alchile, e C<sub>1-4</sub> aloalchile; (xxvii) R<sup>4e</sup> è scelto tra idrogeno e C<sub>1-4</sub> alchile, e l'anello pirrolidina è sostituito facoltativamente con da uno a quattro sostituenti scelti indipendentemente tra alo, C<sub>1-4</sub> alchile, e C<sub>1-4</sub> aloalchile; (xxviii) R<sup>4e</sup> è idrogeno e l'anello pirrolidina è sostituito facoltativamente con da uno a quattro sostituenti scelti indipendentemente tra alo, C<sub>1-4</sub> alchile, e C<sub>1-4</sub> aloalchile; (xxix) R<sup>4e</sup> è idrogeno e l'anello pirrolidina è sostituito facoltativamente con da uno a due sostituenti scelti indipendentemente tra alo, C<sub>1-4</sub> alchile, e C<sub>1-4</sub> aloalchile; oppure (xxx) R<sup>4e</sup> è idrogeno e l'anello pirrolidina non è sostituito.

**[0063]** Oltre, o in alternativa, a una delle forme di realizzazione (i)-(v) di cui sopra, o una delle forme di realizzazione (vi)-(xxv) dei precedenti paragrafi, i composti di Formula 1 includono quelli in cui L è -N(R<sup>4e</sup>)-, R<sup>4d</sup> è idrogeno, e R<sup>4b</sup> e R<sup>4c</sup>, insieme all'atomo di azoto e agli atomi di carbonio cui R<sup>4b</sup>, R<sup>4c</sup> e R<sup>4d</sup> sono rispettivamente attaccati, formano un anello pirrolidina, e: (xlv) R<sup>4e</sup> è scelto tra idrogeno e C<sub>1-4</sub> alchile, e l'anello pirrolidina è sostituito facoltativamente con da uno a sei sostituenti scelti indipendentemente tra alo, C<sub>1-4</sub> alchile, e C<sub>1-4</sub> aloalchile; (xlvi) R<sup>4e</sup> è scelto tra idrogeno e C<sub>1-4</sub> alchile, e l'anello pirrolidina è sostituito facoltativamente con da uno a quattro sostituenti scelti indipendentemente tra alo, C<sub>1-4</sub> alchile, e C<sub>1-4</sub> aloalchile; (xlvii) R<sup>4e</sup> è idrogeno e l'anello pirrolidina è sostituito facoltativamente con da uno a quattro sostituenti scelti indipendentemente tra alo, C<sub>1-4</sub> alchile, e C<sub>1-4</sub> aloalchile; (xlviii) R<sup>4e</sup> è idrogeno e l'anello pirrolidina è sostituito facoltativamente con da uno a due sostituenti scelti indipendentemente tra alo, C<sub>1-4</sub> alchile, e C<sub>1-4</sub> aloalchile; oppure (1) R<sup>4e</sup> è idrogeno e l'anello pirrolidina non è sostituito.

**[0064]** Oltre, o in alternativa, a una delle forme di realizzazione (i)-(v) di cui sopra, o una delle forme di realizzazione (vi)-(xxv) dei precedenti paragrafi, i composti di Formula 1 includono quelli in cui L è -N(R<sup>4e</sup>)-, R<sup>4d</sup> è idrogeno, e R<sup>4b</sup> e R<sup>4c</sup>, insieme all'atomo di azoto e agli atomi di carbonio cui R<sup>4b</sup> e R<sup>4c</sup> sono rispettivamente attaccati, formano un anello piperidina, e: (ii) R<sup>4e</sup> è scelto tra idrogeno e C<sub>1-4</sub> alchile, e l'anello piperidina è sostituito facoltativamente con da uno a sei

sostituenti scelti indipendentemente tra alo, C<sub>1-4</sub> alchile, e C<sub>1-4</sub> aloalchile; (lii) R<sup>4e</sup> è scelto tra idrogeno e C<sub>1-4</sub> alchile, e l'anello piperidina è sostituito facoltativamente con da uno a quattro sostituenti scelti indipendentemente tra alo, C<sub>1-4</sub> alchile, e C<sub>1-4</sub> aloalchile; (liii) R<sup>4e</sup> è idrogeno e l'anello piperidina è sostituito facoltativamente con da uno a quattro sostituenti scelti indipendentemente tra alo, C<sub>1-4</sub> alchile, e C<sub>1-4</sub> aloalchile; (liv) R<sup>4e</sup> è idrogeno e l'anello piperidina è sostituito facoltativamente con uno o due sostituenti scelti indipendentemente tra alo, C<sub>1-4</sub> alchile, e C<sub>1-4</sub> aloalchile; oppure (lv) R<sup>4e</sup> è idrogeno e l'anello piperidina non è sostituito.

**[0065]** Oltre, o in alternativa, a una delle forme di realizzazione (i)-(v) di cui sopra, o una delle forme di realizzazione (vi)-(xxv) dei precedenti paragrafi, i composti di Formula 1 includono quelli in cui L è -O-, R<sup>4c</sup> è idrogeno, e R<sup>4b</sup> e R<sup>4d</sup>, insieme all'atomo di azoto e agli atomi di carbonio cui R<sup>4b</sup>, R<sup>4c</sup> e R<sup>4d</sup> sono rispettivamente attaccati, formano un anello pirrolidina, e: (lvi) l'anello pirrolidina è sostituito facoltativamente con da uno a sei sostituenti scelti indipendentemente tra alo, C<sub>1-4</sub> alchile, e C<sub>1-4</sub> aloalchile; (lvii) l'anello pirrolidina è sostituito facoltativamente con da uno a quattro sostituenti scelti indipendentemente tra alo, C<sub>1-4</sub> alchile, e C<sub>1-4</sub> aloalchile; (lviii) l'anello pirrolidina è sostituito facoltativamente con da uno a tre sostituenti scelti indipendentemente tra alo, C<sub>1-4</sub> alchile, e C<sub>1-4</sub> aloalchile; (lix) l'anello pirrolidina è sostituito facoltativamente con uno o due sostituenti scelti

indipendentemente tra alo, C<sub>1-4</sub> alchile, e C<sub>1-4</sub> aloalchile; oppure (Ix) l'anello pirrolidina non è sostituito.

**[0066]** Oltre, o in alternativa, a una delle forme di realizzazione (i)-(v) di cui sopra, o una delle forme di realizzazione (vi)-(xxv) dei precedenti paragrafi, i composti di Formula 1 includono quelli in cui L è -O-, R<sup>4c</sup> è idrogeno, e R<sup>4b</sup> e R<sup>4d</sup>, insieme all'atomo di azoto e agli atomi di carbonio cui R<sup>4b</sup>, R<sup>4c</sup> e R<sup>4d</sup> sono rispettivamente attaccati, formano un anello piperidina, e: (Ixi) l'anello piperidina è sostituito facoltativamente con da uno a sei sostituenti scelti indipendentemente tra alo, C<sub>1-4</sub> alchile, e C<sub>1-4</sub> aloalchile; (Ixii) l'anello piperidina è sostituito facoltativamente con da uno a quattro sostituenti scelti indipendentemente tra alo, C<sub>1-4</sub> alchile, e C<sub>1-4</sub> aloalchile; (Ixiii) l'anello piperidina è sostituito facoltativamente con da uno a tre sostituenti scelti indipendentemente tra alo, C<sub>1-4</sub> alchile, e C<sub>1-4</sub> aloalchile; (Ixiv) l'anello piperidina è sostituito facoltativamente con uno o due sostituenti scelti indipendentemente tra alo, C<sub>1-4</sub> alchile, e C<sub>1-4</sub> aloalchile; oppure (Ixv) l'anello piperidina non è sostituito.

**[0067]** Oltre, o in alternativa, a una delle forme di realizzazione (i)-(v) di cui sopra, o una delle forme di realizzazione (vi)-(xxv) dei precedenti paragrafi, i composti di Formula 1 includono quelli in cui L è -O-, R<sup>4d</sup> è idrogeno, e R<sup>4b</sup> e R<sup>4c</sup>, insieme all'atomo di azoto e agli atomi di carbonio cui R<sup>4b</sup> e R<sup>4c</sup> sono rispettivamente attaccati, formano un anello pirrolidina, e: (Ixvi) l'anello pirrolidina è sostituito facoltativamente con da uno a sei sostituenti scelti indipendentemente tra alo, C<sub>1-4</sub>

alchile, e C<sub>1-4</sub> aloalchile; (I xvii) l'anello pirrolidina è sostituito facoltativamente con da uno a quattro sostituenti scelti indipendentemente tra alo, C<sub>1-4</sub> alchile, e C<sub>1-4</sub> aloalchile; (I xviii) l'anello pirrolidina è sostituito facoltativamente con da uno a tre sostituenti scelti indipendentemente tra alo, C<sub>1-4</sub> alchile, e C<sub>1-4</sub> aloalchile; (I xix) l'anello pirrolidina è sostituito facoltativamente con uno o due sostituenti scelti indipendentemente tra alo, C<sub>1-4</sub> alchile, e C<sub>1-4</sub> aloalchile; oppure (I xx) l'anello pirrolidina non è sostituito.

**[0068]** Oltre, o in alternativa, a una delle forme di realizzazione (i)-(v) di cui sopra, o una delle forme di realizzazione (vi)-(xxv) dei precedenti paragrafi, i composti di Formula 1 includono quelli in cui L è -O-, R<sup>4d</sup> è idrogeno, e R<sup>4b</sup> e R<sup>4c</sup>, insieme all'atomo di azoto e agli atomi di carbonio cui R<sup>4b</sup> e R<sup>4c</sup> sono rispettivamente attaccati, formano un anello piperidina, e: (I xxi) l'anello piperidina è sostituito facoltativamente con da uno a sei sostituenti scelti indipendentemente tra alo, C<sub>1-4</sub> alchile, e C<sub>1-4</sub> aloalchile; (I xxii) l'anello piperidina è sostituito facoltativamente con da uno a quattro sostituenti scelti indipendentemente tra alo, C<sub>1-4</sub> alchile, e C<sub>1-4</sub> aloalchile; (I xxiii) l'anello piperidina è sostituito facoltativamente con da uno a tre sostituenti scelti indipendentemente tra alo, C<sub>1-4</sub> alchile, e C<sub>1-4</sub> aloalchile; (I xxiv) l'anello piperidina è sostituito facoltativamente con uno o due sostituenti scelti indipendentemente tra alo, C<sub>1-4</sub> alchile, e C<sub>1-4</sub> aloalchile; oppure (I xxv) l'anello piperidina non è sostituito.

**[0069]** Oltre, o in alternativa, a una delle forme di realizzazione (i)-(v) di cui sopra, o una delle forme di realizzazione (vi)-(xxv) dei precedenti paragrafi, i composti di Formula 1 includono quelli in cui L è -CH<sub>2</sub>O-, R<sup>4c</sup> è idrogeno, e R<sup>4b</sup> e R<sup>4d</sup>, insieme all'atomo di azoto e agli atomi di carbonio cui R<sup>4b</sup>, R<sup>4c</sup> e R<sup>4d</sup> sono rispettivamente attaccati, formano un anello pirrolidina, e: (lxxvi) l'anello pirrolidina è sostituito facoltativamente con da uno a sei sostituenti scelti indipendentemente tra alo, C<sub>1-4</sub> alchile, e C<sub>1-4</sub> aloalchile; (lxxvii) l'anello pirrolidina è sostituito facoltativamente con da uno a quattro sostituenti scelti indipendentemente tra alo, C<sub>1-4</sub> alchile, e C<sub>1-4</sub> aloalchile; (lxxviii) l'anello pirrolidina è sostituito facoltativamente con da uno a tre sostituenti scelti indipendentemente tra alo, C<sub>1-4</sub> alchile, e C<sub>1-4</sub> aloalchile; (lxxix) l'anello pirrolidina è sostituito facoltativamente con uno o due sostituenti scelti indipendentemente tra alo, C<sub>1-4</sub> alchile, e C<sub>1-4</sub> aloalchile; oppure (lxxx) l'anello pirrolidina non è sostituito; in cui nelle forme di realizzazione (lxxvi)-(lxxx), l'atomo O di L è legato direttamente all'atomo di carbonio attaccato a R<sup>4d</sup>.

**[0070]** Oltre, o in alternativa, a una delle forme di realizzazione (i)-(v) di cui sopra, o una delle forme di realizzazione (vi)-(xxv) dei precedenti paragrafi, i composti di Formula 1 includono quelli in cui L è -CH<sub>2</sub>O-, R<sup>4c</sup> è idrogeno, e R<sup>4b</sup> e R<sup>4d</sup>, insieme all'atomo di azoto e agli atomi di carbonio cui R<sup>4b</sup>, R<sup>4c</sup> e R<sup>4d</sup> sono rispettivamente attaccati, formano un anello piperidina, e: (lxxvi) l'anello piperidina è sostituito facoltativamente con da uno a sei sostituenti scelti indipendentemente

tra alo, C<sub>1-4</sub> alchile, e C<sub>1-4</sub> aloalchile; (lxxxii) l'anello piperidina è sostituito facoltativamente con da uno a quattro sostituenti scelti indipendentemente tra alo, C<sub>1-4</sub> alchile, e C<sub>1-4</sub> aloalchile; (lxxxiii) l'anello piperidina è sostituito facoltativamente con da uno a tre sostituenti scelti indipendentemente tra alo, C<sub>1-4</sub> alchile, e C<sub>1-4</sub> aloalchile; (lxxxiv) l'anello piperidina è sostituito facoltativamente con uno o due sostituenti scelti indipendentemente tra alo, C<sub>1-4</sub> alchile, e C<sub>1-4</sub> aloalchile; oppure (lxxxv) l'anello piperidina non è sostituito; in cui nelle forme di realizzazione (lxxxi)-(lxxxv), l'atomo O di L è legato direttamente all'atomo di carbonio attaccato a R<sup>4d</sup>.

**[0071]** Oltre, o in alternativa, a una delle forme di realizzazione (i)-(v) di cui sopra, o una delle forme di realizzazione (vi)-(xxv) dei precedenti paragrafi, i composti di Formula 1 includono quelli in cui L è -CH<sub>2</sub>O-, R<sup>4d</sup> è idrogeno, e R<sup>4b</sup> e R<sup>4c</sup>, insieme all'atomo di azoto e agli atomi di carbonio cui R<sup>4b</sup> e R<sup>4c</sup> sono rispettivamente attaccati, formano un anello pirrolidina, e: (lxxxvi) l'anello pirrolidina è sostituito facoltativamente con da uno a sei sostituenti scelti indipendentemente tra alo, C<sub>1-4</sub> alchile, e C<sub>1-4</sub> aloalchile; (lxxxvii) l'anello pirrolidina è sostituito facoltativamente con da uno a quattro sostituenti scelti indipendentemente tra alo, C<sub>1-4</sub> alchile, e C<sub>1-4</sub> aloalchile; (lxxxviii) l'anello pirrolidina è sostituito facoltativamente con da uno a tre sostituenti scelti indipendentemente tra alo, C<sub>1-4</sub> alchile, e C<sub>1-4</sub> aloalchile; (lxxxix) l'anello pirrolidina è sostituito facoltativamente con uno o due sostituenti scelti indipendentemente tra alo, C<sub>1-4</sub> alchile, e C<sub>1-</sub>

<sub>4</sub> aloalchile; oppure (xc) l'anello pirrolidina non è sostituito; in cui nelle forme di realizzazione (lxxxvi)-(xc), l'atomo O di L è legato direttamente all'atomo di carbonio attaccato a R<sup>4d</sup>.

**[0072]** Oltre, o in alternativa, a una delle forme di realizzazione (i)-(v) di cui sopra, o una delle forme di realizzazione (vi)-(xxv) dei precedenti paragrafi, i composti di Formula 1 includono quelli in cui L è -CH<sub>2</sub>O-, R<sup>4d</sup> è idrogeno, e R<sup>4b</sup> e R<sup>4d</sup>, insieme all'atomo di azoto e agli atomi di carbonio cui R<sup>4b</sup> e R<sup>4c</sup> sono rispettivamente attaccati, formano un anello piperidina, e: (xci) l'anello piperidina è sostituito facoltativamente con da uno a sei sostituenti scelti indipendentemente tra alo, C<sub>1-4</sub> alchile, e C<sub>1-4</sub> aloalchile; (xcii) l'anello piperidina è sostituito facoltativamente con da uno a quattro sostituenti scelti indipendentemente tra alo, C<sub>1-4</sub> alchile, e C<sub>1-4</sub> aloalchile; (xciii) l'anello piperidina è sostituito facoltativamente con da uno a tre sostituenti scelti indipendentemente tra alo, C<sub>1-4</sub> alchile, e C<sub>1-4</sub> aloalchile; (xciv) l'anello piperidina è sostituito facoltativamente con uno o due sostituenti scelti indipendentemente tra alo, C<sub>1-4</sub> alchile, e C<sub>1-4</sub> aloalchile; oppure (xcv) l'anello piperidina non è sostituito; in cui nelle forme di realizzazione (xci)-(xcv), l'atomo O di L è legato direttamente all'atomo di carbonio attaccato a R<sup>4d</sup>.

**[0073]** Oltre, o in alternativa, a una delle forme di realizzazione (i)-(v) di cui sopra, una delle forme di realizzazione (vi)-(xxv) di cui sopra, o una delle forme di realizzazione (xxvi)-(xcv) dei precedenti paragrafi, i composti di Formula 1 includono quelli in cui: (xcvi) R<sup>4a</sup> è

etenile sostituito facoltativamente con da uno a tre sostituenti scelti indipendentemente tra alo, ciano, e R<sup>7</sup>; (xcvii) R<sup>4a</sup> è etenile sostituito facoltativamente con da uno a tre gruppi metile; (xcviii) R<sup>4a</sup> è etenile sostituito facoltativamente con uno o due sostituenti scelti indipendentemente tra alo, ciano, e R<sup>7</sup>; (xcix) R<sup>4a</sup> è etenile sostituito facoltativamente con uno o due gruppi metile; oppure (c) R<sup>4a</sup> è etenile.

**[0074]** Oltre, o in alternativa, a una delle forme di realizzazione (i)-(v) di cui sopra, una delle forme di realizzazione (vi)-(xxv) di cui sopra, o una delle forme di realizzazione (xxvi)-(xcv) di cui sopra e una delle forme di realizzazione (xcvi)-(c) dei precedenti paragrafi, i composti di Formula 1 includono quelli in cui: (ci) ciascun m è scelto indipendentemente tra 0, 1, 2 e 3; (cii) ciascun m è scelto indipendentemente tra 0, 1 e 2; (ciii) ciascun m è scelto indipendentemente tra 0 e 1; oppure (civ) ciascun m è 0.

**[0075]** I composti di Formula 1, incluse le forme di realizzazione da (i) a (civ) descritte nei precedenti paragrafi e tutti i composti specificamente nominati negli esempi, possono sussistere come sali, complessi solvati, idrati e cristalli liquidi. Analogamente i composti di Formula 1 che sono sali possono sussistere come complessi, solvati, idrati e cristalli liquidi.

**[0076]** I composti di Formula 1 possono formare complessi, sali, solvati e idrati farmaceuticamente accettabili. Questi sali includono sali di addizione acida (inclusi gli acidi diprotici) e sali basici. Sali di addizione acida farmaceuticamente accettabili includono sali derivati da

acidi inorganici quali acido cloridrico, acido nitrico, acido fosforico, acido solforico, acido bromidrico, acido iodidrico, acido fluoridrico, e acidi fosforosi, nonché sali non tossici derivati da acidi organici, come acidi alifatici mono- e bicarbossilici, acidi alcanici fenil-sostituiti, acidi idrossi-alcanici, acidi alcandioici, acidi aromatici, acidi solfonici alifatici e aromatici, ecc. Tali sali includono sali acetato, adipato, aspartato, benzoato, besilato, bicarbonato, carbonato, bisolfato, solfato, borato, camsilato, citrato, ciclamato, edisilato, esilato, formiato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, esafluorofosfato, ibenzato, cloridrato/cloruro, bromidrato/bromuro, iodidrato/ioduro, isetionato, lattato, malato, maleato, malonato, mesilato, metilsolfato, naftilato, 2-napsilato, nicotinato, nitrato, orotato, ossalato, palmitato, pamoato, fosfato, idrogeno fosfato, diidrogeno fosfato, piroglutammato, saccarato, stearato, succinato, tannato, tartrato, tosilato, trifluoroacetato e xinofoato.

**[0077]** Sali basici farmaceuticamente accettabili includono sali derivati da basi, inclusi cationi di metalli, come un catione di metallo alcalino o alcalino-terroso, nonché ammine. Esempi di cationi di metalli adatti includono sodio, potassio, magnesio, calcio, zinco e alluminio. Esempi di ammine adatte includono arginina, N,N'-dibenziletildiammina, cloroprocaina, colina, dietilammina, dietanolammina, dicicloesilammina, etildiammina, glicina, lisina, N-metilglucammina, olammina, 2-ammino-2-idrossimetil-propan-1,3-diolo e procaina. Per una discussione di sali di addizione acida e basici utili si

veda S. M. Berge *et al.*, *J. Pharm. Sci.* (1977) 66:1-19; si veda anche Stahl e Wermuth, *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use* (2002).

**[0078]** Sali farmaceuticamente accettabili possono essere preparati usando vari metodi. Per esempio, un composto di formula I può essere fatto reagire con un acido o una base appropriati a dare il sale desiderato. In alternativa, un precursore del composto di formula I può essere fatto reagire con un acido o una base per rimuovere un gruppo protettivo acido-labile o base-labile o per aprire un gruppo lattone o lattame del precursore. Inoltre un sale del composto di formula I può essere convertito in un altro sale (o forma libera) attraverso trattamento con un acido o una base appropriati o attraverso contatto con una resina a scambio ionico. Dopo reazione, il sale può essere isolato mediante filtrazione, se esso precipita dalla soluzione, oppure mediante evaporazione per recuperare il sale. Il grado di ionizzazione del sale può variare da completamente ionizzato a quasi non ionizzato.

**[0079]** I composti di Formula 1 possono sussistere in una serie ininterrotta di stati solidi che vanno da completamente amorfo a completamente cristallino. Il termine “amorfo” si riferisce a uno stato in cui il materiale non possiede ordine a lungo raggio a livello molecolare e, in base alla temperatura, può presentare le proprietà fisiche di un solido o di un liquido. Tipicamente tali materiali non danno pattern di diffrazione dei raggi X caratteristici e, sebbene presentino le proprietà di un solido, più formalmente sono descritti come liquido. Al riscaldamento

si verifica un cambiamento da proprietà solide a liquide che è caratterizzato da un cambiamento di stato, tipicamente del secondo ordine (“transizione vetrosa”). Il termine “cristallino” si riferisce a una fase solida in cui il materiale ha una struttura interna ordinata regolare a livello molecolare e dà un pattern di diffrazione dei raggi X caratteristico con picchi definiti. Anche tali materiali, quando riscaldati a sufficienza, presenteranno le proprietà di un liquido, ma il cambiamento da solido a liquido è caratterizzato da un cambiamento di fase, tipicamente del primo ordine (“punto di fusione”).

**[0080]** I composti di Formula 1 possono sussistere anche in forme non solvate e solvate. Il termine “solvato” descrive un complesso molecolare comprendente il composto e una o più molecole di solvente farmaceuticamente accettabili (per esempio, etanolo). Il termine “idrato” è un solvato in cui il solvente è acqua. Solvati farmaceuticamente accettabili includono quelli in cui il solvente può essere sostituito isotopicamente (per esempio, D<sub>2</sub>O, acetone-d<sub>6</sub>, DMSO-d<sub>6</sub>).

**[0081]** Un sistema di classificazione attualmente accettato per solvati e idrati di composti organici è quello che distingue tra idrati e solvati di sito isolato, canale e coordinati a ioni metallici, si veda per esempio K. R. Morris (a cura di H. G. Brittain) *Polymorphism in Pharmaceutical Solids* (1995). Solvati e idrati di sito isolato sono quelli in cui le molecole di solvente (per esempio, acqua) sono isolate dal contatto diretto reciproco da molecole intermedie del composto organico. Nei solvati di canale le molecole di solvente si trovano in

canali reticolati, dove sono vicine ad altre molecole di solvente. Nei solvati coordinati a ioni di metallo le molecole di solvente sono legate allo ione metallico.

**[0082]** Quando il solvente o l'acqua sono legati saldamente, il complesso avrà una stechiometria ben definita, indipendente dall'umidità. Se, tuttavia, il solvente o l'acqua è legato in modo debole, come nei solvati di canale e in composti igroscopici, il contenuto di acqua o solvente dipenderà da umidità e condizioni di essiccazione. In tali casi si osserverà tipicamente una non stechiometria.

**[0083]** I composti di Formula 1 possono sussistere anche come complessi multicomponenti (diversi dai sali e solvati) in cui il composto (farmaco) e almeno un altro componente sono presenti in quantità stechiometriche o non stechiometriche. I complessi di questo tipo includono clatrati (complessi di inclusione farmaco-ospite) e co-cristalli. Questi ultimi sono tipicamente definiti come complessi cristallini di costituenti molecolari neutri che sono legati insieme mediante interazioni non covalenti, ma possono anche essere un complesso di una molecola neutra con un sale. I co-cristalli possono essere preparati mediante cristallizzazione dal fuso, mediante ricristallizzazione da solventi, oppure macinando insieme fisicamente i componenti, si veda per esempio O. Almarsson e M. J. Zaworotko, *Chem. Commun.* (2004) 17:1889-1896. Per un esame generale dei complessi multicomponenti, si veda J. K. Halebian, *J. Pharm. Sci.* (1975) 64(8): 1269-88.

**[0084]** Se sottoposti a condizioni adatte, i composti di Formula 1 possono sussistere in uno stato mesomorfico (mesofase o cristallo liquido). Lo stato mesomorfico si trova tra lo stato cristallino vero e proprio e lo stato liquido vero e proprio (fuso o soluzione). Il mesomorfismo che deriva da un cambiamento di temperatura è descritto come “termotropico” e il mesomorfismo risultante dall’aggiunta di un secondo componente, come acqua o un altro solvente, è descritto come “liotropico.” Composti che hanno la capacità di formare mesofasi liotropiche sono descritti come “anfifilici” e includono molecole che possiedono una porzione ionica polare (per esempio  $-\text{COO}^-\text{Na}^+$ ,  $-\text{COO}^-\text{K}^+$ ,  $-\text{SO}_3^-\text{Na}^+$ ) o una porzione non ionica polare (come  $-\text{N}^+\text{N}(\text{CH}_3)_3$ ), si veda, per esempio, N. H. Hartshorne e A. Stuart, *Crystals and the Polarizing Microscope* (4a ed., 1970).

**[0085]** Ciascun composto di Formula 1 può sussistere come polimorfi, stereoisomeri, tautomeri o qualche loro combinazione, possono essere marcati isotopicamente, possono derivare dalla somministrazione di un profarmaco oppure formare un metabolita dopo la somministrazione.

**[0086]** “Profarmaci” si riferisce a composti aventi una ridotta attività farmacologica o nessuna attività farmacologica che, quando metabolizzati *in vivo*, possono subire conversione nei composti aventi l’attività farmacologica desiderata. I profarmaci possono essere preparati mediante sostituzione di funzionalità appropriate presenti nei composti farmacologicamente attivi con “promoiety” come descritto, per

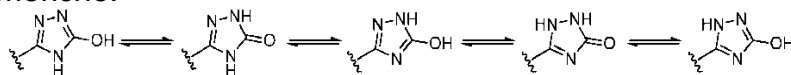
esempio in H. Bundgaard, *Design of Prodrugs* (1985). Esempi di profarmaci includono derivati di estere, etere o ammidi dei composti di Formula 1 aventi rispettivamente acido carbossilico, gruppi funzionali idrossi o ammino. Per ulteriori discussioni dei profarmaci si veda per esempio T. Higuchi e V. Stella "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," *ACS Symposium Series 14* (1975) e *Bioreversible Carriers in Drug Design*, a cura di E. B. Roche (1987).

**[0087]** "Metaboliti" si riferisce a composti formati *in vivo* alla somministrazione di composti farmacologicamente attivi. Esempi includono idrossimetile, idrossi, ammino secondario, ammino primario, fenolo, e derivati dell'acido carbossilico di composti di Formula 1 aventi rispettivamente gruppi metile, alcossi, ammino terziario, ammino secondario, fenile, e ammidi.

**[0088]** I composti di Formula 1 possono sussistere come stereoisomeri che derivano dalla presenza di uno o più centri stereogenici, uno o più doppi legami, o entrambe le cose. Gli stereoisomeri possono essere puri, sostanzialmente puri o miscele. Tali stereoisomeri possono anche derivare da sali di addizione acida o sali basici in cui il controione è otticamente attivo, per esempio quando il controione è D-lattato o L-lisina.

**[0089]** I composti di Formula 1 possono sussistere come tautomeri che sono isomeri derivanti dalla tautomerizzazione. Esempi di isomerismo tautomerico includono tautomerismo immina-enammina, cheto-enolo, ossima-nitroso e ammidi-acido immidico. La porzione

triazolone di Formula 1 può sussistere per esempio nelle seguenti forme tautomeriche:



**[0090]** I composti di Formula 1 possono presentare più di un tipo di isomerismo.

**[0091]** Isomeri geometrici (cis/trans) possono essere separati mediante tecniche convenzionali come cromatografia e cristallizzazione frazionata.

**[0092]** Tecniche convenzionali per la preparazione o l'isolamento di un composto avente una configurazione stereochimica specifica includono la sintesi chirale da un precursore otticamente puro adatto o la risoluzione del racemato (o del racemato di un sale o derivato) utilizzando, per esempio, cromatografia liquida ad alta pressione (HPLC) chirale. In alternativa il racemato (o un precursore racemico) può essere fatto reagire con un composto otticamente attivo adatto, per esempio un alcol o, nel caso in cui il composto di Formula 1 contenga una porzione acida o basica, un acido o una base come acido tartarico o 1-feniletilammina. La miscela diastereomerica risultante può essere separata mediante cromatografia, cristallizzazione frazionata, ecc., e il diastereoisomero appropriato può essere convertito nel composto con la configurazione stereochimica richiesta. Per un'ulteriore discussione di tecniche per separare gli stereoisomeri, si veda E. L. Eliel e S. H. Wilen, *Stereochemistry of Organic Compounds* (1994).

**[0093]** I composti di Formula 1 possono possedere variazioni isotopiche, in cui almeno un atomo è sostituito con un atomo avente lo stesso numero atomico, ma una massa atomica diversa dalla massa atomica che si trova comunemente in natura. Isotopi adatti all'inclusione in composti di Formula 1 includono, per esempio, isotopi di idrogeno come  $^2\text{H}$  e  $^3\text{H}$ ; isotopi di carbonio come  $^{13}\text{C}$  e  $^{14}\text{C}$ ; isotopi di azoto come  $^{13}\text{N}$  e  $^{15}\text{N}$ ; isotopi di ossigeno come  $^{15}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$  e  $^{18}\text{O}$ ; isotopi di zolfo come  $^{35}\text{S}$ ; isotopi di fluoro come  $^{18}\text{F}$ ; isotopi di cloro come  $^{36}\text{Cl}$  e isotopi di iodio come  $^{123}\text{I}$  e  $^{125}\text{I}$ . L'uso di variazioni isotopiche (per esempio, deuterio,  $^2\text{H}$ ) può fornire alcuni vantaggi terapeutici derivanti da stabilità metabolica maggiore, per esempio, emivita *in vivo* aumentata o necessità di dosaggi ridotti. Inoltre alcune variazioni isotopiche dei composti divulgati possono incorporare un isotopo radioattivo (per esempio, trizio,  $^3\text{H}$ , o  $^{14}\text{C}$ ), il che può essere utile in studi di distribuzione nei tessuti del farmaco e/o del substrato. La sostituzione con isotopi emittenti positroni, come  $^{11}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{15}\text{O}$  e  $^{13}\text{N}$ , possono essere utili in studi di Tomografia a Emissione di Positroni (PET) per esaminare l'occupazione dei recettori del substrato. Composti marcati isotopicamente possono essere preparati mediante processi analoghi a quelli descritti altrove nella divulgazione usando un reagente marcato isotopicamente appropriato al posto di un reagente non marcato.

**[0094]** I composti di Formula 1 possono essere preparati usando le tecniche descritte di seguito. Alcuni degli schemi ed esempi possono non riportare dettagli di reazioni comuni, incluse ossidazioni,

riduzioni, e così via, di tecniche di separazione (estrazione, evaporazione, precipitazione, cromatografia, filtrazione, triturazione, cristallizzazione, e simili) e di procedure analitiche, i quali sono noti ai tecnici del ramo con competenze di livello medio in chimica organica. I dettagli di tali reazioni e tecniche possono essere trovati in numerosi trattati, inclusi Richard Larock, *Comprehensive Organic Transformations* (1999), e la serie in più volumi curata da Michael B. Smith e altri, *Compendium of Organic Synthetic Methods* (1974 e segg.). I materiali di partenza e i reagenti possono essere ottenuti da fonti commerciali oppure possono essere preparati usando metodi della letteratura. Alcuni degli schemi di reazione possono non indicare prodotti minori risultanti da trasformazioni chimiche (per esempio, un alcol dall'idrolisi di un estere, CO<sub>2</sub> dalla decarbossilazione di un acido diprotico, ecc.). Inoltre in alcuni esempi possono essere usati intermedi di reazione in fasi successive senza isolamento o purificazione (vale a dire, *in situ*).

**[0095]** In alcuni degli schemi di reazione e degli esempi che seguono, alcuni composti possono essere preparati usando gruppi protettivi che impediscono una reazione chimica indesiderata in corrispondenza di siti altrimenti reattivi. Gruppi protettivi possono anche essere usati per aumentare la solubilità o modificare in altro modo le proprietà fisiche di un composto. Per una discussione sulle strategie dei gruppi protettivi, una descrizione di materiali e metodi per installare e rimuovere gruppi protettivi, e una raccolta di gruppi protettivi utili per

gruppi funzionali comuni, inclusi ammine, acidi carbossilici, alcoli, chetoni, aldeidi, e così via, si vedano T. W. Greene e P. G. Wuts, *Protecting Groups in Organic Chemistry* (1999) e P. Kocienski, *Protective Groups* (2000).

**[0096]** Generalmente le trasformazioni chimiche descritte in tutta la descrizione possono essere eseguite usando quantità sostanzialmente stechiometriche di reagenti, sebbene alcune reazioni possano trarre vantaggio dall'uso di un eccesso di uno o più dei reagenti. Inoltre molte delle reazioni divulgate in tutta la descrizione possono essere eseguite approssimativamente a temperatura ambiente (RT) e a pressione ambiente, ma a seconda della cinetica di reazione, delle rese e così via, alcune reazioni possono essere effettuate a pressioni elevate oppure possono impiegare temperature superiori (per esempio, condizioni di riflusso) o temperature inferiori (per esempio, da -78 °C a 0 °C). Qualsiasi riferimento nella divulgazione a un intervallo stechiometrico, un intervallo di temperatura, un intervallo di pH, ecc., utilizzando espressamente o meno la parola "intervallo", include anche gli estremi indicati.

**[0097]** Molte delle trasformazioni chimiche possono anche impiegare uno o più solventi compatibili, che possono influenzare la velocità di reazione e la resa. A seconda della natura dei reagenti, l'uno o più solventi possono essere solventi protici polari (inclusa acqua), solventi aprotici polari, solventi non polari, o alcune combinazioni. Solventi rappresentativi includono idrocarburi alifatici saturi (per

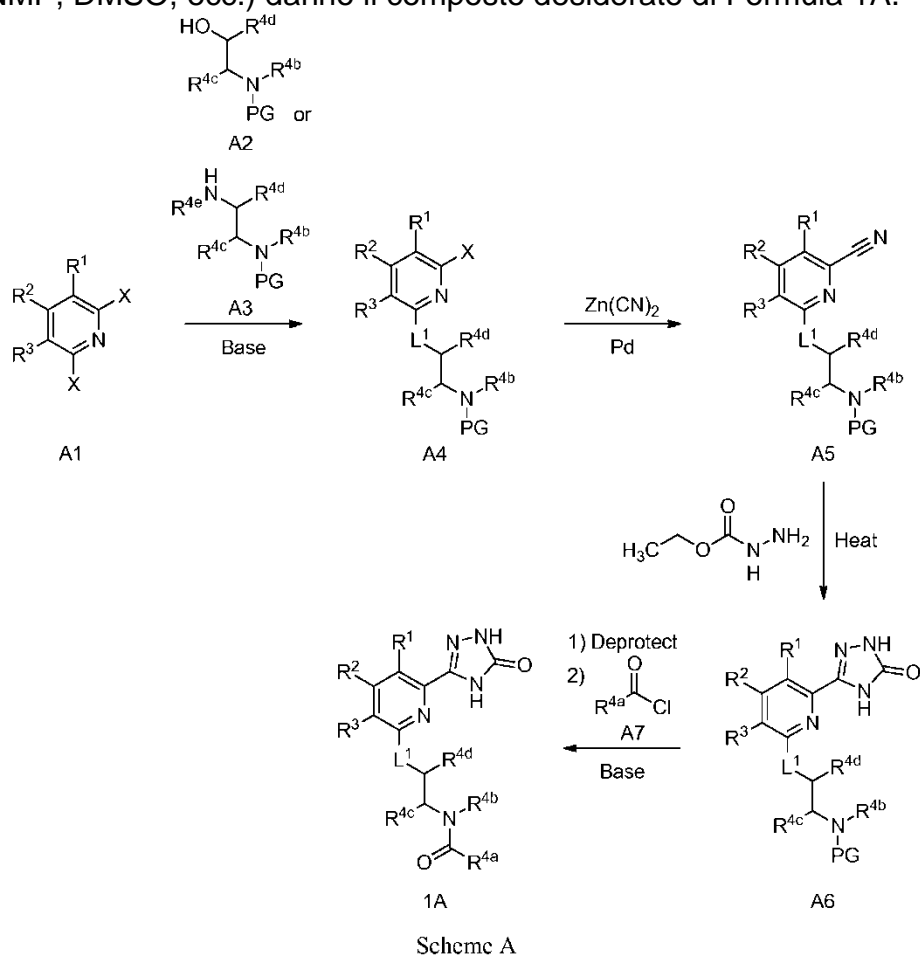
esempio, n-pentano, n-esano, n-eptano, n-ottano); idrocarburi aromatici (per esempio, benzene, toluene, xileni); idrocarburi alogenati (per esempio, cloruro di metilene, cloroformio, tetracloruro di carbonio); alcoli alifatici (per esempio, metanolo, etanolo, propan-1-olo, propan-2-olo, butan-1-olo, 2-metil-propan-1-olo, butan-2-olo, 2-metil-propan-2-olo, pentan-1-olo, 3-metil-butan-1-olo, esan-1-olo, 2-metossi-etanolo, 2-etossi-etanolo, 2-butossi-etanolo, 2-(2-metossi-etossi)-etanolo, 2-(2-etossi-etossi)-etanolo, 2-(2-butossi-etossi)-etanolo); eteri (per esempio, dietil etere, diisopropil etere, dibutil etere, 1,2-dimetossi-etano, 1,2-dietossi-etano, 1-metossi-2-(2-metossi-etossi)-etano, 1-etossi-2-(2-etossi-etossi)-etano, tetraidrofurano, 1,4-diossano); chetoni (per esempio, acetone, metil etil chetone); esteri (metil acetato, etil acetato); solventi contenenti azoto (per esempio, formammide, N,N-dimetilformammide, acetonitrile, N-metil-pirrolidone, piridina, chinolina, nitrobenzene); solventi contenenti zolfo (per esempio, disolfuro di carbonio, dimetil solfossido, tetraidro-tiofene-1,1,-diossido); e solventi contenenti fosforo (per esempio, triammide esametilfosforica).

**[0098]** Negli schemi di seguito gli identificatori dei sostituenti (per esempio  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , ecc.) sono come definiti sopra per la Formula 1. Come menzionato in precedenza, tuttavia, alcuni dei materiali di partenza e degli intermedi possono includere gruppi protettivi, che vengono rimossi prima del prodotto finale. In tali casi, “identificatore di sostituyente” si riferisce a porzioni definite in Formula 1 e alle porzioni con gruppi protettivi appropriati. Per esempio, un materiale di partenza

o un intermedio negli schemi può includere un identificatore di sostituito che è una porzione avente un'ammina potenzialmente reattiva. In tali casi, l'identificatore di sostituito includerebbe la porzione con o senza, per esempio, un gruppo Boc o Cbz attaccato all'ammina.

**[0099]** Gli schemi A e B illustrano metodi generali per preparare i composti di Formula 1 in cui L è -O- o -N(R<sup>4e</sup>)-. Come mostrato nello Schema A un derivato di dialopiridina (A1) è fatto reagire con un alcol (A2) o un'ammina (A3) in presenza di una base non nucleofila o inorganica (per esempio, NaH, Et<sub>3</sub>N, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, ecc.). Nella Formula A1, X è alo (tipicamente Cl o Br) e nella Formula A2 e A3, PG è un gruppo protettivo ammina quale Boc. La reazione è eseguita in un solvente compatibile (per esempio, NMP, DMF, THF, ecc.) e a una temperatura che può variare da RT a circa 140°C. L'intermedio risultante (A4, in cui L<sup>1</sup> è -O- o -N(R<sup>4e</sup>)-) è fatto reagire con cianuro di zinco in presenza di un catalizzatore palladio (per esempio, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>) e solvente (per esempio, DMF, DMA, ecc.) e a temperatura elevata (per esempio 150-165°C). Il nitrile risultante (A5) è combinato con etil idrazinacarbossilato in un solvente compatibile (per esempio, NMP) ed è riscaldato (per esempio a circa 175°C) a dare un intermedio triazolone (A6). La successiva rimozione del gruppo protettivo ammina (per esempio, attraverso il trattamento con un acido quando PG è Boc) e la reazione con un acilcloruro (A7) in presenza di una base non nucleofila (per

esempio, 2,6-dimetilpiridina) e un solvente compatibile (per esempio, DCM, NMP, DMSO, ecc.) danno il composto desiderato di Formula 1A.



*Legenda:*

“Scheme” = Schema

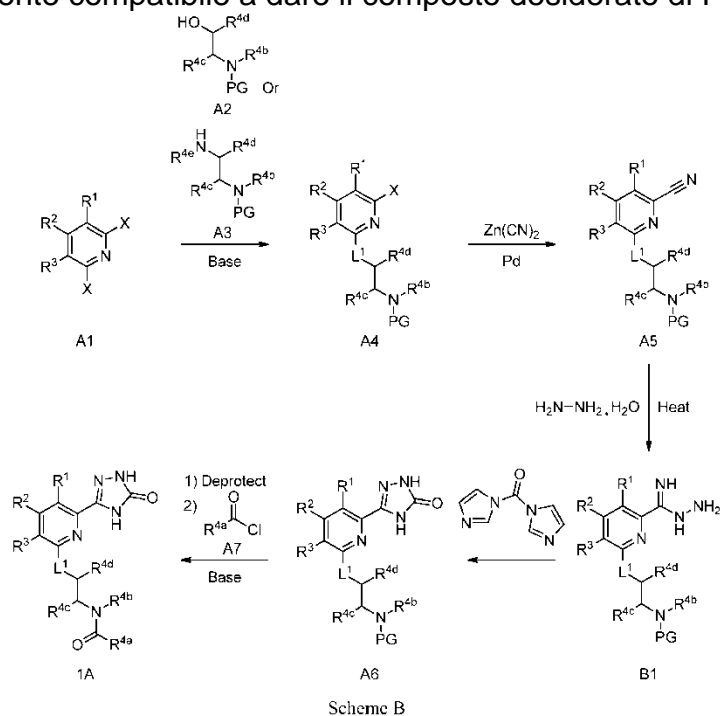
“Heat” = Calore

“Deprotect” = Deproteggere

“Scheme” = Schema

**[0100]** Lo Schema B fornisce un metodo alternativo per inserire la porzione triazolone. Come nello Schema A, un derivato di dialopiridina (A1) è fatto reagire con un alcol (A2) o un’ammina (A3) in

presenza di una base non nucleofila o inorganica e l'intermedio risultante (A4) è fatto reagire con cianuro di zinco in presenza di un catalizzatore palladio e solvente. Rispetto allo Schema A, il nitrile risultante (A5) è combinato con idrato di idrazina in un solvente compatibile (per esempio, MeOH) ed è fatto riscaldare a temperatura elevata (per esempio riflusso) a dare un intermedio picolinimidoidrazide (B1). Il derivato picolinimidoidrazide (B1) è successivamente fatto reagire con 1,1'-carbonildiimidazolo (CDI) in un solvente compatibile (per esempio diossano) e a temperatura elevata (per esempio riflusso) a dare un intermedio triazolone (A6). Come nello Schema A, il gruppo protettivo (PG) è rimosso e l'ammina risultante (non mostrata) è fatta reagire con un acilcloruro (A7) in presenza di una base non nucleofila e un solvente compatibile a dare il composto desiderato di Formula 1A.



*Legenda:*

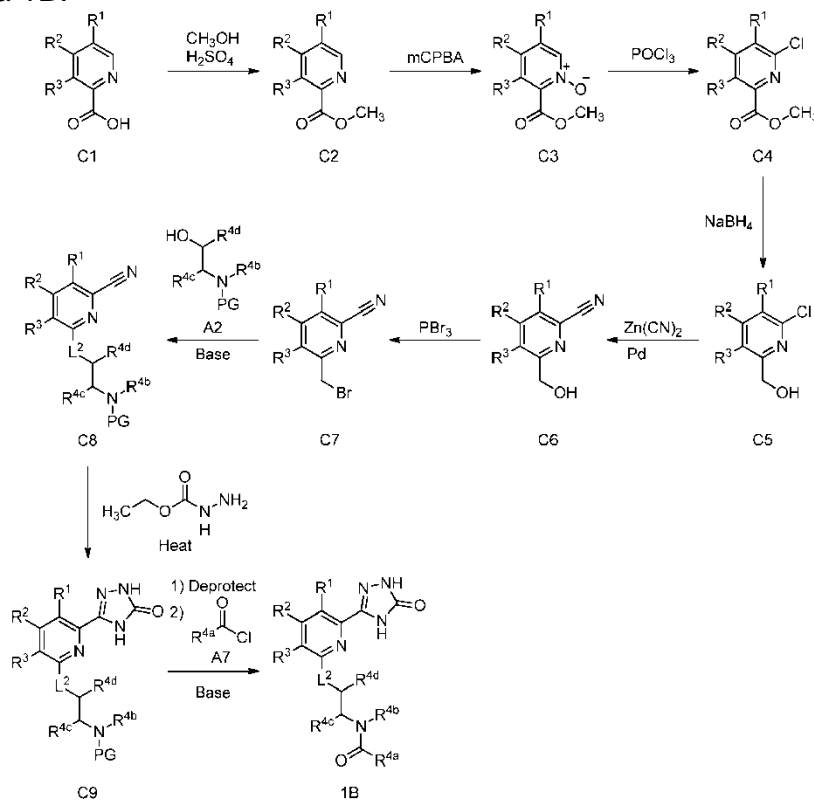
“Scheme” = Schema

“Heat” = Calore

“Or” = o

**[0101]** Lo schema C illustra un metodo generale per preparare i composti di Formula 1 in cui L è -CH<sub>2</sub>O-. Come mostrato nello Schema C, un derivato di acido picolinico (C1) è fatto reagire con metanolo e acido solforico a temperatura elevata (per esempio circa 65°C). Il derivato di metilpicolinato risultante (C2) è attivato attraverso il trattamento con acido m-cloroperossibenzoico in un solvente compatibile (per esempio, DCM) a dare un intermedio N-ossido (C3) che è successivamente fatto reagire con fosforil tricloruro a temperatura elevata (per esempio circa 100°C). Il derivato di metil 6-cloropicolinato risultante (C4) è trattato con boridruro di sodio e metanolo a dare un derivato di (6-cloropiridin-2-il)metanolo (C5) che è fatto reagire con cianuro di zinco in presenza di un catalizzatore palladio (per esempio Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>), un ligando facoltativo (per esempio, XPhos) e solvente (per esempio, DMF, DMA, ecc.) a temperatura elevata a temperatura elevata (per esempio, circa 150-165°C). Il derivato di metil 6-(idrossimetil)picolinonitrile risultante (C6) è fatto reagire con tribromofosfina in un solvente compatibile (per esempio, THF) a dare un intermedio bromurato (C7) che è fatto reagire con un alcol (A2) in presenza di una base a dare un nitrile (C8) in cui L<sup>2</sup> è -CH<sub>2</sub>O-. Come nello Schema A, il nitrile (C8) è combinato con etil idrazinacarbossilato in un solvente compatibile ed è riscaldato a dare un intermedio

triazolone (C9). La successiva rimozione del gruppo protettivo ammina e la reazione con un acilcloruro (A7) in presenza di una base non nucleofila e un solvente compatibile danno il composto desiderato di Formula 1B.



*Legenda:*

“Heat” = Calore

“Deprotect” = Deproteggere

“Scheme” = Schema

**[0102]** I metodi illustrati negli Schemi A, B e C possono essere fatti variare a piacere. Per esempio, possono essere aggiunti o rimossi ulteriori gruppi protettivi in vari passaggi delle vie. Gli intermedi possono inoltre essere elaborati attraverso, per esempio, alchilazione,

acilazione, idrolisi, ossidazione, riduzione, ammidazione, solfonazione, alchinnazione e simili a dare il prodotto finale desiderato. Inoltre qualsiasi intermedio racemico può essere facoltativamente purificato mediante cromatografia su colonna (per esempio cromatografia a fluido supercritico) o mediante derivatizzazione con reagenti otticamente puri come descritto sopra a dare uno stereoisomero desiderato.

**[0103]** I composti di Formula 1 che includono composti menzionati negli esempi, e loro complessi, sali, solvati e idrati farmaceuticamente accettabili, devono essere valutati per le loro proprietà biofarmaceutiche, come solubilità e stabilità della soluzione al variare del pH, permeabilità, e simili, per selezionare una forma farmaceutica e una via di somministrazione appropriate. Composti che sono destinati all'uso farmaceutico possono essere somministrati come prodotti cristallini o amorfi, e possono essere ottenuti, per esempio, come tamponi solidi, polveri, o film mediante metodi come precipitazione, cristallizzazione, liofilizzazione, essiccazione per spruzzatura, essiccazione per evaporazione, essiccazione a microonde, o essiccazione a radiofrequenza.

**[0104]** I composti di Formula 1 possono essere somministrati da soli o in combinazione tra loro oppure con uno o più composti farmacologicamente attivi che sono differenti dai composti di Formula 1. Generalmente uno o più di questi composti sono somministrati come una composizione farmaceutica (una formulazione) in associazione a uno o più eccipienti farmaceuticamente accettabili. La scelta degli

eccipienti dipende dalla particolare modalità di somministrazione, dall'effetto dell'eccipiente su solubilità e stabilità, e dalla natura della forma farmaceutica, tra le altre cose. Composizioni farmaceutiche e metodi utili per la loro preparazione si possono trovare, per esempio, in *Remington: The Science e Practice of Pharmacy*, a cura di A. R. Gennaro, (20a ed., 2000).

**[0105]** I composti di Formula 1 possono essere somministrati per via orale. La somministrazione orale può comportare l'ingestione, nel qual caso il composto entra nel flusso sanguigno tramite il tratto gastrointestinale. In alternativa o in aggiunta, la somministrazione orale può comportare la somministrazione mucosale (per esempio, somministrazione buccale, sublinguale, sopralinguale) in modo che il composto entri nel flusso sanguigno attraverso la mucosa orale.

**[0106]** Formulazioni adatte per la somministrazione orale includono sistemi solidi, semi-solidi e liquidi come compresse; capsule molli o dure contenenti multiparticolati o nanoparticolati, liquidi, o polveri; pastiglie da sciogliere in bocca che possono essere riempite di liquido; sostanze da masticare; gel; forme farmaceutiche a dispersione rapida; film; ovuli; spray; e cerotti buccali o mucoadesivi. Formulazioni liquide includono sospensioni, soluzioni, sciroppi ed elisir. Tali formulazioni possono essere impiegate come riempitivi in capsule dure o molli (realizzate, per esempio, con gelatina o idrossipropilmetilcellulosa) e tipicamente comprendono un trasportatore (per esempio, acqua, etanolo, glicole polietilenico, glicole propilenico,

metilcellulosa, o un olio adatto) e uno o più agenti emulsionanti, agenti di sospensione o entrambi. Le formulazioni liquide possono anche essere preparate mediante la ricostituzione di un solido (per esempio, proveniente da una bustina).

**[0107]** I composti di Formula 1 possono anche essere usati in forme farmaceutiche a rapido scioglimento, a rapida disintegrazione come quelle descritte in Liang e Chen, *Expert Opinion in Therapeutic Patents* (2001) 11(6):981-986.

**[0108]** Per forme farmaceutiche in compresse, a seconda della dose, il principio farmaceutico attivo (API) può comprendere da circa l'1% in peso a circa l'80% in peso della forma farmaceutica o, più tipicamente, da circa il 5% in peso a circa il 60% in peso della forma farmaceutica. Oltre all'API, le compresse possono includere uno o più disintegranti, leganti, diluenti, tensioattivi, glidanti, lubrificanti, antiossidanti, coloranti, agenti aromatizzanti, conservanti e agenti di mascheramento del sapore. Esempi di disintegranti includono glicolato di amido di sodio, sodio carbossimetil cellulosa, calcio carbossimetil cellulosa, croscarmellosa sodica, crospovidone, polivinilpirrolidone, metil cellulosa, cellulosa microcristallina, idrossipropilcellulosa sostituita con C<sub>1-6</sub> alchile, amido, amido pregelatinizzato e alginato di sodio. Generalmente il disintegrante comprenderà da circa l'1% in peso a circa il 25% in peso oppure da circa il 5% in peso a circa il 20% in peso della forma farmaceutica.

**[0109]** I leganti sono generalmente usati per conferire qualità coesive a una formulazione in compresse. Leganti adatti includono cellulosa microcristallina, gelatina, zuccheri, glicole polietilenico, gomme naturali e sintetiche, polivinilpirrolidone, amido pregelatinizzato, idrossipropilcellulosa e idrossipropilmetilcellulosa. Le compresse possono anche contenere diluenti, come lattosio (monoidrato, monoidrato essiccato per spruzzatura, anidro), mannitolo, xilitolo, destrosio, saccarosio, sorbitolo, cellulosa microcristallina, amido e fosfato di calcio bibasico diidrato.

**[0110]** Le compresse possono anche includere agenti tensioattivi, come sodio lauril solfato e polisorbato 80, e glidanti come biossido di silicio e talco. Se presenti, gli agenti tensioattivi possono costituire da circa lo 0,2% in peso a circa il 5% in peso della compressa, e i glidanti possono costituire da circa lo 0,2% in peso a circa l'1% in peso della compressa.

**[0111]** Le compresse possono anche contenere lubrificanti come stearato di magnesio, stearato di calcio, stearato di zinco, sodio stearil fumarato, e miscele di stearato di magnesio con sodio lauril solfato. I lubrificanti possono costituire da circa lo 0,25% in peso a circa il 10% in peso oppure da circa lo 0,5% in peso a circa il 3% in peso della compressa.

**[0112]** Miscele per compresse possono essere compresse direttamente oppure mediante compattamento a rulli per formare compresse. Miscele per compresse o porzioni di miscele possono

essere in alternativa granulate a umido, a secco o mediante fusione, coagulate mediante fusione oppure estruse prima della pastigliatura. Se desiderato, prima della miscelazione uno o più dei componenti possono essere dimensionati mediante vagliatura o macinatura o entrambe. La forma farmaceutica finale può comprendere uno o più strati e può essere rivestita, non rivestita o incapsulata. Compresse esemplificative possono contenere fino a circa l'80% in peso di API, da circa il 10% in peso a circa il 90% in peso di legante, da circa lo 0% in peso a circa l'85% in peso di diluente, da circa il 2% in peso a circa il 10% in peso di disintegrante, e da circa lo 0,25% in peso a circa il 10% in peso di lubrificante. Per una discussione su miscelazione, granulazione, macinazione, vagliatura, pastigliatura, rivestimento e per una descrizione di tecniche alternative di preparazione dei prodotti farmaceutici, si veda *Remington: The Science and Practice of Pharmacy* (20a ed., 2000), a cura di A. R. Gennaro; *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets*, a cura di H. A. Lieberman, vol. 1-3 (2a ed., 1990); e D. K. Parikh & C. K. Parikh, *Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology*, vol. 81 (1997).

**[0113]** Film orali consumabili per uso nell'uomo o veterinario sono forme farmaceutiche in film sottile idrosolubili o idroespansive piegabili che possono essere a rapido scioglimento oppure mucoadesive. Oltre all'API, un film tipico include uno o più polimeri filmogeni, leganti, solventi, umettanti, plasticizzanti, stabilizzanti o emulsionanti, agenti modificatori di viscosità, e solventi. Altri ingredienti

di film possono includere anti-ossidanti, coloranti, aromatizzanti ed esaltatori di sapidità, conservanti, agenti stimolanti della saliva, agenti refrigeranti, co-solventi (inclusi oli), emollienti, agenti di carica, agenti antischiuma, tensioattivi, e agenti di mascheramento del sapore. Alcuni componenti della formulazione possono svolgere più di una funzione.

**[0114]** Oltre che dai requisiti di dosaggio, la quantità di API nel film può dipendere dalla sua solubilità. Se idrosolubile, l'API comprenderà tipicamente da circa l'1% in peso a circa l'80% in peso del componente o dei componenti non solventi (soluti) nel film oppure da circa il 20% in peso a circa il 50% in peso dei soluti nel film. Un API meno solubile può comprendere una proporzione maggiore della composizione, tipicamente fino a circa l'88% in peso dei componenti non solventi nel film.

**[0115]** Il polimero filmogeno può essere selezionato tra polisaccaridi, proteine naturali, o idrocolloidi sintetici e tipicamente costituisce da circa lo 0,01% in peso a circa il 99% in peso oppure da circa il 30% in peso a circa l'80% in peso del film.

**[0116]** Forme farmaceutiche in film vengono tipicamente preparate mediante essiccazione per evaporazione di film acquosi sottili applicati a rivestimento su un supporto di rinforzo staccabile o una carta, la quale può essere eseguita in un tunnel o forno di essiccazione (per esempio, in un apparecchio di rivestimento-essiccazione combinati), in un'attrezzatura di liofilizzazione o in un forno sotto vuoto.

**[0117]** Formulazioni solide utili per la somministrazione orale possono includere formulazioni a rilascio immediato e formulazioni a rilascio modificato. Formulazioni a rilascio modificato includono rilascio ritardato, prolungato, pulsato, controllato, mirato e programmato. Per una descrizione generale di formulazioni a rilascio modificato adatte, si veda il brevetto US n. 6,106,864. Per dettagli su altre tecnologie di rilascio utili, come dispersioni ad alta energia e particelle osmotiche e rivestite, si veda Verma *et al.*, *Pharmaceutical Technology On-line* (2001) 25(2): 1-14.

**[0118]** I composti di Formula 1 possono anche essere somministrati direttamente nel flusso sanguigno, nel muscolo o in un organo interno del soggetto. Tecniche adatte per la somministrazione parenterale includono somministrazione endovenosa, intra-arteriosa, intraperitoneale, intratecale, intraventricolare, intrauretrale, intrasternale, intracranica, intramuscolare, intrasinoviale e sottocutanea. Dispositivi adatti per la somministrazione parenterale includono iniettori ad ago, inclusi iniettori con microago, iniettori privi di ago e dispositivi di infusione.

**[0119]** Le formulazioni parenterali sono tipicamente soluzioni acquose che possono contenere eccipienti come sali, carboidrati e agenti tampone (per esempio, pH a circa 3 a circa 9). Per alcune applicazioni, tuttavia, i composti di Formula 1 possono essere formulati, in maniera più adatta, come una soluzione non acquosa sterile oppure come una forma essiccata da usare in combinazione con un veicolo

adatto come acqua sterile apirogena. La preparazione di formulazioni parenterali in condizioni sterili (per esempio, mediante liofilizzazione) può essere realizzata immediatamente usando tecniche farmaceutiche standard.

**[0120]** La solubilità di composti che sono usati nella preparazione di soluzioni parenterali può essere aumentata attraverso tecniche di formulazione appropriate, come l'incorporazione di agenti di potenziamento della solubilità. Le formulazioni per la somministrazione parenterale possono essere formulate in modo da essere a rilascio immediato o modificato. Le formulazioni a rilascio modificato includono rilascio ritardato, prolungato, pulsato, controllato, mirato e programmato. Di conseguenza, i composti di Formula 1 possono essere formulati come una sospensione, un solido, un semisolido o un liquido tissotropico per la somministrazione come deposito impiantato che fornisce rilascio modificato del composto attivo. Esempi di tali formulazioni includono stent farmaco-rivestiti e semisolidi e sospensioni comprendenti microsfere di acido poli(DL-lattico-coglicolico) (PGLA) caricate con farmaco.

**[0121]** I composti di Formula 1 possono anche essere somministrati per via topica, intradermica o transdermica alla pelle o alla mucosa. Formulazioni tipiche per questo scopo includono gel, idrogel, lozioni, soluzioni, creme, unguenti, polveri aspersorie, garze, schiume, film, cerotti transdermici, cialde, impianti, spugne, fibre, bende e microemulsioni. Possono essere usati anche liposomi. Trasportatori

tipici possono includere alcol, acqua, olio minerale, petrolato liquido, petrolato bianco, glicerina, glicole polietilenico e glicole propilenico. Formulazioni topiche possono anche includere potenziatori di penetrazione, Si veda, per esempio, Finnin e Morgan, *J. Pharm. Sci.* 88(10):955-958 (1999).

**[0122]** Altri mezzi di somministrazione topica includono erogazione mediante elettroporazione, ionoforesi, fonoforesi, sonoforesi e iniezione con microago o priva di ago (per esempio Powderject™ e Bioject™). Le formulazioni per la somministrazione topica possono essere formulate in modo da essere a rilascio immediato o modificato come descritto sopra.

**[0123]** I composti di Formula 1 possono anche essere somministrati per via intranasale o per inalazione, tipicamente nella forma di una polvere secca, uno spray per aerosol o gocce nasali. Un inalatore può essere usato per somministrare la polvere secca, che comprende soltanto l'API, una miscela in polvere dell'API e un diluente, come lattosio, o una particella di componenti miscelati che include l'API e un fosfolipide, come fosfatidilcolina. Per l'uso intranasale, la polvere può includere un agente bioadesivo, per esempio, chitosano o ciclodestrina. Un contenitore pressurizzato, una pompa, uno spruzzatore, un atomizzatore o un nebulizzatore possono essere usati per generare lo spray per aerosol da una soluzione o sospensione comprendente l'API, uno o più agenti per disperdere, solubilizzare o estendere il rilascio dell'API (per esempio, EtOH con o senza acqua),

uno o più solventi (per esempio, 1,1,1,2-tetrafluoroetano o 1,1,1,2,3,3,3-epetafluoropropano) che fungono da propellente, e un tensioattivo facoltativo, come trioleato di sorbitano, acido oleico o un acido oligolattico. Un atomizzatore che usa l'elettroidrodinamica può essere usato per produrre una nebulizzazione sottile.

**[0124]** Prima dell'uso in una formulazione di polvere secca o sospensione, il prodotto farmaceutico è solitamente sminuzzato fino a una dimensione di particelle adatta per l'erogazione mediante inalazione (tipicamente il 90% delle particelle, sulla base del volume, aventi una dimensione massima inferiore a 5 micron). Ciò può essere ottenuto mediante qualsiasi metodo di riduzione della dimensione appropriato, come macinazione a getto a spirale, macinazione a getto su letto fluido, lavorazione con fluido supercritico, omogeneizzazione ad alta pressione o essiccazione per spruzzatura.

**[0125]** Capsule, blister e cartucce (realizzate, per esempio, in gelatina o idrossipropilmetilcellulosa) per l'uso in un inalatore o insufflatore possono essere formulate per contenere una miscela in polvere del composto attivo, una base in polvere adatta come lattosio o amido, e un modificatore di prestazioni come L-leucina, mannitolo o stearato di magnesio. Il lattosio può essere anidro o monoidrato. Altri eccipienti adatti includono destrano, glucosio, maltosio, sorbitolo, xilitolo, fruttosio, saccarosio e trealosio.

**[0126]** Una formulazione in soluzione adatta per l'uso in un atomizzatore che usa l'elettroidrodinamica per produrre una

nebulizzazione sottile può contenere da circa 1 µg a circa 20 mg dell'API per erogazione e il volume di erogazione può variare da circa 1 µL a circa 100 µL. Una formulazione tipica può comprendere uno o più composti di Formula 1, glicole propilenico, acqua sterile, EtOH e NaCl. Solventi alternativi, che possono essere usati al posto di glicole propilenico, includono glicerolo e glicole polietilenico.

**[0127]** Le formulazioni per la somministrazione mediante inalazione, somministrazione intranasale o entrambe possono essere formulate in modo da essere a rilascio immediato o modificato usando, per esempio, PGLA. Aromatizzanti adatti, come mentolo e levomentolo o dolcificanti, come saccarina o saccarina sodica, possono essere aggiunti a formulazioni destinate alla somministrazione mediante inalazione/intranasale.

**[0128]** Nel caso di inalatori a polvere secca e aerosol l'unità di dosaggio è determinata per mezzo di una valvola che eroga una quantità controllata. Le unità sono tipicamente disposte in modo da somministrare una dose misurata o "puff" contenente da circa 10 µg a circa 1000 µg dell'API. La dose giornaliera complessiva sarà tipicamente compresa nell'intervallo da circa 100 µg a circa 10 mg, che possono essere somministrati in una dose singola o, più frequentemente, in dosi suddivise nell'arco del giorno.

**[0129]** I composti attivi possono essere somministrati per via rettale o vaginale, per esempio, nella forma di una supposta, un ovulo o un clistere. Il burro di cacao è una base per supposta convenzionale,

ma possono essere usate varie alternative come appropriato. Le formulazioni per la somministrazione rettale o vaginale possono essere formulate in modo da essere a rilascio immediato o modificato come descritto sopra.

**[0130]** I composti di Formula 1 possono anche essere somministrati direttamente nell'occhio o nell'orecchio, tipicamente sotto forma di gocce di una sospensione o soluzione micronizzata in soluzione salina sterile, isotonica, a pH regolato. Altre formulazioni adatte per la somministrazione oculare e auricolare includono unguenti, gel, impianti biodegradabili (per esempio spugne di gel assorbibili, collagene), impianti non biodegradabili (per esempio silicone), cialde, lenti, e particolato o sistemi vescicolari, come niosomi o liposomi. La formulazione può includere uno o più polimeri e un conservante, come cloruro di benzalconio. Polimeri tipici includono acido poliacrilico reticolato, polivinilalcol, acido ialuronico, polimeri cellulosici (per esempio, idrossipropilmetilcellulosa, idrossietilcellulosa, metil cellulosa), e polimeri eteropolisaccaridi (per esempio, gomma gellano). Tali formulazioni possono anche essere erogate mediante ionoforesi. Formulazioni per la somministrazione oculare o auricolare possono essere formulate per essere a rilascio immediato o modificato come descritto sopra.

**[0131]** Per migliorare la loro solubilità, velocità di dissoluzione, il loro mascheramento del sapore, biodisponibilità o stabilità, i composti di Formula 1 possono essere combinati con entità macromolecolari

solubili, inclusi ciclodestrina e suoi derivati e polimeri contenenti glicole polietilenico. Per esempio, complessi API-ciclodestrina sono generalmente utili per la maggior parte delle forme farmaceutiche e vie di somministrazione. Possono essere usati complessi di inclusione e di non inclusione. Come alternativa alla complessazione diretta con l'API, la ciclodestrina può essere usata come un additivo ausiliario, vale a dire come un trasportatore, diluente o solubilizzante. Per questi scopi sono usate comunemente alfa-, beta- e gammaciclodestrine, Si veda, per esempio, WO 91/11172, WO 94/02518 e WO 98/55148.

**[0132]** Come indicato sopra, uno o più composti di Formula 1, inclusi composti specificamente menzionati negli esempi, e loro complessi, sali, solvati e idrati farmaceuticamente attivi possono essere combinati tra loro oppure con uno o più altri composti farmaceuticamente attivi per l'uso nel trattamento di varie malattie, disturbi o condizioni. In tali casi i composti attivi possono essere combinati in una singola forma farmaceutica come descritto sopra oppure possono essere forniti nella forma di un kit che è adatto alla co-somministrazione delle composizioni. Il kit comprende (1) due o più composizioni farmaceutiche differenti, almeno una delle quali contiene un composto di Formula 1; e (2) un dispositivo per conservare separatamente le due composizioni farmaceutiche, come un flacone diviso o una confezione in foglio divisa. Un esempio di tale kit è la ben nota confezione blister usata per il confezionamento di compresse o capsule. Il kit è adatto per somministrare tipi differenti di forme

farmaceutiche (per esempio, orale e parenterale) oppure per somministrare composizioni farmaceutiche differenti a intervalli di dosaggio separati, oppure per titolare l'una rispetto all'altra le differenti composizioni farmaceutiche. Per favorire la compliance del paziente, il kit comprende tipicamente indicazioni per la somministrazione e può essere dotato di un promemoria.

**[0133]** Per la somministrazione a pazienti umani, la dose giornaliera totale dei composti rivendicati e divulgati è tipicamente nell'intervallo da circa 0,1 mg a circa 3000 mg a seconda della via di somministrazione. Per esempio, la somministrazione orale può richiedere una dose giornaliera totale da circa 1 mg a circa 3000 mg, mentre una dose endovenosa può richiedere soltanto una dose giornaliera totale da circa 0,1 mg a circa 300 mg. La dose giornaliera totale può essere somministrata in singole dosi o in dosi suddivise e, a discrezione del medico, può non rientrare negli intervalli tipici dati sopra. Sebbene questi dosaggi siano basati su un soggetto umano medio con massa da circa 60 kg a circa 70 kg, il medico sarà in grado di determinare la dose appropriata per un paziente (per esempio, un neonato) la cui massa non rientra in questo intervallo di peso.

**[0134]** Come precedentemente indicato, i composti di Formula 1 possono essere usati per trattare malattie, disturbi o condizioni per cui è indicata l'inibizione di BTK. Tali malattie, disturbi o condizioni si riferiscono generalmente a qualsiasi stato di assenza di salute o anomalo in un soggetto per cui l'inibizione di BTK procura un beneficio

terapeutico. Più in particolare, tali malattie, disturbi o condizioni possono coinvolgere il sistema immunitario e l'infiammazione, inclusi reazioni da ipersensibilità di tipo I (allergiche) (rinite allergica, asma allergica e dermatite atopica); malattie autoimmuni (artrite reumatoide, sclerosi multipla, lupus eritematoso sistemico, psoriasi, nefrite da lupus, porpora trombocitopenica autoimmune, sindrome di Sjögren, spondilite anchilosante, malattia infiammatoria intestinale; infiammazione del polmone (broncopneumopatia ostruttiva cronica), aterosclerosi, trombosi e infarto del miocardio. I composti di Formula 1 possono essere usati anche per trattare malattie, disturbi o condizioni correlate a crescita anomala di cellule, incluse neoplasie ematologiche maligne, come leucemia mieloide acuta, leucemia linfatica cronica a cellule B, linfoma a cellule B (per esempio, linfoma mantellare), linfoma a cellule T (per esempio, linfoma periferico a cellule T) e mieloma multiplo nonché cancro epiteliali (vale a dire, carcinomi), come cancro del polmone (cancro del polmone a piccole cellule e cancro del polmone non a piccole cellule), cancro pancreatico e cancro del colon.

**[0135]** Oltre alle neoplasie ematologiche maligne e ai tumori epiteliali menzionati sopra, i composti di Formula 1 possono anche essere usati per trattare altri tipi di cancro, inclusi leucemia (leucemia mieloide cronica e leucemia linfatica cronica); cancro della mammella, cancro genito-urinario, cancro della pelle, cancro dell'osso, cancro della prostata e cancro del fegato; cancro del cervello; cancro della laringe, cistifellea, retto, paratiroide, tiroide, surrenale, tessuto neurale, vescica,

testa, collo, stomaco, bronchi e reni; carcinoma a cellule basali, carcinoma a cellule squamose, carcinoma della pelle metastatico, osteosarcoma, sarcoma di Ewing, reticolo-sarcoma, e sarcoma di Kaposi; mieloma, tumore a cellule giganti, tumore delle cellule insulari, tumori linfocitici e granulocitici acuti e cronici, tumore a cellule capellute, adenoma, carcinoma midollare, feocromocitoma, neuromi mucosali, ganglioneuromi intestinali, tumore dei nervi corneali iperplastici, tumore dell'abito marfanoide, tumore di Wilms, seminoma, tumore ovarico, tumore leiomioma, displasia della cervice, neuroblastoma, retinoblastoma, sindrome mielodisplastica, rhabdomyosarcoma, astrocitoma, linfoma non Hodgkin, ipercalcemia maligna, policitemia vera, adenocarcinoma, glioblastoma multiforme, glioma, linfomi e melanomi maligni, tra gli altri.

**[0136]** Oltre al cancro, i composti di Formula 1 possono anche essere usati per trattare altre malattie, disturbi o condizioni correlati a crescita cellulare anomala, incluse malattie proliferative non maligne quali ipertrofia prostatica benigna, restenosi, iperplasia, disturbo di proliferazione sinoviale, linfadenopatia plasmocitica idiopatica retinopatia o altri disturbi neovascolari dell'occhio, tra le altre cose.

**[0137]** I composti di Formula 1 possono anche essere usati per trattare malattie, disturbi o condizioni autoimmuni oltre a quelli elencati sopra. Tali malattie, disturbo o condizioni includono malattia di Crohn, dermatomiosite, diabete mellito di tipo 1, sindrome di Goodpasture, malattia di Graves, sindrome di Guillain-Barré, malattia di Hashimoto,

danno dei tessuti connettivi misti, miastenia grave, narcolessia, pemfigo volgare, anemia perniziosa, polimiosite, cirrosi biliare primaria, arterite temporale, colite ulcerosa, vasculite e granulomatosi di Wegener, tra le altre cose.

**[0138]** I composti di Formula 1 possono essere usati per trattare malattie, disturbi o condizioni infiammatori inclusi asma, infiammazione cronica, prostatite cronica, glomerulonefrite, ipersensibilità, malattie infiammatorie intestinali (colite ulcerosa oltre alla malattia di Crohn), malattia infiammatoria pelvica, danno da riperfusione, rigetto di trapianto, vasculite e sindrome da risposta infiammatoria sistemica.

**[0139]** I composti di Formula 1 possono essere usati anche per trattare specifiche malattie o condizioni che possono rientrare tra uno o più disturbi generali descritti sopra, inclusa l'artrite. Oltre all'artrite reumatoide, la sindrome di Sjögren, il lupus eritematoso sistemico, la SLE in bambini e adolescenti, i composti di Formula 1 possono essere usati anche per trattare altre malattie artritiche, incluse spondilite anchilosante, necrosi avascolare, malattia di Behçet, borsite, malattia da deposito di cristalli di pirofosfato diidrato di calcio (pseudogotta), sindrome del tunnel carpale, sindrome di Ehlers-Danlos, fibromialgia, quinta malattia, artrite a cellule giganti, gotta, dermatomiosite giovanile, artrite reumatoide giovanile, spondiloartropatia giovanile, malattia di Lyme, sindrome di Marfan, miosite, osteoartrite, osteogenesi imperfetta, osteoporosi, morbo di Paget, artrite psoriasica, fenomeno di Raynaud,

artrite reattiva, sindrome distrofica simpatica riflessa, sclerodermia, stenosi spinale, malattia di Still e tendinite, tra le altre cose.

**[0140]** I composti rivendicati e divulgati possono essere combinati con uno o più altri composti farmacologicamente attivi o terapie per il trattamento di uno o più tra malattie, disturbi o condizioni per cui è indicata BTK, inclusi quelli che coinvolgono il sistema immunitario, l'infiammazione e la crescita cellulare anomala. Per esempio, i composti di Formula 1, che includono composti specificamente menzionati negli esempi e i loro complessi, sali, solvati e idrati farmaceuticamente accettabili, possono essere somministrati contemporaneamente, in successione o separatamente in combinazione con uno o più composti o terapie per l'uso nel trattamento dell'artrite, incluse artrite reumatoide e osteoartrite, oppure per trattare il cancro, incluse neoplasie ematologiche maligne, quali leucemia mieloide acuta, leucemia linfatica cronica a cellule B, linfoma a cellule B, linfoma a cellule T, mieloma multiplo e carcinomi, come cancro del polmone, cancro pancreatico e cancro del colon. Tali combinazioni possono offrire vantaggi terapeutici significativi, inclusi minori effetti collaterali, migliorata capacità di trattare popolazioni di pazienti che non hanno accesso ai servizi di cura o attività sinergica.

**[0141]** Per esempio, quando usati per trattare l'artrite, i composti di Formula 1 possono essere combinati con uno o più farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), analgesici, corticosteroidi, modificatori della risposta biologica, e terapia con immunoassorbimento

con proteina A. In alternativa o inoltre, quando si tratta l'artrite reumatoide, i composti di Formula 1 possono essere combinati con uno o più farmaci antireumatici modificanti la malattia (DMARD), e quando si tratta l'osteoartrite, i composti di Formula 1 possono essere combinati con uno o più agenti per osteoporosi.

**[0142]** FANS rappresentativi includono apazone, aspirina, celecoxib, diclofenac (con e senza misoprostolo), diflunisal, etodolac, fenoprofene, flurbiprofene, ibuprofene, indometacina, ketoprofene, sodio meclofenamato, acido mefenamico, meloxicam, nabumetone, naproxene, oxaprozin, fenilbutazone, piroxicam, colina e salicilati di magnesio, salsalato e sulindac. Analgesici rappresentativi includono acetaminofene e solfato di morfina, nonché codeina, idrocodone, ossicodone, propossifene e tramadol, tutti con o senza acetaminofene. Corticosteroidi rappresentativi includono betametasone, cortisone acetato, dexametasone, idrocortisone, metilprednisolone, prednisolone e prednisone. Modificatori della risposta biologica rappresentativi includono inibitori del TNF- $\alpha$ , come adalimumab, etanercept e infliximab; inibitori selettivi di cellule B, come rituximab; inibitori di IL-1, come anakinra, e modulatori selettivi della costimolazione, come abatacept.

**[0143]** DMARD rappresentativi includono auranofin (oro per via orale), azatioprina, clorambucile, ciclofosfamide, ciclosporina, tiomalato di sodio e oro (oro iniettabile), idrossiclorochina, leflunomide, metotrexato, minociclina, miofenolato mofetile, penicillamina e

sulfasalazina e inibitore di KAJ3 (per esempio tofacitinib). Agenti per l'osteoporosi rappresentativi includono bifosfonati, come alendronato, ibandronato, risedronato e acido zoledronico; modulatori selettivi del recettore degli estrogeni, come droloxifene, lasofoxifene e raloxifene; ormoni, come calcitonina, estrogeni e ormone paratiroideo; e agenti immunosoppressori, come azatioprina, ciclosporina e rapamicina.

**[0144]** Combinazioni particolarmente utili per l'uso nel trattamento dell'artrite reumatoide includono un composto di Formula 1 e metotrexato; un composto di Formula 1 e uno o più modificatori della risposta biologica, come leflunomide, etanercept, adalimumab e infliximab; o un composto di Formula 1, metotrexato, e uno o più modificatori della risposta biologica, come leflunomide, etanercept, adalimumab e infliximab.

**[0145]** I composti di Formula 1 possono essere combinati con uno o più agenti cardiovascolari quali bloccanti dei canali al calcio, ACE-inibitori e inibitori dell'aggregazione piastrinica, per uso nel trattamento di trombosi e restenosi.

**[0146]** I composti di Formula 1 possono essere combinati anche con uno o più composti o terapie per il trattamento del cancro. Questi includono agenti chemioterapici (cioè agenti citotossici o antineoplastici) quali agenti alchilanti, antibiotici, agenti antimetabolici, agenti derivati da piante e inibitori della topoisomerasi, nonché farmaci a bersaglio molecolare che bloccano la crescita e la diffusione del cancro interferendo con specifiche molecole coinvolte nella crescita e

nella progressione del tumore. I farmaci a bersaglio molecolare includono sia molecole piccole sia farmaci biologici.

**[0147]** Agenti alchilanti rappresentativi includono biscloroetilamine (mostarde azotate, per esempio, clorambucile, ciclofosfamide, ifosfamide, mecloretamina, melfalan, e uracil-mostarda); aziridine (per esempio, tiotepa); alchilalcan-solfonati (per esempio, busulfan); nitrosouree (per esempio, carmustina, lomustina e streptozocina); agenti alchilanti non convenzionali (per esempio, altretamina, dacarbazina e procarbazine); e composti di platino (per esempio, carboplatino, cisplatino, nedaplatino, oxaliplatino, satraplatino e triplatino tetranitrato).

**[0148]** Agenti antibiotici rappresentativi includono antracicline (per esempio, aclarubicina, amrubicina, daunorubicina, doxorubicina, epirubicina, idarubicina, pirarubicina, valrubicina e zorubicina); antracenedioni (per esempio, mitoxantrone e pixantrone); e streptomyces (per esempio, actinomicina, bleomicina, dactinomicina, mitomicina C e plicamicina).

**[0149]** Agenti antimetabolici rappresentativi includono inibitori di diidrofolato reduttasi (per esempio, amminopterina, metotrexato e pemetrexed); inibitori della imidilato sintasi (per esempio, raltitrexed e pemetrexed); acido folinico (per esempio, leucovorin); inibitori dell'adenosina deaminasi (per esempio, pentostatina); inibitori alogenati/ribonucleotide reduttasi (per esempio, cladribina, clofarabina e fludarabina); tiopurine (per esempio, tioguanina e mercaptopurina);

inibitori della timidilato sintasi (per esempio, fluorouracile, capecitabina, tegafur, carmofur e floxuridina); inibitori della DNA polimerasi (per esempio, citarabina); inibitori della ribonucleotide reduttasi (per esempio, gemcitabina); agenti ipometilanti (per esempio, azacitidina e decitabina); e inibitore della ribonucleotide reduttasi (per esempio, idrossiurea); e un agente di deplezione di asparagina (per esempio, asparaginasi).

**[0150]** Agenti derivati da piante rappresentativi includono alcaloidi della vinca (per esempio, vincristina, vinblastina, vindesina, vinzolidina e vinorelbina), podofillotossine (per esempio, etoposide e teniposide) e taxani (per esempio, docetaxel, larotaxel, ortataxel, paclitaxel e tasetaxel).

**[0151]** Inibitori della topoisomerasi di tipo I rappresentativi includono camptotecine, come belotecan, irinotecan, rubitecan e topotecan. Inibitori della topoisomerasi di tipo II rappresentativi includono amsacrina, etoposide, etoposide fosfato e teniposide, che sono derivati di epipodofillotossine.

**[0152]** Terapie a bersaglio molecolare includono agenti biologici quali citochine e altri agenti immunoregolatori. Citochine utili includono interleuchina-2 (IL-2, aldesleuchina), interleuchina 4 (IL-4), interleuchina 12 (IL-12) e interferone, che include più di 23 sottotipi correlati. Altre citochine includono fattore di stimolazione delle colonie di granulociti (CSF) (per esempio, filgrastim) e fattore di stimolazione delle colonie di granulociti e macrofagi (GM-CSF o CSF2) (per esempio,

sargramostim, namimulab). Altri agenti immunomodulanti includono bacillo di Calmette-Guerin, levamisolo e octreotide; anticorpi monoclonali contro antigeni tumorali quali trastruzumab e rituximab; e vaccini contro il cancro che inducono una risposta immunitaria ai tumori.

**[0153]** Inoltre i farmaci a bersaglio molecolare che interferiscono con specifiche molecole coinvolte nella crescita e nella progressione tumorale includono inibitori del fattore di crescita dell'epidermide (EGF), fattore di crescita trasformante alfa ( $TGF\alpha$ ),  $TGF\beta$ , heregulin, fattore di crescita insulino-simile (IGF), fattore di crescita dei fibroblasti (FGF), fattore di crescita dei cheratinociti (KGF), fattore stimolante le colonie (CSF), eritropoietina (EPO), interleuchina-2 (IL-2), fattore di crescita dei nervi (NGF), fattore di crescita derivato dalle piastrine (PDGF), fattore di crescita degli epatociti (HGF), fattore di crescita dell'endotelio vascolare (VEGF), angiopoietina, recettore del fattore di crescita dell'epidermide (EGFR), recettore del fattore di crescita dell'epidermide umano 2 (HER2), HER4, recettore del fattore di crescita insulino-simile 1 (IGF1R), IGF2R, recettore del fattore di crescita dei fibroblasti 1 (FGF1R), FGF2R, FGF3R, FGF4R, recettore del fattore di crescita dell'endotelio vascolare (VEGFR), tirosin chinasi con domini immunoglobulina-simili e fattore di crescita dell'epidermide-simili 2 (Tie-2), recettore del fattore di crescita derivato dalle piastrine (PDGFR), Abl, Bcr-Abl, Raf, tirosin chinasi FMS-simile 3 (FLT3), c-Kit, Src, protein chinasi c (PKC), recettore tropomiosina chinasi (Trk), Ret,

bersaglio nei mammiferi della rapamicina (mTOR), Aurora chinasi, chinasi Polo-like (PLK), protein chinasi attivata da mitogeni (MAPK), fattore di transizione epitelio-mesenchimale (c-MET), chinasi ciclina-dipendente (CDK), Akt, chinasi regolate da segnali extracellulari (ERK), poli(ADP) ribosio polimerasi (PARP), e simili.

**[0154]** Specifici farmaci a bersaglio molecolare includono modulatori selettivi del recettore degli estrogeni, come tamoxifene, toremifene, fulvestrant e raloxifene; antiandrogeni quali bicalutamide, nilutamide, megestrolo e flutamide; e inibitori di aromatasi, come exemestano, anastrozolo e letrozolo. Altri specifici farmaci a bersaglio molecolare includono agenti che inibiscono la trasduzione di segnale quali imatinib, dasatinib, nilotinib, trastuzumab, gefitinib, erlotinib, cetuximab, lapatinib, panitumumab e temsirolimus; agenti che inducono apoptosi quali bortezomib; agenti che bloccano l'angiogenesi quali bevacizumab, sorafenib e sunitinib; agenti che aiutano il sistema immunitario a distruggere le cellule cancerose quali rituximab e alemtuzumab; e anticorpi monoclonali che erogano molecole tossiche alle cellule cancerose quali gemtuzumab ozogamicina, tositumomab, 131I-tositumoab e ibritumomab tiuxetano.

#### **[0155] ATTIVITÀ BIOLOGICA**

**[0156]** L'attività dei composti come inibitori di BTK può essere determinata mediante vari metodi, inclusi metodi *in vitro* e *in vivo*. Il seguente saggio *in vitro* misura la capacità di un composto di test di

inibire la fosforilazione mediata da BTK di un substrato FAM-marcato 5-FAM-EEPLYWSFPAKKK-NH<sub>2</sub>.

**[0157]** BTK purificata può essere ottenuta come segue (è utilizzato clone SBVC-1603\_9P). Una sequenza di cDNA che codifica residui da 382 a 659 di BTK umana è clonata nel vettore pSXB4. Questo costrutto ingegnerizza una fusione traduzionale *in frame* con la proteina glutatione-S-transferasi (GST) per uso nella purificazione per affinità. La proteina di fusione derivata da questo costrutto contiene una sequenza di riconoscimento della proteasi per liberare la BTK dal tag di affinità di GST. Sono utilizzati stock di baculovirus a titolo elevato generati utilizzando il sistema Bac-to-Bac® (Invitrogen), per esprimere la proteina ricombinante in cellule Sf9 di *Spodoptera frugiperda* in sacche del tipo *wave* da 10 l. Proteine ricombinanti sono isolate da estratti cellulari mediante passaggio sopra glutatione sefarosio 4B (GE Healthcare) e la porzione BTK è rilasciata dal tag di affinità di GST mediante trattamento con proteasi PreScission protease. La proteina ricombinante BTK è inoltre purificata mediante cromatografia di esclusione (HiLoad 16/60 Superdex 200, GE Healthcare) in un tampone contenente Hepes 20 mM (pH 7,4), NaCl 50 mM, MgCl<sub>2</sub> 10 mM, TCEP 0,25 mM e EDTA 0,1 mM. La purezza delle frazioni è valutata mediante SDS PAGE e le frazioni di proteine di picco sono raggruppate e concentrate utilizzando dispositivi di ultrafiltrazione centrifuga Amicon Ultra-15 (Millipore).

**[0158]** Le proprietà di inibizione dei composti nei confronti di BTK sono determinate usando un formato di piastra a 384 pozzetti, nera, in un tampone che contiene 50 mM di HEPES, 10 mM di NaCl, 10 mM di MgCl<sub>2</sub>, 0,2 mM di EDTA, Brij®35 allo 0,01%, 1 mM di DTT, e 0,1 mg/ml di BSA a pH 7,3. Il composto di test è preparato in DMSO usando diluizioni seriali di 2 volte per 11 punti di dati, che vengono aggiunte al tampone in modo che ciascuna diluizione contenga DMSO al 3%. Per avviare il saggio 5 µL di 5FAM-EEPLYWSFPAKKK-NH<sub>2</sub> 3 µM (in tampone), 5 µL di composto di test diluito (DMSO al 3% in tampone) e 5 µL di BTK 9 nM e ATP 150 µM in tampone sono combinati in ciascun pozzetto. Le miscele di reazione sono incubate a temperatura ambiente per 60 minuti e poi spente mediante aggiunta di 25 µL di EDTA 50 mM. Per quantificare il substrato marcato mediante fluorescenza e il prodotto dopo reazione, la piastra di test è caricata su un misuratore LC-3000, il quale misura la percentuale di conversione mediante separazione basata su microfluidica. Valori di IC<sub>50</sub> corrispondenti vengono calcolati mediante adattamento di curva non lineare delle concentrazioni del composto e della percentuale di inibizione all'equazione di IC<sub>50</sub> standard e riportati come pIC<sub>50</sub>, vale a dire, -log(IC<sub>50</sub>), in cui IC<sub>50</sub> è la concentrazione molare a inibizione del 50%.

## **EESEMPI**

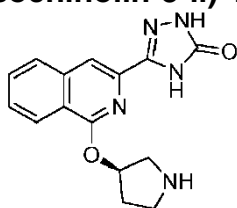
**[0159]** I seguenti esempi sono destinati a essere illustrativi e non limitativi e rappresentano forme di realizzazione specifiche della presente invenzione.

**[0160]** Per molti dei composti nei seguenti esempi si sono ottenuti spettri di risonanza magnetica nucleare (NMR)  $^1\text{H}$ . Gli spostamenti chimici caratteristici ( $\delta$ ) sono dati in parti per milione downfield da tetrametilsilano usando abbreviazioni convenzionali per la denominazione dei picchi principali, inclusi s (singoletto), d (doppietto), t (tripletto), q (quartetto), m (multipletto), e br (ampio). Per i solventi comuni sono usate le seguenti abbreviazioni:  $\text{CDCl}_3$  (deuterocloroformio),  $\text{DMSO}-d_6$  (deuterodimetilsolfossido),  $\text{CD}_3\text{OD}$  (deuterometanolo),  $\text{CD}_3\text{CN}$  (deuteroacetone nitrile) e  $\text{THF}-d_8$  (deuterotetraidrofurano). Gli spettri di massa  $[\text{M}+\text{H}]$  sono stati registrati usando ionizzazione elettrospray (ESI-MS) o ionizzazione chimica a pressione atmosferica (APCI-MS).

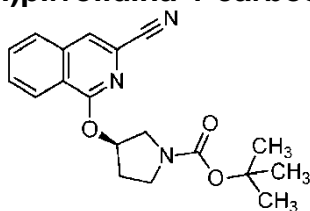
**[0161]** Laddove indicato, i prodotti di alcune preparazioni e di alcuni esempi sono purificati mediante HPLC mass-triggered (Pompa: Waters<sup>TM</sup> 2525; MS: ZQ<sup>TM</sup>; software: MassLynx<sup>TM</sup>), cromatografia flash o cromatografia su strato sottile preparativa (TLC). La cromatografia a fase inversa è eseguita tipicamente su una colonna (per esempio, C18 Gemini<sup>TM</sup>, 5  $\mu\text{m}$ , 110Å, Axia<sup>TM</sup>, 30 x 75 mm, 5  $\mu\text{m}$ ) in condizioni acide (“modalità acida”) eluendo con ACN e fasi mobili di acqua contenenti acido trifluoroacetico allo 0,035% e allo 0,05% (TFA), rispettivamente, o in condizioni basiche (“modalità basica”) eluendo con acqua e fasi

mobili acqua/acetonitrile 20/80 (v/v), entrambi contenenti  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  10 mM. La TLC preparativa è eseguita tipicamente su piastre in gel di silice 60 F<sub>254</sub>. Dopo isolamento mediante cromatografia il solvente è rimosso e il prodotto è ottenuto mediante essiccazione in un evaporatore centrifugo (per esempio, GeneVac™), evaporatore rotante, beuta svuotata, ecc. Le reazioni in un'atmosfera inerte (per esempio azoto) o reattiva (per esempio  $\text{H}_2$ ) sono eseguite tipicamente a una pressione di circa 1 atmosfera (14,7 psi).

**[0162] PREPARAZIONE**      x1:      **(R)-3-(1-(pirrolidin-3-ilossi)isochinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-5 (4H)-one**



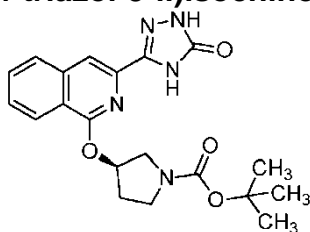
**[0163] PASSAGGIO A: (R)-terz-butil 3-((3-cianoisochinolin-1-ilossi)pirrolidina-1-carbossilato**



**[0164]** Una miscela di (R)-terz-butil 3-idrossipirrolidina-1-carbossilato (496 mg, 2,65 mmol) in NMP (4 ml) a 0°C è stata trattata con NaH (106 mg, 2,65 mmol) e agitata per 1 ora. Successivamente 1-cloroisochinolina-3-carbonitrile (500 mg, 2,65 mmol) è stata aggiunta e la miscela di reazione è stata agitata a RT per 15 minuti e poi riscaldata a 140°C per 15 minuti in un reattore a microonde. La miscela di

reazione grezza che conteneva il composto del titolo è stata usata direttamente nel passaggio successivo.

**[0165] PASSAGGIO B: (*R*)-*terz*-butil 3-((3-(5-osso-4,5-diidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)isochinolin-1-il)ossi)pirrolidina-1-carbossilato**

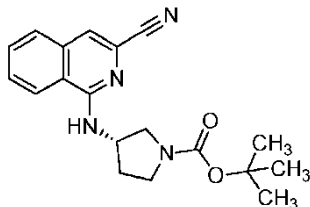


**[0166]** A (*R*)-*terz*-butil 3-((3-cianoisochinolin-1-il)ossi)pirrolidina-1-carbossilato grezzo è stato aggiunto etil idrazinacarbossilato (1,104 g, 10,60 mmol). La miscela di reazione è stata riscaldata a 175°C per tutta la notte ed è stata poi raffreddata e diluita con EtOAc. La fase organica è stata lavata con salamoia, essiccata su Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, e concentrata a dare il composto del titolo che è stato utilizzato direttamente nel passaggio successivo.

**[0167] PASSAGGIO C: (*R*)-3-(1-(pirrolidin-3-ilossi)isochinolin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-one**

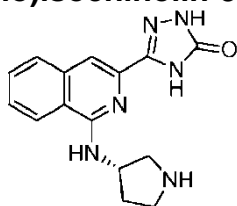
**[0168]** A (*R*)-*terz*-butil 3-((3-(5-osso-4,5-diidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)isochinolin-1-il)ossi)pirrolidina-1-carbossilato grezzo è stata aggiunta una quantità minima di NMP e TFA (2 ml). La soluzione è stata agitata a RT per 10 minuti e concentrata. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante HPLC preparativa eluendo con un gradiente di ACN al 15-22% in acqua (modalità acida) a dare il composto del titolo (229 mg, 29% per 3 passaggi).

**[0169] PREPARAZIONE x2: (S)-terz-butil 3-((3-cianoisochinolin-1-il)ammino)pirrolidina-1-carbossilato**

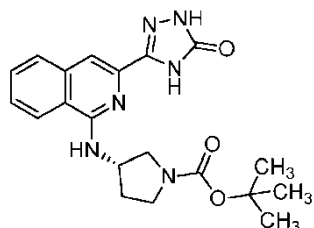


**[0170]** Una miscela di (S)-terz-butil 3-amminopirrolidina-1-carbossilato (434 mg, 2,333 mmol) in NMP (2,5 ml) a 0°C è stata trattata con NaH (93 mg, 2,333 mmol) e agitata per 1 ora. Successivamente 1-cloroisochinolina-3-carbonitrile (400 mg, 2,121 mmol) è stato aggiunto e la miscela di reazione è stata agitata a RT per 15 minuti e poi riscaldata a 140°C per 15 minuti in un reattore a microonde. La miscela di reazione grezza che conteneva il composto del titolo è stata usata senza ulteriore purificazione. ESI-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 339,4.

**[0171] PREPARAZIONE x3: (S)-3-(1-(pirrolidin-3-ilammino)isochinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-5 (4H)-one**



**[0172] PASSAGGIO A: (S)-terz-butil 3-((3-(5-osso-4,5-diidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)isochinolin-1-il)ammino)pirrolidina-1-carbossilato**

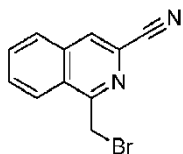


**[0173]** A una miscela di reazione contenente (*S*)-*terz*-butil 3-((3-cianoisochinolin-1-il)ammino)pirrolidina-1-carbossilato (717 mg) è stato aggiunto NMP (2 ml) ed etil idrazinacarbossilato (883 mg, 8,484 mmol). La miscela di reazione è stata riscaldata a 175°C per tutta la notte ed è stata poi raffreddata, diluita con EtOAc e lavata con NH<sub>4</sub>Cl acquoso. La fase organica è stata lavata e concentrata a dare il composto del titolo che è stato utilizzato direttamente nel passaggio successivo.

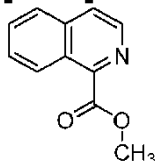
**[0174] PASSAGGIO B: (S)-3-(1-(pirrolidin-3-ilammino)isochinolin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-one**

**[0175]** A (*S*)-*terz*-butil 3-((3-(5-osso-4,5-diidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)isochinolin-1-il)ammino)pirrolidina-1-carbossilato grezzo è stato aggiunto DCM (3 ml) e TFA (1 ml). La miscela è stata agitata per 1 ora e concentrata. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante HPLC preparativa eluendo con un gradiente di ACN al 5-30% in acqua (modalità acida) a dare il composto del titolo (8 mg).

**[0176] PREPARAZIONE x4: 1-(bromometil)isochinolina-3-carbonitrile**

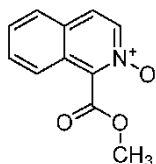


**[0177] PASSAGGIO A: Metil isochinolina-1-carbossilato**



**[0178]** A una soluzione di isochinolina-1-acido carbossilico (10 g, 57,74 mmol) in MeOH (150 ml) è stato aggiunto acido solforico concentrato (15 ml) a 0°C. La miscela è stata intiepidita a 65°C e agitata a 65°C per 24 ore. Dopo raffreddamento fino a RT, la miscela di reazione è stata suddivisa tra DCM e NaHCO<sub>3</sub> acquoso saturo. Lo strato organico è stato separato ed essiccato su Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, e il solvente è stato fatto evaporare a pressione ridotta a dare il composto del titolo come olio giallo (11,2 g, 100%). ESI-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 188.

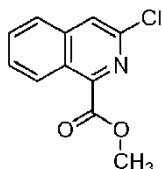
**[0179] PASSAGGIO B: 1-(metossicarbonil)isochinolina 2-ossido**



**[0180]** A una sospensione di metil isochinolina-1-carbossilato (11,2 g, 59,8 mmol) in DCM (150 ml) è stato aggiunto acido 3-cloroperossibenzoico (15,5 g, 89,7 mmol) a 0°C. La miscela è stata intiepidita a RT ed è stata agitata a RT per 24 ore. La reazione è stata spenta con NaHCO<sub>3</sub> acquoso saturo e la miscela è stata estratta con DCM. Lo strato organico è stato separato ed essiccato su Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e il solvente è stato fatto evaporare a pressione ridotta. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice eluendo con

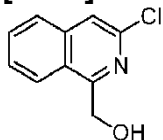
etere di petrolio ed EtOAc (1:1) a dare il composto del titolo come solido bianco (9,5 g, 78%). ESI-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 204.

**[0181] PASSAGGIO C: Metil 3-cloroisochinolina-1-carbossilato**



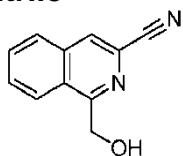
**[0182]** Una miscela di 1-(metossicarbonil)isochinolina 2-ossido (9,5 g, 46,75 mmol) e POCl<sub>3</sub> (50 ml) è stata riscaldata a 100°C per 4 ore. La miscela di reazione è stata poi raffreddata e concentrata, e il prodotto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice eluendo con etere di petrolio ed EtOAc (15:1) a dare il composto del titolo come solido bianco (5,1 g, 49%). ESI-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 222.

**[0183] PASSAGGIO D: (3-cloroisochinolil)metanolo**



**[0184]** A una soluzione di metil 3-cloroisochinolina-1-carbossilato (5,1 g, 23,0 mmol) in MeOH (50 ml) è stato aggiunto NaBH<sub>4</sub> (2,17 g, 57,5 mmol). La miscela di reazione è stata agitata a RT per 2 ore. La miscela di reazione è stata spenta con NH<sub>4</sub>Cl acquoso saturo e la miscela è stata estratta con EtOAc. Lo strato organico è stato separato ed essiccato su Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, e il solvente è stato fatto evaporare a pressione ridotta a dare il composto del titolo come olio giallo (3,94 g, 88%). ESI-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 194.

**[0185] PASSAGGIO E: 1-(idrossimetil)isochinolina-3-carbonitrile**



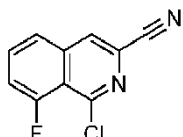
**[0186]** Una sospensione di (3-cloroisochinolil)metanol (1,0 g, 5,17 mmol), cianuro di zinco (672 mg, 5,68 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (190 mg, 0,21 mmol), XPhos (241 mg, 0,52 mmol) in DMF (15 ml) è stata riscaldata a 150°C per 1 ora in un'atmosfera di azoto in un reattore a microonde. La miscela di reazione è stata poi diluita con acqua ed estratta con EtOAc. Lo strato organico è stato separato ed essiccato su Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e il solvente è stato fatto evaporare a pressione ridotta. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice eluendo con etere di petrolio ed EtOAc (4:1) a dare il composto del titolo come solido bianco (330 g, 34%). ESI-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 185,1.

**[0187] PASSAGGIO F: 1-(bromometil)isochinolina-3-carbonitrile**

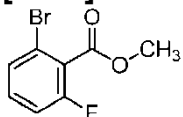
**[0188]** Una sospensione di 1-(idrossimetil)isochinolina-3-carbonitrile (0,150 g, 0,814 mmol) in THF (0,8 ml) e trattata con PBr<sub>3</sub> (0,814 ml, 0,814 mmol). La miscela di reazione è stata agitata a RT per 2 ore, poi versata su ghiaccio e neutralizzata con NaHCO<sub>3</sub> acquoso saturo. La miscela è stata intiepidita a RT ed estratta con EtOAc (20 ml). La fase organica è stata essiccata, essiccata su MgSO<sub>4</sub>, filtrata e concentrata sotto vuoto a dare il composto del titolo come solido giallo.

Il prodotto grezzo è stato essiccato sotto vuoto e utilizzato senza ulteriore purificazione (0,15 g, 75%). ESI-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 247,5.

**[0189] PREPARAZIONE x5: 1-cloro-8-fluoroisochinolina-3-carbonitrile**

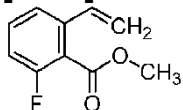


**[0190] PASSAGGIO A: metil 2-bromo-6-fluorobenzoato**



**[0191]** A una soluzione di acido 2-bromo-6-fluorobenzoico (50 g, 0,229 mol) e carbonato di potassio (31,6 g, 0,229 mol) in *N,N*-dimetilformammide (250 ml) è stato aggiunto a gocce metilioduro (51,83 g, 0,365 mol) in un lasso di tempo di 30 minuti. La miscela di reazione è stata agitata a RT per 3,5 ore. La miscela risultante è stata diluita con acqua (500 ml) ed estratta con EtOAc (3 x 300 ml) Gli strati organici combinati sono stati lavati con HCl acquoso 1 M (100 ml), essiccati su Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtrati, e concentrati a pressione ridotta a dare il composto del titolo (53 g, 99,7%).

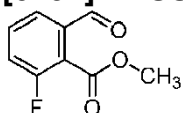
**[0192] PASSAGGIO B: metil 2-fluoro-6-vinilbenzoato**



**[0193]** A una soluzione di metil 2-bromo-6-fluorobenzoato (53 g, 0,228 mol) e trifluoro(vinil)borato di potassio (33,63 g, 0,251 mol) in diossano e H<sub>2</sub>O (3:1, 600 ml) è stato aggiunto Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (5 g, 6,84 mmol) e carbonato di sodio (69 g, 0,684 mol) a RT. La miscela di

reazione è stata riscaldata a 100°C per 12 ore in un'atmosfera di azoto. La miscela è stata concentrata sotto vuoto, diluita con acqua ed estratta con EtTOA (3 x 200 ml). Gli strati organici combinati sono stati lavati con salamoia, essiccati su Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> anidro, filtrati e concentrati. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna eluendo con un gradiente di EtOAc (1-100%) e PE a dare il composto del titolo (31,4 g, 76,5%). <sup>1</sup>H NMR (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).

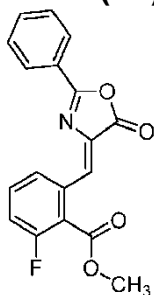
**[0194] PASSAGGIO C: metil 2-fluoro-6-formilbenzoato**



**[0195]** In una soluzione di metil 2-fluoro-6-vinilbenzoato (31 g, 0,172 mol) in diclorometano secco (300 ml) è stato fatto gorgogliare O<sub>3</sub> a -78°C per un lasso di tempo di 30 minuti. Successivamente il gas azoto è stato fatto gorgogliare nella soluzione fino anche non è diventato incolore. Dimetilsolfano (84,13 g, 1,36 mol) è stato aggiunto a gocce alla soluzione, che è stata poi intiepidita fino a RT e agitata per 2 ore. La miscela è stata poi lavata con acqua (30 ml) ed estratta con DCM (3 x 300 ml). Gli strati organici combinati sono stati essiccati su Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e concentrati. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna eluendo con un gradiente di EtOAc (10-100%) e PE a dare il composto del titolo (21 g, 67%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 10,01 (s, 1H), 7,65-7,63 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,56-

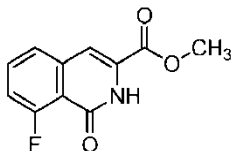
7,53 (dd,  $J_1=5,2$  Hz,  $J_2=8,0$  Hz, 1H), 7,35-7,30 (t,  $J=8,4$  Hz, 1H), 3,94 (s, 3H).

**[0196] PASSAGGIO D: (Z)-metil 2-fluoro-6-((5-osso-2-fenilossazol-4(5H)-iliden)metil) benzoato**



**[0197]** Questo passaggio è stato eseguito in cinque lotti separati. Per ciascun lotto una soluzione di metil 2-fluoro-6-formilbenzoato (3 g, 16,5 mmol), acido 2-benzammidoacetico (3,6, 20 mmol) e acetato di sodio (1,62 g, 19,7 mmol) in anidride acetica (30 ml) è stata riscaldata a 100°C in un reattore a microonde (100 W, 150 psi) in atmosfera di azoto per 2 ore. Le miscele di reazione sono state diluite con EtOAc (100 ml) e lavate con una soluzione di Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acquoso saturo. Gli strati organici combinati sono stati concentrati sotto vuoto a dare il composto del titolo come solido marrone che è stato usato senza ulteriore purificazione (15 g). ESI-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 326,2.

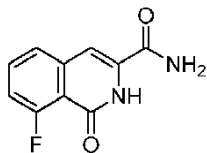
**[0198] PASSAGGIO E: metil 8-fluoro-1-osso-1,2-diidroisochinolina-3-carbossilato**



**[0199]** Una soluzione di (Z)-metil 2-fluoro-6-((5-osso-2-fenilossazol-4(5*H*)-iliden)metil) benzoato grezzo (15 g) e idrossido di potassio (2,58 g, 46 mmol) in anidride acetica (150 ml) è stata riscaldata a 100°C per 2 ore. Il solvente è stato rimosso sotto vuoto e il residuo è stato diluito con acqua (30 ml). La miscela risultante è stata neutralizzata con HCl acquoso 1 M (100 ml) e filtrata. I solidi sono stati essiccati sotto vuoto a dare acido 8-fluoro-1-osso-1,2-diidroisochinolina-3-carbossilico (4 g, ESI-MS  $m/z$   $[M+H]^+$  208,0) che è stato convertito nel metilestere come descritto di seguito. Il filtrato è stato concentrato a pressione ridotta a dare il prodotto grezzo che è stato purificato mediante cromatografia su colonna eluendo con un gradiente di EtOAc (30-100%) e PE a dare un primo lotto del composto del titolo (2 g, 19,6%). ESI-MS  $m/z$   $[M+H]^+$  = 222,1.

**[0200]** A una soluzione di acido 8-fluoro-1-osso-1,2-diidroisochinolina-3-carbossilico (4 g, 19,3 mmol) in MeOH (100 ml) è stato aggiunto SOCl<sub>2</sub> (20 ml) a 0°C. La miscela di reazione è stata agitata a RT per 30 minuti e poi riscaldata fino a riflusso per 5 ore. La miscela di reazione è stata poi concentrata sotto vuoto. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna eluendo con etere di petrolio ed etilacetato (gradiente PE/EtOAc= 1:1-1:2) a dare un secondo lotto del composto del titolo (3 g, 80%). <sup>1</sup>H NMR (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).

**[0201] PASSAGGIO F: 8-fluoro-1-osso-1,2-diidroisochinolina-3-carbossammide**

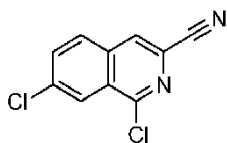


**[0202]** A un recipiente contenente  $\text{NH}_3/\text{MeOH}$  (140 ml) è stato aggiunto metil 8-fluoro-1-osso-1,2-diidroisochinolina-3-carbossilato (5 g, 15 mmol). Il recipiente è stato sigillato e la soluzione è stata agitata a RT per 30 minuti e poi riscaldata fino a riflusso per 2 ore. La miscela di reazione è stata concentrata sotto vuoto a dare il composto del titolo che è stato usato senza ulteriore purificazione (5 g, 85%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  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).

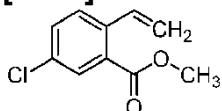
**[0203] PASSAGGIO G: 1-cloro-8-fluoroisochinolina-3-carbonitrile**

**[0204]** Una soluzione di 8-fluoro-1-osso-1,2-diidroisochinolina-3-carbossammide (5 g, 5,5 mmol) in  $\text{POCl}_3$  (46,23 g) è stata riscaldata fino a riflusso per 4 ore e successivamente è stata concentrata sotto vuoto. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna eluendo con etere di petrolio ed etilacetato (gradiente PE/EtOAc= 5:1-2:1) a dare il composto del titolo (3,2 g, 35%). ESI-MS  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  207,1.

**[0205] PREPARAZIONE x6: 1,7-dicloroisochinolina-3-carbonitrile**

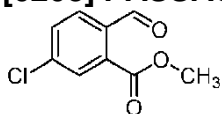


**[0206] PASSAGGIO A: metil 5-cloro-2-vinilbenzoato**



**[0207]** Una sospensione agitata di metil 2-bromo-5-clorobenzoato (10 g, 40,08 mmol), trifluoro(vinil)borato di potassio (8,05 g, 60,12 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (1,64 g, 2,0 mmol) e carbonato di sodio (8,5 g, 80,16 mmol) in diossano (150 ml) e acqua (15 ml) è stata fatta rifluire per 8 ore in un'atmosfera di azoto. Dopo raffreddamento fino a RT, la miscela è stata filtrata, concentrata e il prodotto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna eluendo con etere di petrolio ed etilacetato (gradiente PE/EtOAc= 100:1-50:1) a dare il composto del titolo (31,4 g, 76,4%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 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).

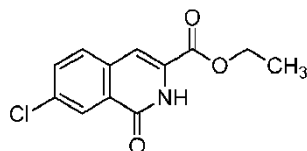
**[0208] PASSAGGIO B: metil 5-cloro-2-formilbenzoato**



**[0209]** In una soluzione di metil 5-cloro-2-vinilbenzoato (16,3 g, 82,89 mmol) in DCM secco (250 ml) è stato fatto gorgogliare O<sub>3</sub> a -78°C per un lasso di tempo di 30 minuti. Successivamente il gas azoto è stato fatto gorgogliare nella soluzione fino anche non è diventato incolore. È stato aggiunto a gocce dimetilsolfano (10,3 g, 165,79 mmol). La miscela risultante è stata intiepidita fino a RT, agitata per 2 ore e

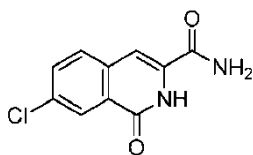
concentrata. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice eluendo con etere di petrolio ed etilacetato (PE/EtOAc = 40:1) a dare il composto del titolo come solido bianco (10 g, 60%).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 10,52 (s, 1H), 7,89 (d,  $J=2,0$  Hz, 1H), 7,84 (d,  $J=8,0$  Hz, 1H), 7,55 (dd,  $J=8,0$  Hz e 2,0 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H).

**[0210] PASSAGGIO C: etil 7-cloro-1-osso-1,2-diidroisochinolina-3-carbossilato**



**[0211]** A una miscela agitata di NaH (1,81 g, 30,3 mmol) in DMF (20 ml) è stata aggiunta una soluzione di metil 5-cloro-2-formilbenzoato (5,0 g, 25 mmol) ed etil 2-isocianoacetato (2,85 g, 25 mmol) in DMF (60 ml) a 40°C per un lasso di tempo di 20 minuti. La miscela di reazione è stata agitata a 20°C per 2 ore. Il suo pH è stato regolato a 7,0 con acido acetico (10%) e la miscela è stata estratta con DCM (3 x 200 ml). Gli strati organici sono stati combinati, lavati con salamoia (200 ml), essiccati su  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , e concentrati. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna su gel di silice eluendo con etere di petrolio ed etilacetato (gradiente PE/EtOAc= 15:1-5:1) a dare il composto del titolo (2,0 g, 31%). ESI-MS  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  252,1.

**[0212] PASSAGGIO D: 7-cloro-1-osso-1,2-diidroisochinolina-3-carbossammide**

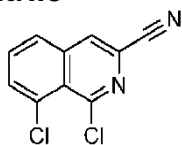


**[0213]** Etil 7-cloro-1-osso-1,2-diidroisochinolina-3-carbossilato (580 mg, 2,30 mmol) è stato sciolto in  $\text{NH}_3/\text{MeOH}$  (4,0 M, 15 ml) e la miscela di reazione è stata agitata a RT per tutta la notte. Il solvente è stato rimosso sotto vuoto. Il residuo risultante è stato lavato con etere di petrolio ed essiccato a dare il composto del titolo (200 mg, 38%). ESI-MS  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  223,1.

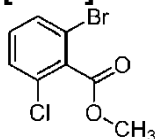
**[0214] PASSAGGIO E: 1,7-dicloroisochinolina-3-carbonitrile**

**[0215]** Una soluzione di 7-cloro-1-osso-1,2-diidroisochinolina-3-carbossammide (550 mg, 2,46 mmol) in  $\text{POCl}_3$  (10 ml) è stata riscaldata fino a riflusso per 6 ore. Il solvente è stato poi rimosso sotto vuoto e il prodotto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna eluendo con etere di petrolio ed etilacetato (gradiente PE/EtOAc= 30:1) a dare il composto del titolo (450 g, 81,8%).  $^1\text{H}$  NMR (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 e 8,0 Hz, 1H).

**[0216] PREPARAZIONE x7: 1,8-dicloroisochinolina-3-carbonitrile**

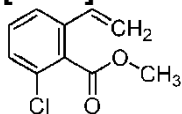


**[0217] PASSAGGIO A: metil 2-bromo-6-clorobenzoato**



**[0218]** A una soluzione di acido 2-bromo-6-clorobenzoico (9,5 g, 0,041 mol) e carbonato di potassio (8,6 g, 0,061 mol) in *N,N*-dimetilformammide (50 ml) è stato aggiunto a gocce metil ioduro (11,2 g, 0,081 mol) per un lasso di tempo di 10 minuti. La miscela di reazione è stata agitata a RT per 3,5 ore ed è stata poi diluita con acqua (500 ml). La fase acquosa è stata riestratta con EtOAc (3 x 300 ml). Gli strati organici combinati sono stati combinati, lavati con HCl aq 1 M (100 ml), essiccati su Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtrati e concentrati a pressione ridotta a dare il composto del titolo (10,0 g, 99,4%). <sup>1</sup>H NMR (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).

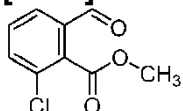
**[0219] PASSAGGIO B: metil 2-cloro-6-vinilbenzoato**



**[0220]** A una soluzione di metil 2-bromo-6-clorobenzoato (7,5 g, 0,03 mol) e trifluoro(vinil)borato di potassio (6,07 g, 0,045 mol) in diossano e H<sub>2</sub>O (10:1, 100 ml) è stato aggiunto Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (739 mg, 0,906 mmol), e carbonato di sodio (6,4 g, 0,06 mol) a RT. La miscela di reazione è stata riscaldata a 100°C per 12 ore in un'atmosfera di azoto. La miscela è stata successivamente concentrata sotto vuoto e diluita con acqua. La fase acquosa è stata estratta con EtOAc (3 x 100 ml). Gli strati organici combinati sono stati combinati, lavati con salamoia, essiccati su Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> anidro, filtrati e concentrati. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna eluendo con un

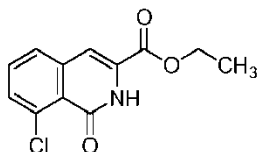
gradiente di EtOAc (0-90%) e PE a dare il composto del titolo (6,7 g, 85%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7,39-7,41 (m, 1H), 7,22-7,26 (m, 2H), 6,55-6,62 (m, 1H), 5,68 (d,  $J=17,2$  Hz, 1H), 5,31 (d,  $J=11,2$  Hz, 1H).

**[0221] PASSAGGIO C: metil 2-cloro-6-formilbenzoato**



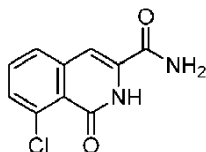
**[0222]** In una soluzione di metil 2-cloro-6-vinilbenzoato (6,7 g, 34 mmol) in DCM secco (100 ml) è stato fatto gorgogliare  $\text{O}_3$  a  $-78^\circ\text{C}$  per un lasso di tempo di 30 minuti. Successivamente il gas azoto è stato fatto gorgogliare nella soluzione fino a che non è diventato incolore. È stato aggiunto a gocce dimetilsolfano (4,3 g, 68 mmol) e la miscela risultante è stata intiepidita fino a RT e agitata per 2 ore. La miscela di reazione è stata poi lavata con acqua (30 ml) ed estratta con DCM (3 x 100 ml). Gli strati organici sono stati combinati, lavati su  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  e concentrati. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna eluendo con un gradiente di EtOAc (0-90%) e PE a dare il composto del titolo (3,8 g, 56%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  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).

**[0223] PASSAGGIO D D: etil 8-cloro-1-osso-1,2-diidroisochinolina-3-carbossilato**



**[0224]** A una soluzione di NaH (652.8 mg, 16,32 mmol) in DMF (20 ml) è stato aggiunto metil 2-cloro-6-formilbenzoato (2,7 g, 13,6 mmol) ed etil 2-isocianoacetato (1,55 g, 13,6 mmol) in DMF (5 ml) a 40°C per un lasso di tempo di 20 minuti. La miscela di reazione è stata agitata a 20°C per altri 30 minuti. La miscela di reazione è stata poi diluita con EtOAc (100 ml) e lavata con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acquoso saturo. La fase organica è stata concentrata sotto vuoto. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna eluendo con un gradiente di EtOAc (0-90%) e PE a dare il composto del titolo (0,5 g, 15,6%). ESI-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 252,1.

**[0225] PASSAGGIO E: 8-cloro-1-osso-1,2-diidroisochinolina-3-carbossammide**



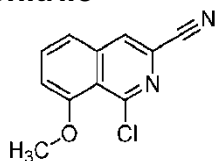
**[0226]** A un recipiente contenente NH<sub>3</sub>/MeOH (10 ml) è stato aggiunto etil 8-cloro-1-osso-1,2-diidroisochinolina-3-carbossilato (500 mg, 1,99 mmol). Il recipiente è stato sigillato e la soluzione risultante è stata agitata a RT per 1ora. La miscela di reazione è stata poi concentrata sotto vuoto a dare il composto del titolo che è stato usato senza ulteriore purificazione (0,5 g, 98%). ESI-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 223,1.

**[0227] PASSAGGIO F: 1,8-dicloroisochinolina-3-carbonitrile**

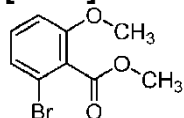
**[0228]** Una soluzione di 8-cloro-1-osso-1,2-diidroisochinolina-3-carbossammide (0,5 g, 1,99 mmol) in POCl<sub>3</sub> (10 ml) è stata riscaldata fino a riflusso per 4 ore. La miscela di reazione è stata poi concentrata

sotto vuoto e il prodotto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna eluendo con etere di petrolio ed etilacetato (gradiente PE/EtOAc= 5:1-2:1) a dare il composto del titolo (200 g, 40%). ESI-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 223,1.

**[0229] PREPARAZIONE x8: 1-cloro-8-metossiisochinolina-3-carbonitrile**

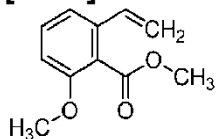


**[0230] PASSAGGIO A: metil 2-bromo-6-metossibenzoato**



**[0231]** A una miscela di acido 2-bromo-6-metossibenzoico (40 g, 0,176 mol) in DMF (300 ml) è stato aggiunto K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (24,8 g, 0,176 mol) e CH<sub>3</sub>I (37 g, 0,264 mol). La miscela è stata agitata a RT per tutta la notte. La reazione è stata spenta con HCl aq 1 M e la miscela è stata estratta con EtOAc (3 x 300 ml). La fase organica è stata essiccata su MgSO<sub>4</sub>, filtrata e concentrata sotto vuoto a dare il composto (41 g, 99%).

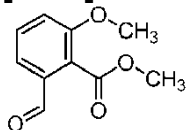
**[0232] PASSAGGIO B: metil 2-metossi-6-vinilbenzoato**



**[0233]** A una miscela di metil 2-bromo-6-fluorobenzoato (30 g, 0,12 mol) e trifluoro(vinil)borato di potassio (18 g, 0,13 mol) in diossano e H<sub>2</sub>O (5:1, 360 ml) è stato aggiunto Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (2,63 g, 0,0036 mmol)

e Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (25,4 g, 0,24 mol) a RT. La miscela di reazione è stata riscaldata a 100°C per 12 ore in un'atmosfera di azoto. La miscela è stata poi concentrata sotto vuoto, diluita con acqua ed estratta con EtTOA (3 x 100 ml). Gli strati organici combinati sono stati combinati, lavati con salamoia, essiccati su Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> anidro, filtrati e concentrati. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna eluendo con un gradiente di etere di petrolio (1-2%) ed EtOAc a dare il composto del titolo (22 g, 95%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7,33 (t, *J*=8,0 Hz, 1H), 7,18 (d, *J*=8,0 Hz, 1H), 6,85 (d, *J*=8,0 Hz, 1H), 6,67 (dd, *J*=11,0, 17,4 Hz, 1H), 5,75 (d, *J*=17,4 Hz, 1H), 5,35 (d, *J*=11,0 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,84 (s, 3H); ESI-MS *m/z* [M+H]<sup>+</sup> 193.

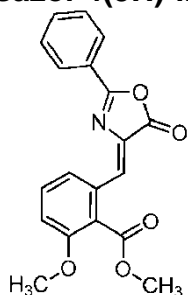
**[0234] PASSAGGIO C: metil 2-formil-6-metossibenzoato**



**[0235]** In una soluzione di metil 2-fluoro-6-vinilbenzoato (22 g, 0,11 mol) in DCM secco (400 ml) è stato fatto gorgogliare O<sub>3</sub> a -78°C per un lasso di tempo di 30 minuti. Successivamente il gas azoto è stato fatto gorgogliare nella soluzione fino anche non è diventato incolore. È stato aggiunto a gocce dimetilsolfano (20 ml) e la miscela risultante è stata intiepidita fino a RT e agitata per 2 ore. La miscela è stata poi lavata con acqua (30 ml) e lo strato acquoso è stato estratto con DCM (3 x 100 ml). Gli strati organici sono stati combinati, lavati su Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e concentrati. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna eluendo con un gradiente di EtOAc (0-90%) e

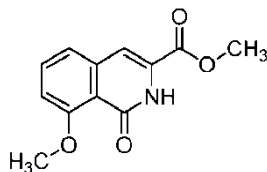
PE a dare il composto del titolo (11,8 g, 53,6%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 9,97 (s, 1H), 7,56 (t,  $J=8,0$  Hz, 1H), 7,47 (d,  $J=8,0$  Hz, 1H), 7,22 (d,  $J=8,0$  Hz, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,90 (s, 3H).

**[0236] PASSAGGIO D: (Z)-metil 2-metossi-6-((5-osso-2-fenilossazol-4(5H)-iliden)metil)benzoato**



**[0237]** A una soluzione di metil 2-formil-6-metossibenzoato (1,6 g, 8,24 mmol) in anidride acetica (10 ml) è stato aggiunto acido 2-benzammidoacetico (1,77 g, 9,88 mmol) e NaOAc (810 mg, 9,88 mmol). La miscela è stata riscaldata a 100 °C in un reattore a microonde. La miscela reagente è stata suddivisa tra EtOAc (30 ml) e  $\text{H}_2\text{O}$  (50 ml). Lo strato organico è stato lavato con  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  acquoso saturo (5 x 30 ml), essiccato su  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , e concentrato a dare il composto del titolo (7 g). ESI-MS  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  338,1.

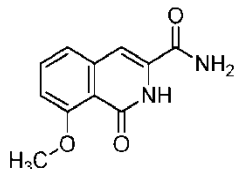
**[0238] PASSAGGIO E: metil 8-metossi-1-osso-1,2-diidroisochinolina-3-carbossilato**



**[0239]** A una soluzione di (Z)-metil 2-metossi-6-((5-osso-2-fenilossazol-4(5H)-iliden)metil)benzoato (4,2 g, 12,45 mmol) in MeOH

(50 ml ) è stato aggiunto KOH (2,1 g, 37,35 mmol). La miscela di reazione è stata riscaldata fino a riflusso per 1 ora. Il solvente è stato poi rimosso e il residuo è stato suddiviso tra acqua (30 ml) e EtOAc (20 ml). Lo strato acquoso è stato estratto con EtOAc (3 x 20 ml). Gli strati organici sono stati combinati, concentrati sotto vuoto, regolati a pH=3 con una soluzione 4 M di HCl in MeOH, e concentrati. Il solido marrone risultante che è stato purificato mediante cromatografia su colonna eluendo con etere di petrolio ed etilacetato (gradiente PE/EtOAc=5:1-1:1) a dare il composto del titolo (1 g, 26,3% per 2 passaggi). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8,55 (s, 1H), 7,58 (t, 1H, J=8,0 Hz), 7,12 (d, 1H, J=8,0 Hz), 6,97 (d, 1H, J=8,0Hz), 6,67 (s, 1H), 4,01 (s, 3H).

**[0240] PASSAGGIO F: 8-metossi-1-osso-1,2-diidroisochinolina-3-carbossammide**

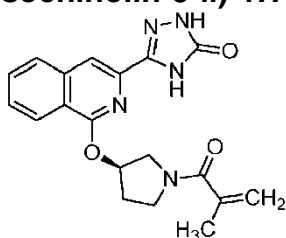


**[0241]** A un recipiente contenente NH<sub>3</sub>/MeOH (20 ml) è stato aggiunto metil 8-metossi-1-osso-1,2-diidroisochinolina-3-carbossilato (800 mg, 3,43 mmol). Il recipiente è stato sigillato e la soluzione è stata agitata a 50°C per 16 ore. La miscela di reazione è stata poi concentrata sotto vuoto a dare il composto del titolo, che è stato utilizzato senza ulteriore purificazione (800 mg). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8,22 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,66 (t, 1H, J=8,0 Hz), 7,19-7,22 (m, 2H), 7,09 (d, J=8,0 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H); ESI-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 219.

**[0242] PASSAGGIO G: 1-cloro-8-metossiisochinolina-3-carbonitrile**

**[0243]** Una soluzione di 8-metossi-1-osso-1,2-diidroisochinolina-3-carbossammide (800 mg, 3,66 mmol) in POCl<sub>3</sub> (40 ml) è stata riscaldata fino a riflusso per 1 ora. La miscela di reazione successivamente è stata concentrata sotto vuoto a dare il composto del titolo (660 mg, 82%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7,98 (s, 1H), 7,78 (t, 1H, *J*=8,0 Hz), 7,48 (d, 1H, *J*=8,0 Hz), 7,20 (d, 1H, *J*=8,0 Hz), 4,05 (s, 3H); ESI-MS *m/z* [M+H]<sup>+</sup> 219.

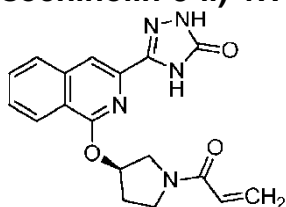
**[0244] ESEMPIO 1: (R)-3-(1-((1-metacriloilpirrolidin-3-il)ossi)isochinol-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-one**



**[0245]** A una soluzione di (R)-3-(1-(pirrolidin-3-ossi)isochinol-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-one (30 mg, 0,101 mmol) in DCM (3 ml) è stata aggiunta 2,6-dimetilpiridina (0,023 ml, 0,202 mmol) a 0°C e in seguito metacriloil cloruro (21,10 mg, 0,202 mmol). La miscela di reazione è stata agitata a RT per tutta la notte, il che ha portato a una scarsa conversione del materiale di partenza. La miscela di reazione è stata poi trattata con 2,6-dimetilpiridina in eccesso e metacriloilcloruro, agitata per 30 minuti, e concentrata. Il residuo è stato trattato con MeOH e il prodotto grezzo purificato mediante HPLC preparativa eluendo con un gradiente di ACN al 25-45% in acqua

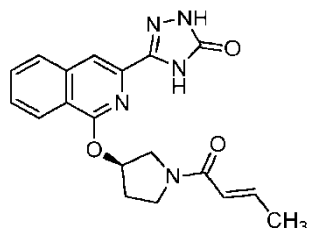
(modalità acida) a dare un sale del composto del titolo (6 mg, 16%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) (si sono osservati rotameri) δ ppm 1,83 (s, 1,5 H), 1,89 (s, 1,5H), 2,10-2,75 (m, 2 H), 3,50-4,24 (m, 4 H), 5,10- 5,40 (m, 2 H), 6,14 (d, *J*=12,38 Hz, 1 H), 7,62-7,70 (m, 1 H), 7,81 (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* [M+H]<sup>+</sup> 366,5.

**[0246] ESEMPIO 2: (R)-3-(1-((1-acriloilpirrolidin-3-il)ossi)isochinolin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-one**



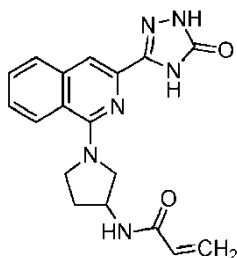
**[0247]** A una soluzione di (R)-3-(1-(pirrolidin-3-ilossi)isochinolin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-one (11 mg, 0,037 mmol) in DCM (3 ml) è stata aggiunta 2,6-dimetilpiridina (5,80 µl, 0,050 mmol) a 0°C e poi acriloilcloruro (8,08 µl, 0,100 mmol). La miscela di reazione è stata agitata a RT per tutta la notte a formare un solido bianco. I solidi sono stati filtrati ed essiccati a dare il composto del titolo (4 mg, 23%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN) δ ppm 2,22-2,51 (m, 2 H), 3,09-3,17 (m, 1 H), 3,68-3,91 (m, 2 H), 3,94 (br s, 1 H), 4,06 (d, *J*=12,13 Hz, 1 H), 5,60-5,76 (m, 1 H), 5,98 (br s, 1 H), 6,06 (br s, 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* [M+H]<sup>+</sup> 352,0.

**[0248] ESEMPIO 3: (R,E)-3-(1-((1-(but-2-enoil)pirrolidin-3-il)ossi)isochinolin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-one**

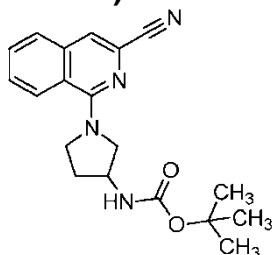


**[0249]** A una soluzione di (*R*)-3-(1-(pirrolidin-3-ilossi)isochinolin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-one (30 mg, 0,101 mmol) in DCM (3 ml) è stata aggiunta 2,6-dimetilpiridina (0,016 ml, 0,136 mmol) a 0°C e poi (*E*)-but-2-enoil cloruro (28,5 mg, 0,273 mmol). La miscela di reazione è stata agitata a RT per tutta la notte, il che ha portato a una scarsa conversione del materiale di partenza. La miscela di reazione è stata poi trattata con 2,6-dimetilpiridina in eccesso e (*E*)-but-2-enoil cloruro, agitata per 30 minuti, e concentrata. La reazione è stata spenta con MeOH e il prodotto grezzo è stato purificato mediante HPLC preparativa eluendo con un gradiente di ACN al 25-45% in acqua (modalità acida) a dare un sale del composto del titolo (10 mg, 20%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) (si sono osservati rotameri) 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 (br s, 1 H), 12,05 (d, *J*=4,04 Hz, 1 H); ESI-MS *m/z* [M+H]<sup>+</sup> 366,5.

**[0250] ESEMPIO 4: *N*-(1-(3-(5-osso-4,5-diidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)isochinolin-1-il)pirrolidin-3-il)acrilammide**

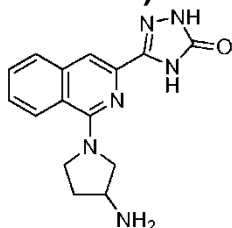


**[0251] PASSAGGIO A: *terz*-butil (1-(3-cianoisochinolin-1-il)pirrolidin-3-il)carbammato**



**[0252]** Una miscela di 1-cloroisochinolina-3-carbonitrile (438 mg, 2,322 mmol), *terz*-butil pirrolidin-3-ilcarbammato (519 mg, 2,79 mmol) ed Et<sub>3</sub>N (0,653 ml, 4,64 mmol) in NMP (3 ml) è stata riscaldata a 160°C per 30 minuti in un reattore a microonde. La miscela di reazione grezza che conteneva il composto del titolo è stata usata direttamente nel passaggio successivo.

**[0253] PASSAGGIO B: 3-(1-(3-amminopirrolidin-1-il)isochinolin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-one**



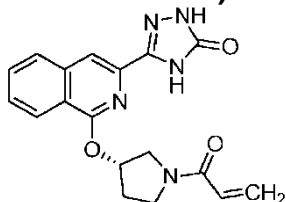
**[0254]** A una miscela di reazione grezza contenente *terz*-butil (1-(3-cianoisochinolin-1-il)pirrolidin-3-il)carbammato (786 mg) è stato aggiunto etil idrazinacarbossilato (242 mg, 2,323 mmol) in NMP (5 ml).

La sospensione risultante è stata riscaldata a 175°C per tutta la notte ed è stata poi raffreddata, diluita con MeOH e filtrata. Il prodotto grezzo è stato purificato usando HPLC mass-triggered eluendo con un gradiente di ACN al 20-45% in acqua (modalità acida). Le frazioni contenenti il prodotto sono state concentrate a dare il composto del titolo (117 mg, 17,0% per 2 passaggi). ESI-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 297,5.

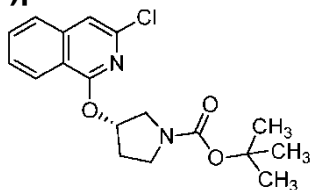
**[0255] PASSAGGIO C: *N*-(1-(3-(5-osso-4,5-diidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)isochinolin-1-il)pirrolidin-3-il)acrilammide**

**[0256]** A una soluzione di *terz*-butil (1-(3-(5-osso-4,5-diidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)isochinolin-1-il)pirrolidin-3-il)carbammato (80 mg, 0,202 mmol) in DCM (3 ml) è stata aggiunta 2,6-dimetilpiridine (0,023 ml, 0,202 mmol) a 0°C e poi acriloil cloruro (0,033 ml, 0,404 mmol). La miscela di reazione è stata agitata a RT per tutta la notte ed è stata poi concentrata e suddivisa tra EtOAc e acqua. La fase organica è stata essiccata su Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, concentrata e filtrata. Il prodotto grezzo è stato purificato usando HPLC mass-triggered eluendo con un gradiente di ACN al 15-40% in acqua (modalità acida). Le frazioni contenenti il prodotto sono state concentrate a dare un sale TFA del composto del titolo (1 mg, 1,4%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 3,45 (br s, 1 H), 3,61 (br s, 1 H), 3,85 (br s, 1 H), 4,03 (br s, 1 H), 4,13 (br s, 1 H), 4,28 (br s, 1 H), 4,58 (br s, 1 H), 5,67 (br s, 1 H), 6,27 (br s, 2 H), 7,56 (br s, 1 H), 7,66 (br s, 2 H), 7,82 (br s, 1 H), 8,33 (br s, 1 H); ESI-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 351,4.

**[0257] ESEMPIO 5: (S)-3-(1-((1-acriloilpirrolidin-3-il)ossi)isochinolin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-one**



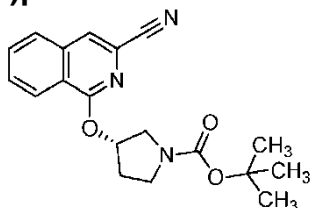
**[0258] PASSAGGIO A: (S)-*terz*-butil 3-((3-cloroisochinolin-1-il)ossi)pirrolidina-1-carbossilato**



**[0259] A** (S)-*terz*-butil 3-idrossipirrolidina-1-carbossilato (1,134 g, 6,06 mmol) in NMP (10 ml) a 0°C è stato aggiunto NaH (60%) (202 mg, 5,05 mmol). La miscela è stata agitata per 5 minuti ed è stata aggiunta 1,3-dicloroisochinolina (1,000 g, 5,05 mmol) La miscela di reazione è stata agitata a RT per 5 minuti e poi riscaldata a 135°C per 30 minuti in un reattore a microonde. La miscela risultante è stata diluita con acqua (400 ml) ed estratta con EtOAc (3 x 125 ml). Gli strati organici sono stati combinati, lavati con salamoia, essiccati su Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrati e concentrati sotto vuoto. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna di silice eluendo con un gradiente di EtOAc 25-50% in esano a dare il composto del titolo (5,29 g, 75%). <sup>1</sup>H NMR (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,

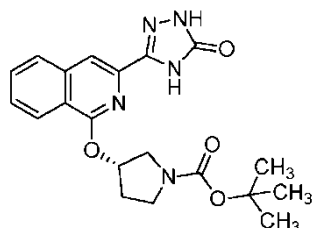
$J=7,57, 1,46$  Hz, 1 H), 7,87-7,92 (m, 1 H), 8,11-8,19 (m, 1 H); ESI-MS  $m/z$   $[M+H-terz-butile]^+$  293.5.

**[0260] PASSAGGIO B: (S)-terz-butil 3-((3-cianoisochinolin-1-il)ossi)pirrolidina-1-carbossilato**



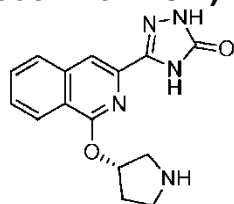
**[0261]** Una soluzione di (S)-terz-butil 3-((3-cloroisochinolin-1-il)ossi)pirrolidina-1-carbossilato (4,430 g, 12,70 mmol), cianuro di zinco (2,980 g, 25,40 mmol) e  $Pd(PPh_3)_4$  (1,468 g, 1,27 mmol) in DMF (36,3 ml) è stata riscaldata a 160°C per 20 minuti in un reattore a microonde. La miscela di reazione è stata filtrata, diluita con acqua (400 ml) ed estratta con EtOAc (2 x 100 ml). Gli strati organici sono stati combinati, lavati con salamoia, essiccati su  $Na_2SO_4$ , e concentrati sotto vuoto. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice a dare il composto del titolo come solido di colore da bianco a giallo (3,570 g, 83%).  $^1H$  NMR (500 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  ppm 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  $m/z$   $[M+H-terz-butile]^+$  284,6.

**[0262] PASSAGGIO C: (S)-terz-butil 3-((3-(5-osso-4,5-diidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)isochinolin-1-il)ossi)pirrolidina-1-carbossilato**



**[0263]** (*S*)-*terz*-butil 3-((3-cianoisochinolin-1-il)ossi)pirrolidina-1-carbossilato (4,670 g, 13,76 mmol), etil idrazinacarbossilato (7,160 g, 68,80 mmol), DBU (1,037 ml, 6,88 mmol) e NMP (34,6 ml) sono stati miscelati in un recipiente di reazione sotto pressione da 200 ml. La sospensione risultante è stata riscaldata a 170°C per tutta la notte ed è stata poi raffreddata fino a temperatura ambiente. È stato aggiunto ghiaccio schiacciato, e la miscela è stata agitata. Un precipitato giallo è stato raccolto mediante filtrazione sotto vuoto, lavato con ulteriore acqua ed essiccato in un forno sotto vuoto a 45°C per tutta la notte a dare il composto del titolo, il quale è stato utilizzato nel passaggio successivo senza ulteriore purificazione (5,47 g). <sup>1</sup>H NMR (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 (br s, 1 H).

**[0264] PASSAGGIO D: (S)-3-(1-(pirrolidin-3-ilossi)isochinolin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-one**



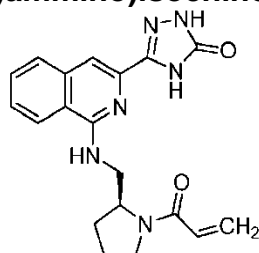
**[0265]** A una beuta a fondo rotondo da 200 ml caricata con (S)-*terz*-butil 3-((3-(5-osso-4,5-diidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)isochinolin-1-il)ossi)pirrolidina-1-carbossilato grezzo (5,47 g) e diossano (27,5 ml) è stato aggiunto HCl 4 M in diossano (13,76 ml, 55,1 mmol). La sospensione è stata agitata a RT con controllo periodico mediante HPLC. Al completamento la miscela di reazione è stata concentrata sotto vuoto a dare un sale HCl del composto del titolo come polvere marrone chiaro che è stata essiccata e utilizzata senza ulteriore purificazione. ESI-MS  $m/z$   $[M+H]^+$  298,6.

**[0266] PASSAGGIO E: (S)-3-(1-((1-acrioloilpirrolidin-3-il)ossi)isochinolin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-one**

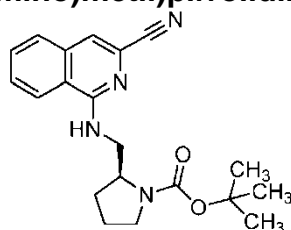
**[0267]** A una sospensione di (S)-3-(1-(pirrolidin-3-ilossi)isochinolin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-one cloridrato (4,29 g) in DCM (48,1 ml) è stata aggiunta 2,6-dimetilpiridina (3,19 ml, 27,4 mmol). Dopo raffreddamento della sospensione fino a 0°C, è stato aggiunto a gocce acrioloil cloruro (1,3 ml, 15,9 mmol). La miscela di reazione è stata agitata per 15 minuti e intiepidita fino a RT per un lasso di tempo di 90 minuti. Sono stati aggiunti ulteriori 2,6-dimetilpyridina (1,68 ml, 14,43 mmol) e acrioloil cloruro (0,469 ml, 5,77 mmol), e la miscela di reazione è stata agitata fino anche HPLC non ha indicato che la reazione era completa. Il prodotto è stato raccolto mediante filtrazione sotto vuoto, lavato con DCM ed essiccato a dare il composto del titolo come solido giallo pallido (1,929 g, 39,9% per 3 passaggi).  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  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  $m/z$   $[M+H]^+$  352,6.

**[0268] ESEMPIO 6: (S)-3-(1-(((1-acriloilpirrolidin-2-il)metil)ammino)isochinolin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-one**

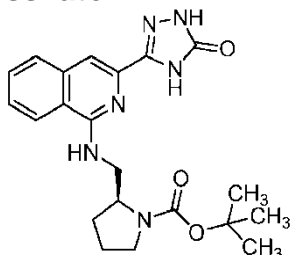


**[0269] PASSAGGIO A: (S)-*terz*-butil 2-(((3-cianoisochinolin-1-il)ammino)metil)pirrolidina-1-carbossilato**



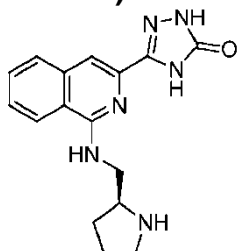
**[0270]** Una miscela di (*S*)-*terz*-butil 2-(amminometil)pirrolidina-1-carbossilato (350 mg, 1,750 mmol) in NMP (4 ml) a 0°C è stata trattata con NaH (70,0 mg, 1,750 mmol) e agitata per 1 ora. Successivamente 1-cloroisochinolina-3-carbonitrile (300 mg, 1,591 mmol) è stato aggiunto e la miscela di reazione è stata agitata a RT per 15 minuti e poi riscaldata a 140°C per 15 minuti in un reattore a microonde. La miscela di reazione grezza che conteneva il composto del titolo è stata usata direttamente nel passaggio successivo.

**[0271] PASSAGGIO B: (S)-terz-butil 2-(((3-(5-osso-4,5-diidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)isochinolin-1-il)ammino)metil)pirrolidina-1-carbossilato**



**[0272]** A una miscela di reazione grezza contenente (S)-terz-butil 2-(((3-cianoisochinolin-1-il)ammino)metil)pirrolidina-1-carbossilato (0,561 g) è stato aggiunto etil idrazinacarbossilato (0,663 g, 6,36 mmol). La miscela di reazione è stata riscaldata a 175°C per tutta la notte ed è stata poi raffreddata, diluita con EtOAc e lavata con NH<sub>4</sub>Cl acquoso saturo. Gli strati acquosi e organici sono stati separati. Lo strato organico è stato concentrato a dare il composto del titolo che è stato utilizzato direttamente nel passaggio successivo.

**[0273] PASSAGGIO C: (S)-3-(1-((pirrolidin-2-ilmetil)ammino)isochinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-one**



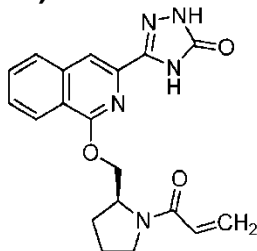
**[0274]** A (S)-terz-butil-2-(((3-(5-osso-4,5-diidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)isochinolin-1-il)ammino)metil)pirrolidina-1-carbossilato grezzo (653 mg) sospeso in DCM (3 ml) è stato aggiunto TFA (2 ml). La miscela è stata agitata per 2 ore e poi concentrata. Il prodotto è stato purificato

mediante HPLC preparativa eluendo con un gradiente di ACN al 5-30% in acqua (modalità acida) a dare il composto del titolo.

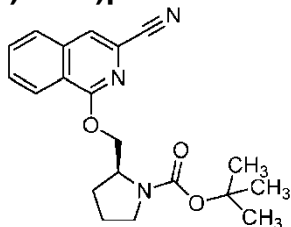
**[0275] PASSAGGIO D: (S)-3-(1-(((1-acriloilpirrolidin-2-il)metil)ammino)isochinolin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-one**

**[0276]** A una soluzione di (S)-3-(1-((pirrolidin-2-ilmetil)ammino)isochinolin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-one (50 mg, 0,161 mmol) in DCM (3 ml) è stata aggiunta 2,6-dimetilpiridina (0,056 ml, 0,483 mmol) a 0°C e poi acriloil cloruro (0,026 ml, 0,322 mmol). La miscela di reazione è stata agitata a RT per 30 minuti e poi concentrata sotto vuoto. Il residuo è stata ripreso in MeOH e il prodotto è stato purificato mediante HPLC preparativa eluendo con un gradiente di ACN al 15-40% in acqua (modalità acida) a dare un sale TFA del composto del titolo (10 mg, 17%). <sup>1</sup>H NMR (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 (br s, 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.

**[0277] ESEMPIO 7: (S)-3-(1-(((1-acriloilpirrolidin-2-il)metossi)isochinolin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-one**

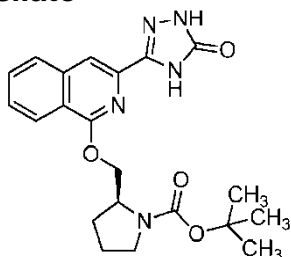


**[0278] PASSAGGIO A: (S)-terz-butil 2-(((3-cianoisochinolin-1-il)ossi)metil)pirrolidina-1-carbossilato**



**[0279]** Una miscela di (S)-terz-butil 2-(idrossimetil)pirrolidina-1-carbossilato (222 mg, 1,103 mmol) in NMP (4 ml) a 0°C è stata trattata con Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (345 mg, 1,060 mmol) e agitata per 1 ora. Successivamente 1-cloroisochinolina-3-carbonitrile (200 mg, 1,060 mmol) è stato aggiunto e la miscela di reazione è stata agitata a RT per 15 minuti e poi riscaldata a 140°C per 15 minuti in un reattore a microonde. La miscela di reazione grezza che conteneva il composto del titolo è stata usata direttamente nel passaggio successivo.

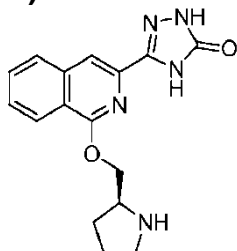
**[0280] PASSAGGIO B: (S)-terz-butil 2-(((3-(5-osso-4,5-diidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)isochinolin-1-il)ossi)metil)pirrolidina-1-carbossilato**



**[0281]** A una miscela di reazione grezza contenente (S)-terz-butil 2-(((3-cianoisochinolin-1-il)ossi)metil)pirrolidina-1-carbossilato (0,562 g) è stato aggiunto NMP (2 ml) e poi etil idrazinacarbossilato (0,663 g, 6,36 mmol). La miscela di reazione è stata riscaldata a 175°C

per tutta la notte ed è stata poi raffreddata, diluita con EtOAc e lavata con salamoia. Lo strato organico è stato separato, essiccato su Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e concentrato a dare il composto del titolo che è stato utilizzato direttamente nel passaggio successivo.

**[0282] PASSAGGIO C: (S)-3-(1-(pirrolidin-2-ilmetossi)isochinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-one**



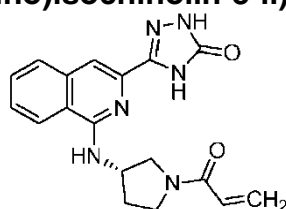
**[0283] A** (S)-*terz*-butil 2-(((3-(5-osso-4,5-diidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)isochinolin-1-il)ossi)metil)pirrolidina-1-carbossilato grezzo sospeso in DCM (1 ml) è stato aggiunto TFA (1 ml). La miscela è stata agitata per 10 minuti e poi concentrata. Il prodotto è stato purificato mediante HPLC preparativa eluendo con un gradiente di ACN al 15-22% in acqua (modalità acida) a dare il composto del titolo.

**[0284] PASSAGGIO D: (S)-3-(1-((1-acriloilpirrolidin-2-il)metossi)isochinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-one**

**[0285] A** una soluzione di (S)-3-(1-(pirrolidin-2-ilmetossi)isochinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-one (50 mg, 0,161 mmol) in DCM (3 ml) è stata aggiunta 2,6-dimetilpiridina (0,056 ml, 0,482 mmol) a 0°C e poi acriloil cloruro (0,026 ml, 0,321 mmol). La miscela di reazione è stata agitata a RT per 30 minuti e poi concentrata. Il residuo è stato ripreso in MeOH e acqua e il prodotto è stato purificato

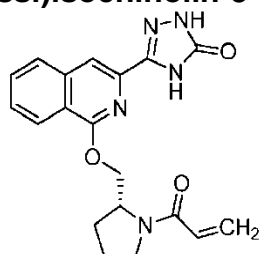
mediante HPLC preparativa eluendo con un gradiente di ACN al 30-50% in acqua (modalità acida) a dare un sale TFA del composto del titolo (14 mg, 24%); ESI-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 366,5.

**[0286] ESEMPIO 8: (S)-3-(1-((1-acriloilpirrolidin-3-il)ammino)isochinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-one**

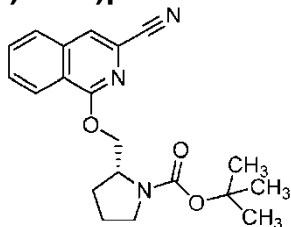


**[0287]** A una soluzione di (S)-3-(1-(pirrolidin-3-ilammino)isochinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-one (8 mg, 0,027 mmol) in DCM (3 ml) è stata aggiunta 2,6-dimetilpiridina (9,40 µL, 0,081 mmol) a 0°C e poi acriloil cloruro (4,39 µL, 0,054 mmol). La miscela è stata agitata per 30 minuti e concentrata. Il residuo è stato disperso in acqua e il prodotto è stato purificato mediante HPLC preparativa eluendo con un gradiente di ACN al 5-30% in acqua (modalità acida) a dare un sale TFA del composto del titolo (2 mg, 21%). ESI-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 351,4.

**[0288] ESEMPIO 9: (R)-3-(1-((1-acriloilpirrolidin-2-il)metossi)isochinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-one**

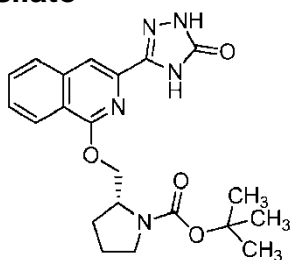


**[0289] PASSAGGIO A: (*R*)-terz-butil 2-(((3-cianoisochinolin-1-il)ossi)metil)pirrolidina-1-carbossilato**



**[0290]** Una miscela di (*R*)-terz-butil 2-(idrossimetil)pirrolidina-1-carbossilato (444 mg, 2,206 mmol) e Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (719 mg, 2,206 mmol) in NMP (4 ml) sono stati miscelati a 0°C per 1 ora. Successivamente 1-cloroisochinolina-3-carbonitrile (400 mg, 2,121 mmol) è stato aggiunto e la miscela di reazione è stata riscaldata a 140°C per 15 minuti in un reattore a microonde. È stato aggiunto altro Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (719 mg, 2,206 mmol). La miscela di reazione riscaldata a 140°C per 1 ora a dare il composto del titolo che è stato utilizzato direttamente nel passaggio successivo.

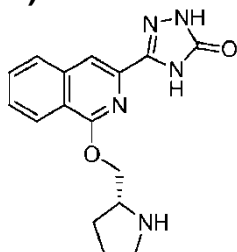
**[0291] PASSAGGIO B: (*R*)-terz-butil 2-(((3-(5-osso-4,5-diidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)isochinolin-1-il)ossi)metil)pirrolidina-1-carbossilato**



**[0292]** A una miscela di reazione grezza contenente (*R*)-terz-butil 2-(((3-cianoisochinolin-1-il)ossi)metil)pirrolidina-1-carbossilato (0,749 g) è stato aggiunto NMP (2 ml) ed etil idrazinacarbossilato

(0,883 g, 8,48 mmol). La miscela di reazione è stata riscaldata a 175°C per tutta la notte ed è stata poi raffreddata, diluita con EtOAc e lavata con NH<sub>4</sub>Cl acquoso saturo. La fase organica è stata separata e concentrata a dare il composto del titolo che è stato utilizzato senza ulteriore purificazione.

**[0293] PASSAGGIO C: (R)-3-(1-(pirrolidin-2-ilmetossi)isochinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-one**



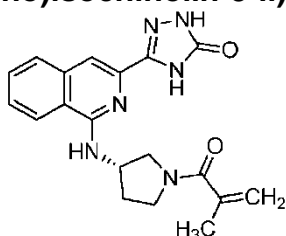
**[0294] A** (*R*)-*terz*-butil 2-(((3-(5-osso-4,5-diidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)isochinolin-1-il)ossi)metil)pirrolidina-1-carbossilato grezzo è stato aggiunto DCM (3 ml) seguito da TFA (2 ml). La miscela è stata agitata a RT per 2 ore e il solvente è stato rimosso sotto vuoto. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante HPLC preparativa eluendo con un gradiente di ACN al 10-25% in acqua (modalità acida) a dare il composto del titolo (10 mg, 1,5% per 3 passaggi). ESI-MS *m/z* [M+H]<sup>+</sup> 312,4.

**[0295] PASSAGGIO D: (R)-3-(1-((1-acriloilpirrolidin-2-il)metossi)isochinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-one**

**[0296] A** una soluzione di (*R*)-3-(1-(pirrolidin-2-ilmetossi)isochinolin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-one (10 mg, 0,032 mmol) in DCM (3 ml) è stata aggiunta 2,6-dimetilpiridina (0,011 ml, 0,096 mmol) a 0°C seguita da acriloil cloruro (5,22 µl, 0,064 mmol). La

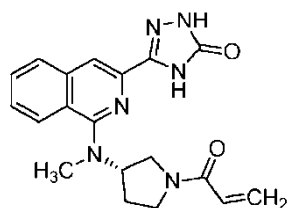
miscela di reazione è stata agitata per 30 minuti. Il solvente è stato rimosso sotto vuoto e il residuo è stato ripreso in MeOH e il prodotto purificato mediante HPLC preparativa eluendo con un gradiente di ACN al 35-60% in acqua (modalità acida) a dare un sale TFA del composto del titolo (1,8 mg, 15%). ESI-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 366,4.

**[0297] ESEMPIO 10: (S)-3-(1-((1-metacriloilpirrolidin-3-il)ammino)isochinolin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-one**

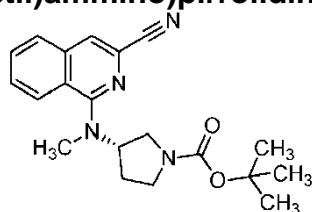


**[0298]** A una soluzione di (S)-3-(1-(pirrolidin-3-ilammino)isochinolin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-one (13 mg, 0,044 mmol) in DCM (3 ml) è stata aggiunta 2,6-dimetilpiridina (0,015 ml, 0,132 mmol) a 0°C seguita da metacriloil cloruro (6,88 mg, 0,066 mmol). La miscela di reazione è stata agitata a RT per tutta la notte ed è stata poi suddivisa tra acqua e DCM. La fase organica è stata separata e concentrata sotto vuoto. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante HPLC preparativa eluendo con un gradiente di ACN al 20-45% in acqua (modalità acida) a dare un sale TFA del composto del titolo (0,5 mg, 2%). ESI-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 365,4.

**[0299] ESEMPIO 11: (S)-3-(1-((1-acriloilpirrolidin-3-il)(metil)ammino)isochinolin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-one**



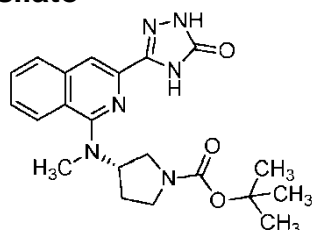
**[0300] PASSAGGIO A: (S)-*terz*-butil 3-((3-cianoisochinolin-1-il)(metil)ammino)pirrolidina-1-carbossilato**



**[0301] A (S)-*terz*-butil 3-((3-cianoisochinolin-1-**

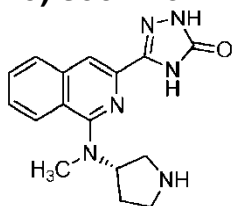
il)ammino)pirrolidina-1-carbossilato (235 mg, 0,694 mmol) in DMF (6 ml) è stato aggiunto NaH (27,8 mg, 0,694 mmol) e metil ioduro (0,052 ml, 0,833 mmol) a 0°C. La miscela di reazione è stata lasciata intiepidirsi fino a RT con agitazione per un tempo di 2 ore ed è stata poi diluita con EtOAc e lavata con NH<sub>4</sub>Cl acquoso, acqua e salamoia. Lo strato organico è stato essiccato su Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrato e concentrato. È stato aggiunto toluene (2 x 5 ml) e rimosso sotto vuoto a dare il composto del titolo come residuo grezzo.

**[0302] PASSAGGIO B: (S)-*terz*-butil 3-(metil(3-(5-osso-4,5-diidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)isochinolin-1-il)ammino)pirrolidina-1-carbossilato**



**[0303] A** (S)-*terz*-butil 3-((3-cianoisochinolin-1-il)(metil)ammino)pirrolidina-1-carbossilato grezzo (0,245 g) in NMP (1 ml) è stato aggiunto etil idrazinacarbossilato (0,289 g, 2,78 mmol). La miscela di reazione è stata riscaldata a 175°C per 2 giorni ed è stata poi raffreddata, diluita con EtOAc e lavata con NH<sub>4</sub>Cl acquosa. La fase organica è stata separata, essiccata e concentrata. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante HPLC a dare il composto del titolo (91 mg, 32% per 2 passaggi).

**[0304] PASSAGGIO C:** (S)-3-(1-(metil(pirrolidin-3-il)ammino)isochinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-one



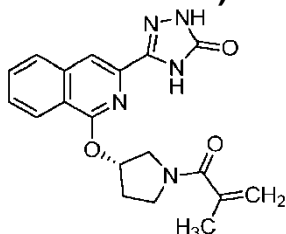
**[0305] A** (S)-*terz*-butil 3-(metil(3-(5-osso-4,5-diidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)isochinolin-1-il)ammino)pirrolidina-1-carbossilato (91 mg, 0,222 mmol) in DCM è stato aggiunto TFA (1,5 ml). Dopo 2 ore il solvente è stato rimosso sotto vuoto a dare il composto del titolo, che è stato utilizzato senza ulteriore purificazione.

**[0306] PASSAGGIO D:** (S)-3-(1-((1-acriloilpirrolidin-3-il)(metil)ammino)isochinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-one

**[0307] A** una soluzione di (S)-3-(1-(metil(pirrolidin-3-il)ammino)isochinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-one grezza (69 mg) in DCM (10 ml) è stata aggiunta 2,6-dimetilpiridina (0,077 ml, 0,667 mmol) a 0°C seguita da acriloil cloruro (0,023 ml, 0,278 mmol). La miscela di

reazione è stata agitata a RT per tutta la notte e poi spenta con acqua. Il solvente è stato rimosso sotto vuoto e il prodotto grezzo è stato purificato mediante HPLC preparativa a dare un sale TFA del composto del titolo (19 mg, 24% per 2 passaggi).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) (si sono osservati rotameri)  $\delta$  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  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  365,4.

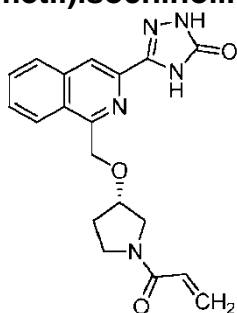
**[0308] ESEMPIO 12: (S)-3-(1-((1-metacriloilpirrolidin-3-il)ossi)isochinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-one**



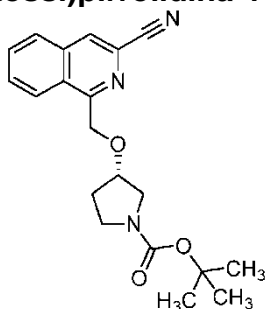
**[0309]** A una soluzione di (S)-3-(1-(pirrolidin-3-ilossi)isochinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-one (17 mg, 0,057 mmol) in NMP (3 ml) è stata aggiunta 2,6-dimetilpiridina (8,97  $\mu\text{l}$ , 0,077 mmol) a  $0^\circ\text{C}$  seguita da metacriloil cloruro (10,57  $\mu\text{l}$ , 0,108 mmol). La miscela di reazione è stata agitata a RT per tutta la notte ed è stata poi diluita con MeOH e filtrata. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante HPLC mass-triggered eluendo con un gradiente di ACN al 25-50% in acqua

(modalità acida). Le frazioni contenenti il prodotto sono state concentrate a dare un sale TFA del composto del titolo (10 mg, 35%).  
 $^1\text{H}$  NMR (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.

**[0310] ESEMPIO 13: (S)-3-(1-(((1-acriloilpirrolidin-3-il)ossi)metil)isochinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-one**



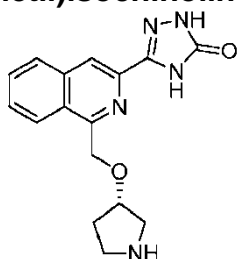
**[0311] PASSAGGIO A: (S)-terz-butil 3-((3-cianoisochinolin-1-il)metossi)pirrolidina-1-carbossilato**



**[0312] A** 1-(bromometil)isochinolina-3-carbonitrile (0,150 g, 0,607 mmol) in DCM (6 ml) è stato aggiunto (S)-terz-butil 3-idrossipirrolidina-1-carbossilato (0,114 g, 0,607 mmol) e AgOTf (0,016 g, 0,061 mmol). La sospensione è stata agitata per 15 minuti a RT e

successivamente riscaldata a 45 °C per tutta la notte. La miscela di reazione è stata poi raffreddata, assorbita su silice ed eluita con un gradiente di MeOH allo 0-5% in DCM. Le frazioni arricchite sono state concentrate sotto vuoto a dare il composto del titolo come residuo giallo che è stato senza ulteriore purificazione (54,6 g, 25,4%). ESI-MS m/z [M+H-*terz* butil]<sup>+</sup> 298,6.

**[0313] PASSAGGIO B: (S)-3-(1-((pirrolidin-3-  
ilossi)metil)isochinolin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-one**

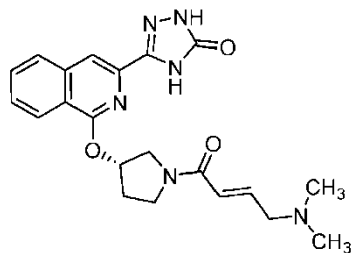


**[0314]** Una miscela di (*S*)-*terz*-butil 3-((3-cianoisochinolin-1-il)metossi)pirrolidina-1-carbossilato (54,6 mg, 0,154 mmol) in NMP (0,4 ml), etil idrazinacarbossilato (80 mg, 0,772 mmol) e DBU (0,012 ml, 0,077 mmol) è stata riscaldata a 170°C per tutta la notte e poi filtrata. Il prodotto nel filtrato è stato purificato mediante HPLC mass-triggered eluendo con un gradiente di ACN al 35-60% in acqua (modalità acida). Le frazioni contenenti il prodotto sono state concentrate sotto vuoto, trattate con TFA puro (1 ml) per 5 minuti, e concentrate di nuovo sotto vuoto. Il concentrato è stato disperso in ACN/acqua (1:1) e liofilizzato a dare il composto del titolo (7,5 mg, 16%). ESI-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 312,6.

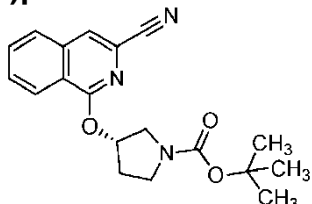
**[0315] PASSAGGIO C: (S)-3-(1-(((1-acriloilpirrolidin-3-  
ilossi)metil)isochinolin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-one**

**[0316]** Una sospensione di (S)-3-(1-((pirrolidin-3-ossi)metil)isochinolin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-one (7,5 mg, 0,024 mmol) in DCM (134  $\mu$ l) e 2,6-dimetilpiridina (5,61  $\mu$ l, 0,048 mmol) è stata raffreddata fino a 0°C. È stato aggiunto a gocce acriloil cloruro (3,91  $\mu$ l, 0,048 mmol). La miscela di reazione è stata scaldata lentamente fino a RT per tutta la notte con agitazione. La miscela di reazione è stata successivamente concentrata sotto vuoto, ricostituita in DMSO, e il prodotto è stato isolato mediante HPLC mass-triggered HPLC eluendo con un gradiente di ACM al 20-35% in acqua (modalità acida). Le frazioni contenenti il prodotto sono state combinate, concentrate sotto vuoto e liofilizzate a dare un sale TFA del composto del titolo (0,9 mg, 10%). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  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.

**[0317] ESEMPIO 14: (S,E)-5-(1-((1-(4-(dimetilammino)but-2-enoil)pirrolidin-3-il)ossi)isochinolin-3-il)-2,4-diidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-one**

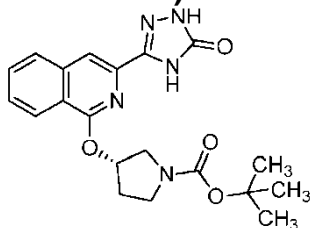


**[0318] PASSAGGIO A: (S)-terz-butil 3-((3-cianoisochinolin-1-il)ossi)pirrolidina-1-carbossilato**



**[0319]** A (S)-terz-butil 3-idrossipirrolidina-1-carbossilato (1,906 g, 10,18 mmol) in NMP (10 ml) a 0°C è stato aggiunto NaH (0,339 g, 8,48 mmol). La miscela è stata agitata per 5 minuti ed è stata poi aggiunta 1-cloroisochinolina-3-carbonitrile (1,6 g, 8,48 mmol) La miscela di reazione è stata riscaldata a 160 °C per 30 minuti in un reattore a microonde ed è stata poi diluita con acqua ed estratta con EtOAc (2 x). La fase organica è stata essiccata su Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e concentrata. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna di silice eluendo con un gradiente di EtOAc 0-75% in esano a dare il composto del titolo come solido giallo (1,61 g, 55,9%). ESI-MS m/z [M+H-terz-butile]<sup>+</sup> 284,2.e

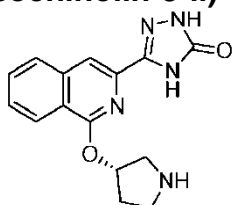
**[0320] PASSAGGIO B: (S)-terz-butil 3-((3-(5-osso-4,5-diidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)isochinolin-1-il)ossi)pirrolidina-1-carbossilato**



**[0321]** Una miscela di (S)-terz-butil 3-((3-cianoisochinolin-1-il)ossi)pirrolidina-1-carbossilato (1,61 g, 4,74 mmol) ed etil idrazinacbossilato (1,482 g, 14,23 mmol) in NMP (8 ml) è stata

riscaldata a 160°C per tutta la notte. La miscela di reazione è stata diluita con EtOAc e lavata con acqua (2 x). Lo strato acquoso è stato riestratto con toluene EtOAc. Gli strati organici sono stati combinati, essiccati su MgSO<sub>4</sub>, filtrati e fatti evaporare sotto vuoto a dare il composto del titolo come olio pallido che è stato utilizzato senza ulteriore purificazione. ESI-MS m/z [M+H-*terz*-butil]<sup>+</sup> 342,3.

**[0322] PASSAGGIO C: (S)-3-(1-(pirrolidin-3-ilossi)isochinolin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-one**



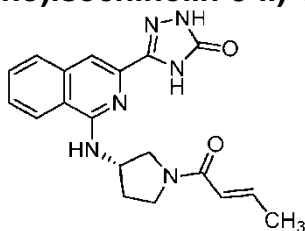
**[0323]** (*S*)-*terz*-butil-3-((3-(5-osso-4,5-diidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)isochinolin-1-il)ossi)-pirrolidina-1-carbossilato grezzo (1 g, 1,258 mmol) è stato sciolto in una soluzione di HCl 4 N in diossano (0,315 ml, 1,258 mmol) e agitato a RT per 30 minuti. Il solvente è stato rimosso sotto vuoto e l'olio risultante è stato essiccato sotto alto vuoto a dare il composto del titolo, che è stato utilizzato senza ulteriore purificazione. ESI-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 298,3.

**[0324] PASSAGGIO D: (S,*E*)-5-(1-((1-(4-(dimetilammino)but-2-enoil)pirrolidin-3-il)ossi)isochinolin-3-il)-2,4-diidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-one**

**[0325]** A una miscela di acido (*E*)-4-(dimetilammino)but-2-enoico cloridrato (23,40 mg, 0,141 mmol), (*S*)-3-(1-(pirrolidin-3-ilossi)isochinolin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-one (100 mg, 0,135 mmol)

e HATU (61,4 mg, 0,161 mmol) in DCM (3 ml) è stata aggiunta base di Hünig (0,070 ml, 0,404 mmol). La miscela di reazione è stata agitata a RT per tutta la notte ed è stata poi diluita con EtOAc e lavata con acqua. Il prodotto è rimasto nello strato acquoso che è stato concentrato a dare un residuo. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante HPLC preparativa eluendo con un gradiente di ACN al 25-50% in acqua (modalità basica). Il solvente è stato rimosso mediante liofilizzazione a dare il composto del titolo (26 mg, 47%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 2,33-2,44 (m, 1 H), 2,44-2,53 (m, 1 H), 2,55 (s, 3 H), 2,60 (s, 3 H), 3,53 (d, *J*=6,06 Hz, 1 H), 3,59 (d, *J*=6,57 Hz, 1 H), 3,72-3,91 (m, 1 H), 3,91-4,00 (m, 2 H), 4,14-4,18 (m, 1H), 6,15 (d, *J*=18,44 Hz, 1 H), 6,65-6,89 (m, 2 H), 7,58-7,69 (m, 1 H), 7,73-7,83 (m, 1 H), 7,90 (d, *J*=3,03 Hz, 1 H), 7,96 (d, *J*=5,31 Hz, 1 H), 8,21 (d, *J*=7,33 Hz, 1 H); ESI-MS *m/z* [M+H]<sup>+</sup> 409,5.

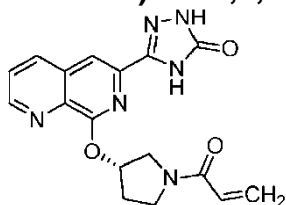
**[0326] ESEMPIO 15: (S,E)-3-(1-((1-(but-2-enoil)pirrolidin-3-il)ammino)isochinolin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-one**



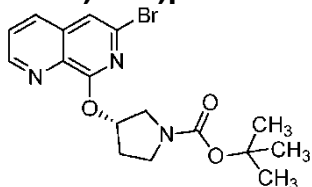
**[0327]** A una soluzione di (S)-3-(1-(pirrolidin-3-ilammino)isochinolin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-one (70 mg, 0,236 mmol) in DCM (10 ml) è stata aggiunta 2,6-dimetilpiridina (0,082 ml, 0,709 mmol) a 0°C seguita da (*E*)-but-2-enoil cloruro (0,027 ml, 0,283 mmol). La miscela di reazione è stata agitata a RT per tutta la notte. La

reazione è stata poi spenta con acqua e il solvente è stato rimosso sotto vuoto a dare un residuo. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante HPLC preparativa eluendo con un gradiente di ACN al 20-45% in acqua (modalità acida) a dare un sale TFA del composto del titolo (10 mg, 12%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) (si sono osservati rotameri)  $\delta$  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  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  365,4.

**[0328] ESEMPIO 16: (S)-3-(8-((1-acriloilpirrolidin-3-il)ossi)-1,7-naftiridin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-one**



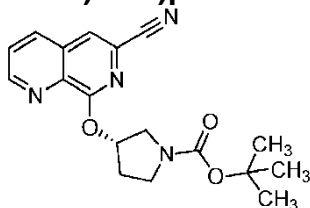
**[0329] PASSAGGIO A: (S)-terz-butil 3-((6-bromo-1,7-naftiridin-8-il)ossi)pirrolidina-1-carbossilato**



**[0330] A** (S)-terz-butil 3-idrossipirrolidina-1-carbossilato (890 mg, 4,75 mmol) in *N*-metil-2-pirrolidinone (16 ml) a 0°C è stato aggiunto

NaH (60%) (158,4 mg, 3,96 mmol). La miscela è stata agitata per 5 minuti. Successivamente 1,3-dibromoisochinolina (1139 mg, 3,96 mmol) è stata aggiunta e la miscela di reazione è stata agitata a RT per 5 minuti e poi riscaldata in un reattore a microonde a 135°C per 30 minuti e a 160°C per altri 30 minuti. La miscela è stata poi diluita con acqua ed estratta con EtOAc (2 x). La fase organica è stata separata, essiccata su Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e concentrata. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna di silice eluendo con un gradiente di EtOAc 0-75% in esano per un lasso di tempo di 45 minuti a dare il composto del titolo (1,3 g, 70% da due lotti).

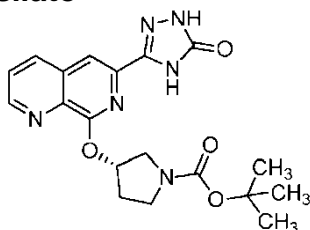
**[0331] PASSAGGIO B: (S)-terz-butil 3-((6-ciano-1,7-naftiridin-8-il)ossi)pirrolidina-1-carbossilato**



**[0332]** Una soluzione di (S)-terz-butil 3-((6-bromo-1,7-naftiridin-8-il)ossi)pirrolidina-1-carbossilato (1400 mg, 3,55 mmol), cianuro di zinco (834 mg, 7,1 mmol) e N1,N1,N2,N2-tetrametiletan-1,2-diammina (0,106 ml, 0,71 mmol) in DMSO (9 ml) è stata degassata con azoto per 5 minuti. Sono stati aggiunti Xantphos (206 mg, 0,355 mmol) e Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (325 mg, 0,355 mmol) e la miscela è stata riscaldata in un reattore a microonde a 160°C per 15 minuti. La miscela di reazione è stata diluita con EtOAc e lavata con acqua (2 x). Lo strato organico è stato separato e concentrato sotto vuoto. Il prodotto grezzo è stato

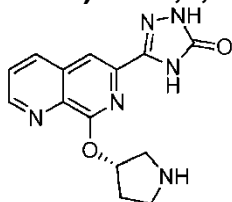
purificato mediante cromatografia su colonna su gel di silice a dare il composto del titolo come solido giallo (181 g, 15%).

**[0333] PASSAGGIO C: (S)-*terz*-butil 3-((6-(5-osso-4,5-diidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1,7-naftiridin-8-il)ossi)pirrolidina-1-carbossilato**



**[0334]** Una sospensione di (*S*)-*terz*-butil 3-((6-ciano-1,7-naftiridin-8-il)ossi)pirrolidina-1-carbossilato (181 mg, 0,532 mmol) ed etil idrazinacbossilato (277 mg, 2,66 mmol) in NMP (5 ml) è stata riscaldata a 175°C per tuta la notte. La miscela di reazione è stata poi agitata e diluita con MeOH e filtrata. Il prodotto grezzo è stato purificato usando HPLC mass-triggered eluendo con un gradiente di ACN al 25-50% in acqua (modalità acida). Le frazioni contenenti il prodotto sono state raccolte e concentrate a dare un sale TFA del composto del titolo come film giallo (100 mg, 47,2%).

**[0335] PASSAGGIO D: (S)-3-(8-(pirrolidin-3-ilossi)-1,7-naftiridin-6-il)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-one**



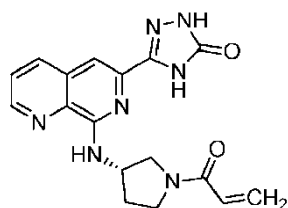
**[0336]** A (*S*)-*terz*-butil 3-((6-(5-osso-4,5-diidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1,7-naftiridin-8-il)ossi)pirrolidina-1-carbossilato (100 mg, 0,251

mmol) sospeso in diossano (10 ml) è stato aggiunto HCl 4 M in diossano (0,251 ml, 1,004 mmol). La miscela di reazione è stata agitata per 30 minuti e concentrata a dare un sale HCl del composto del titolo (74 mg, 88%). Questo materiale è stato utilizzato direttamente nel passaggio successivo.

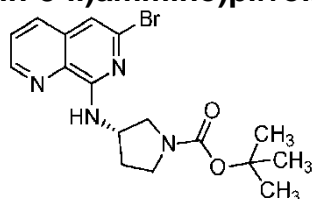
**[0337] PASSAGGIO E: (S)-3-(8-((1-acriloilpirrolidin-3-il)ossi)-1,7-naftiridin-6-il)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-one**

**[0338]** A una soluzione di (S)-3-(8-(pirrolidin-3-ilossi)-1,7-naftiridin-6-il)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-one (74,0 mg, 0,248 mmol) in DMSO (3 ml) è stata aggiunta 2,6-dimetilpiridina (0,030 ml, 0,258 mmol) a 0°C seguita da acriloil cloruro (65,4 mg, 0,724 mmol). La miscela di reazione è stata agitata a RT per tutta la notte ed è stata poi diluita con MeOH e filtrata attraverso una membrana di PTFE. Il prodotto che era contenuto nel filtrato è stato isolato usando HPLC mass-triggered eluendo con un gradiente di ACN al 15-30% in acqua (modalità acida). Le frazioni contenenti il prodotto sono state concentrate a dare un sale TFA del composto del titolo (14 mg, 12% da due lotti). <sup>1</sup>H NMR (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 (br s, 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 (br s, 1 H); ESI-MS *m/z* [M+H]<sup>+</sup> 353,3.

**[0339] ESEMPIO 17: (S)-3-(8-((1-acriloilpirrolidin-3-il)ammino)-1,7-naftiridin-6-il)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-one**

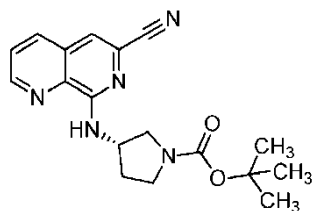


**[0340] PASSAGGIO A: (S)-*terz*-butil 3-((6-bromo-1,7-naftiridin-8-il)ammino)pirrolidina-1-carbossilato**



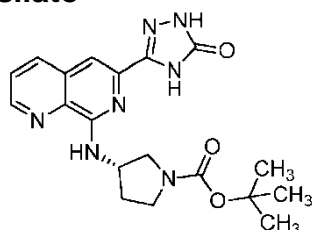
**[0341] A (S)-*terz*-butil 3-amminopirrolidina-1-carbossilato** (0,776 g, 4,17 mmol) in *N*-metil-2-pirrolidinone (12 ml) a 0°C è stato aggiunto NaH (0,139 g, 3,47 mmol). La miscela è stata agitata per 5 minuti. Successivamente è stata aggiunta 6,8-dibromo-1,7-naftiridina (1 g, 3,47 mmol) e la miscela di reazione è stata agitata a RT per 5 minuti e poi riscaldata a 135°C per 30 minuti in un reattore a microonde. La miscela di reazione è stata diluita con acqua ed estratta con EtOAc (2 X). Gli strati organici sono stati combinati, lavati su Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e concentrati. Il prodotto grezzo è stato purificato usando cromatografia su colonna di silice eluendo con un gradiente di EtOAc allo 0-75% in esano per un lasso di tempo di 45 minuti a dare il composto del titolo (1,3 g, 95%).

**[0342] PASSAGGIO B: (S)-*terz*-butil 3-((6-ciano-1,7-naftiridin-8-il)ammino)pirrolidina-1-carbossilato**



**[0343]** Una soluzione di (*S*)-*terz*-butil 3-((6-bromo-1,7-naftiridin-8-il)ammino)pirrolidina-1-carbossilato (1141 mg, 2,9 mmol), cianuro di zinco (681 mg, 5,80 mmol) e *N1,N1,N2,N2*-tetrametiletan-1,2-diammina (87  $\mu$ l, 0,580 mmol) in NMP è stata degassata con azoto per 5 minuti. Xantphos (168 mg, 0,290 mmol) e Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> (266 mg, 0,290 mmol) sono stati aggiunti e la miscela è stata riscaldata in un reattore a microonde a 160°C per 10 minuti. La miscela di reazione è stata poi diluita con EtOAc. La fase organica è stata lavata con acqua (2 X), essiccata e concentrata sotto vuoto. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante HPLC preparativa eluendo con un gradiente di ACN al 45-70% in acqua (modalità acida) a dare il composto del titolo (175 mg, 17,8%).

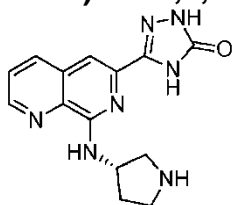
**[0344] PASSAGGIO C: (*S*)-*terz*-butil 3-((6-(5-osso-4,5-diidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1,7-naftiridin-8-il)ammino)pirrolidina-1-carbossilato**



**[0345] A** (*S*)-*terz*-butil 3-((6-ciano-1,7-naftiridin-8-il)ammino)pirrolidina-1-carbossilato (210 mg, 0,619 mmol) in NMP (1,5 ml) è stato aggiunto etil idrazinacarbossilato (258 mg, 2,475 mmol). La miscela di reazione è stata riscaldata a 175°C per 2 giorni ed è stata poi

raffreddata, diluita con EtOAc e lavata con NH<sub>4</sub>Cl acquoso. La fase organica è stata essiccata e concentrata. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante HPLC preparativa eluendo con un gradiente di ACN al 35-60% in acqua (modalità acida) a dare il composto del titolo (80 mg, 33%).

**[0346] PASSAGGIO D: (S)-3-(8-(pirrolidin-3-ilammino)-1,7-naftiridin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-one**



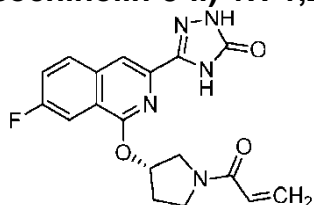
**[0347]** Una miscela di (*S*)-*terz*-butil 3-((6-(5-ossido-4,5-diidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1,7-naftiridin-8-il)ammino)pirrolidina-1-carbossilato (80 mg, 0,201 mmol) in DCM (3 ml) è stata trattata con TFA (1,5 ml) per 2 ore. Il solvente è stato rimosso sotto vuoto a dare il composto del titolo, che è stato utilizzato nel passaggio successivo senza ulteriore purificazione.

**[0348] PASSAGGIO E: (S)-3-(8-((1-acriloilpirrolidin-3-il)ammino)-1,7-naftiridin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-one**

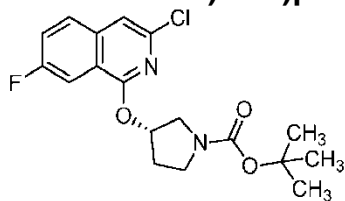
**[0349]** A una soluzione di (*S*)-3-(8-(pirrolidin-3-ilammino)-1,7-naftiridin-6-il)-1*H*-1,2,4-triazol-5-(4*H*)-one (36 mg, 0,121 mmol) in DCM (3 ml) è stata aggiunta 2,6-dimetilpiridina (0,042 ml, 0,363 mmol) a 0°C seguita da acriloil cloruro (0,015 ml, 0,182 mmol). La miscela di reazione è stata agitata a RT per tutta la notte. La reazione è stata poi spenta con acqua e la miscela è stata concentrata sotto vuoto. Il

prodotto grezzo è stato purificato mediante HPLC preparativa eluendo con un gradiente di ACN al 15-40% in acqua (modalità acida) a dare un sale TFA del composto del titolo (16 mg, 38%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) (si sono osservati rotameri) 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.

**[0350] ESEMPIO 18: (S)-3-(1-((1-acriloilpirrolidin-3-il)ossi)-7-fluoroisochinolin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-one**



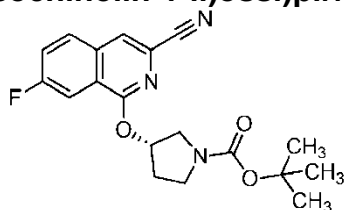
**[0351] PASSAGGIO A: (S)-*terz*-butil 3-((3-cloro-7-fluoroisochinolin-1-il)ossi)pirrolidina-1-carbossilato**



**[0352]** A una soluzione di (*S*)-*terz*-butil 3-idrossipirrolidina-1-carbossilato (1,56 g, 8,3 mmol) in THF (20 ml) è stato aggiunto NaH (0,33 g, 8,3 mmol) in azoto a 0°C. La miscela è stata intiepidita fino a RT per un lasso di tempo di 30 minuti ed è stata aggiunta 1,3-dicloro-

7-fluoroisochinolina (0,9 g, 4,17 mmol). La miscela risultante è stata agitata per 10 ore a RT. La miscela è stata poi diluita con EtOAc (100 ml), spenta con NH<sub>4</sub>CL acquoso saturo (100 ml) ed estratta con EtOAc (3 x 100 ml). Gli strati organici combinati sono stati essiccati su Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e concentrati. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna eluendo con etere di petrolio ed etilacetato (gradiente PE/EtOAc= 50:1-10:1) a dare il composto del titolo (1,1 g, 72%). <sup>1</sup>H NMR (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).

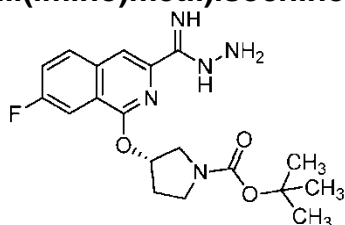
**[0353] PASSAGGIO B: (S)-terz-butil 3-((3-ciano-7-fluoroisochinolin-1-il)ossi)pirrolidina-1-carbossilato**



**[0354] A** una soluzione di (S)-terz-butil 3-((3-cloro-7-fluoroisochinolin-1-il)ossi)pirrolidina-1-carbossilato (1 g, 2,73 mmol) in DMF (10 ml) è stato aggiunto Zn(CN)<sub>2</sub> (0,64 g, 5,46 mmol) e Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,316 g, 0,273 mmol) in N<sub>2</sub>. La miscela è stata riscaldata a 160°C per 30 minuti in un reattore a microonde ed è stata poi suddivisa tra EtOAc (50 ml) e acqua (50 ml). La fase acquosa è stata riestratta con EtOAc (3 x 50 ml) e gli strati organici sono stati combinati e lavati con NaCl acquoso saturo (3 x 50 ml) e concentrati sotto vuoto. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna eluendo con etere

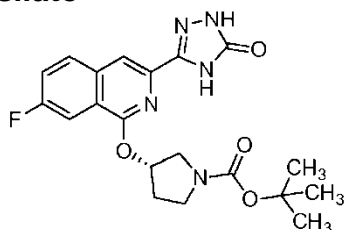
di petrolio ed etilacetato (gradiente PE/EtOAc= 20:1-5:1) a dare il composto del titolo (0,65 g, 65%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8,28 (s, 1H), 8,19-8,16 (dd,  $J_1=5,2$  Hz,  $J_2=3,6$  Hz, 1H), 7,97-7,95 (m, 2H), 5,73-5,69 (d,  $J=16$  Hz, 1H), 3,71-3,67 (m, 1H), 3,58-3,50 (m, 3H), 2,25-2,24 (d,  $J=4$  Hz, 2H), 1,42-1,39 (d,  $J=12$  Hz, 9H).

**[0355] PASSAGGIO C: (S)-terz-butil 3-((7-fluoro-3-(idrazinil(imino)metil)isochinolin-1-il)ossi)pirrolidina-1-carbossilato**



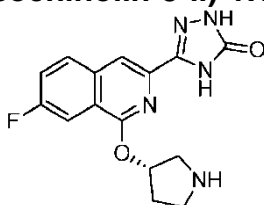
**[0356]** A una miscela di (S)-terz-butil 3-((3-ciano-7-fluoroisochinolin-1-il)ossi)pirrolidina-1-carbossilato (400 mg, 1,12 mmol) in MeOH (5 ml) è stato aggiunto  $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (5 ml). La miscela di reazione è stata riscaldata fino a riflusso per 2 ore. Il solvente è stato poi rimosso a dare il composto del titolo come solido bianco che è stato utilizzato nel passaggio successivo senza purificazione (450 mg, 100%). ESI-MS  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  390.

**[0357] PASSAGGIO D: (S)-terz-butil 3-((7-fluoro-3-(5-osso-4,5-diidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)isochinolin-1-il)ossi)pirrolidina-1-carbossilato**



**[0358]** A una soluzione di (*S*)-*terz*-butil 3-((7-fluoro-3-(idrazinil(imino)metil)isochinolin-1-il)ossi)pirrolidina-1-carbossilato (0,45 g, 1,12 mmol) in diossano (10 ml) è stato aggiunto CDI (0,72 g, 2,24 mmol) in N<sub>2</sub>. La miscela è stata riscaldata fino a riflusso per 2 ore ed è stata poi concentrata sotto vuoto. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante HPLC preparativa a dare il composto del titolo (70 mg, 40%). ESI-MS m/z [M+H-Boc]<sup>+</sup> 316.

**[0359] PASSAGGIO E: (S)-3-(7-fluoro-1-(pirrolidin-3-ilossi)isochinolin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-one**



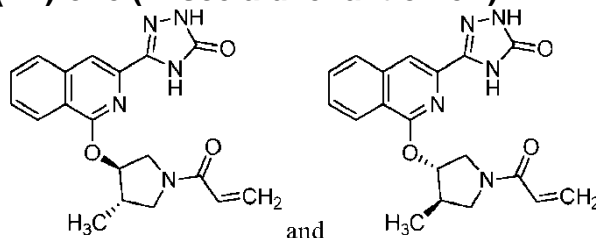
**[0360]** Una soluzione di (*S*)-*terz*-butil 3-((7-fluoro-3-(5-osso-4,5-diidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)isochinolin-1-il)ossi)pirrolidina-1-carbossilato (70 mg, 0,15 mmol) in HCl/EtOAc (5 ml) è stata agitata a RT per 30 minuti. La miscela è stata poi concentrata sotto vuoto a dare il composto del titolo, che è stato utilizzato nel passaggio successivo senza ulteriore purificazione (60 mg, 100%). ESI-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 316.

**[0361] PASSAGGIO F: (S)-3-(1-((1-acriloilpirrolidin-3-il)ossi)-7-fluoroisochinolin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-one**

**[0362]** A (*S*)-3-(7-fluoro-1-(pirrolidin-3-ilossi)isochinolin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-one (60 mg, 1,61 mmol) in DCM (10 ml) è stata aggiunta 2,6-dimetilpiridina (51 mg, 0,475 mmol). La miscela è stata raffreddata fino a -40°C. È stato aggiunto acriloil cloruro (17 mg, 0,20

mmol) e la miscela è stata intiepidita fino a 0°C per un lasso di tempo di 30 minuti. La reazione è stata poi spenta con MeOH (5 ml) e la miscela è stata concentrata sotto vuoto. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante HPLC preparativa a dare il composto del titolo (16,4 mg, 27%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 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*<sub>1</sub>=12 Hz, *J*<sub>2</sub>=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]<sup>+</sup> 370.

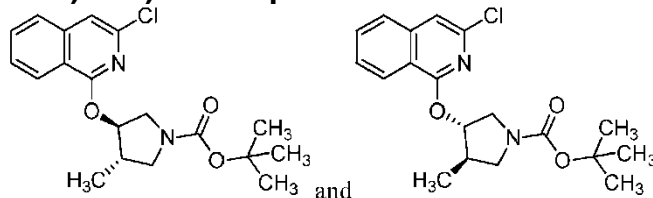
**[0363] ESEMPIO 19: 3-(1-(((3*R*,4*S*)-1-acriloil-4-metilpirrolidin-3-il)ossi)isochinolin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-one e 3-(1-(((3*S*,4*R*)-1-acriloil-4-metilpirrolidin-3-il)ossi)isochinolin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-one (miscela di enantiomeri)**



*Legenda:*

“and” = e

**[0364] PASSAGGIO A: *terz*-butil trans-3-((3-cloroisochinolin-1-il)ossi)-4-metilpirrolidina-1-carbossilato**

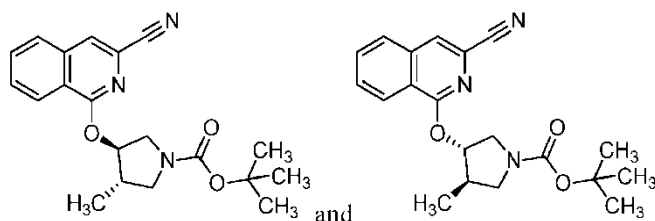


*Legenda:*

“and” = e

**[0365]** A una fiala per microonde da 25 ml è stata aggiunta *N*-metil-2-pirrolidinona (10,00 ml) e *terz*-butil trans-3-idrossi-4-metilpirrolidina-1-carbossilato (1,118 g, 5,55 mmol). La miscela è stata raffreddata fino a 0 °C in un'atmosfera di azoto. A questa miscela è stato aggiunto a porzioni NaH (sospensione in olio minerale al 60%, 0,202 g, 5,05 mmol). Dopo 5 minuti la miscela è stata lasciata intiepidire fino a RT ed è stata agitata per 10 minuti. Successivamente 1,3-dicloroisochinolina (1 g, 5,05 mmol) è stata aggiunta e la miscela di reazione è stata riscaldata in un reattore a microonde a 135°C per 30 minuti. La miscela di reazione è stata poi diluita con acqua (100 ml) ed estratta con EtOAc (3 x 100 ml). Gli strati organici sono stati combinati, lavati con salamoia, essiccati su Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e concentrati su silice. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash (SiO<sub>2</sub> eluendo con un gradiente di eptano allo 5-50% in EtOAc a dare il composto del titolo come solido bianco (1,066 g, 58,2%). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,16 (d, 3 H), 1,48 (s, 9 H), 2,60 (br s, 1 H), 3,23 (br s, 1 H), 3,49 (br s, 1 H), 3,74 (br s, 1 H), 3,94 (br s, 1 H), 5,38 (br s, 1 H), 7,23-7,32 (m, 1 H), 7,51 (ddd, 1 H), 7,61-7,71 (m, 2 H), 8,17 (d, 1 H); ESI-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 307,6.

**[0366] STEP B: *terz*-butil trans-3-((3-cianoisochinolil)ossi)-4-metilpirrolidina-1-carbossilato**

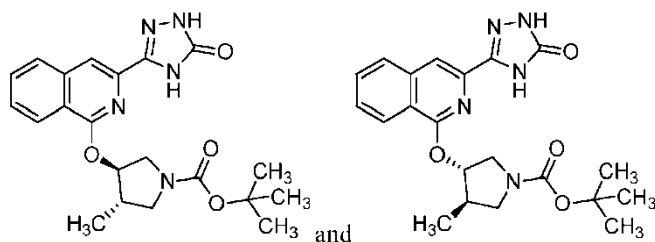


*Legenda:*

“and” = e

**[0367]** Una miscela di *terz*-butil trans-3-((3-cloroisochinolin-1-il)ossi)-4-metilpirrolidina-1-carbossilato (1 g, 2,76 mmol), cianuro di zinco (0,647 g, 5,51 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,318 g, 0,276 mmol) e DMF (7,83 ml) è stata riscaldata in un reattore a microonde a 160°C per 20 minuti. La miscela di reazione è stata poi ripresa in EtOAc (100 ml), lavata con salamoia (50 ml) e acqua (50 ml), essiccata su Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e concentrata su gel di silice. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash (SiO<sub>2</sub> eluendo con un gradiente di eptano al 5-50% in EtOAc a dare il composto del titolo come solido bianco (0,796 g, 82%). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,17 (d, 3 H), 1,41-1,54 (m, 9 H), 2,60 (br s, 1 H), 3,26 (br s, 1 H), 3,45-3,65 (br s, 1 H), 3,74 (br s, 1 H), 3,93 (dd, 1 H), 5,40 (dt, 1 H), 7,67-7,87 (m, 4 H), 8,27 (d, 1 H); ESI-MS m/z [M+H-*terz*-butile]<sup>+</sup> 298,6.

**[0368] PASSAGGIO C:** *terz*-butil trans-3-metil-4-((3-(5-osso-4,5-diidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)isochinolin-1-il)ossi)pirrolidina-1-carbossilato

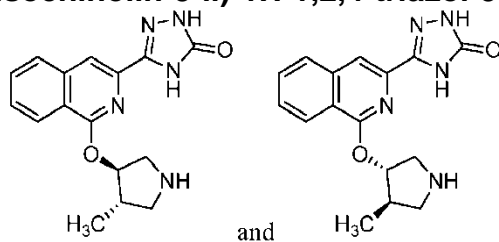


*Legenda:*

“and” = e

**[0369]** Una miscela di *terz*-butil *trans*-3-((3-cianoisochinolin-1-il)ossi)-4-metilpirrolidina-1-carbossilato (790 mg, 2,235 mmol), etil idrazinacbossilato (1164 mg, 11,18 mmol) e DBU (168  $\mu$ L, 1,118 mmol) in *N*-metil-2-pirrolidinone (5,6 ml) e in un'atmosfera di azoto è stata riscaldata a 170°C in una fiala sigillata per 16 ore. La miscela di reazione è stata lasciata raffreddarsi fino a RT ed è stata versata su acqua ghiacciata formando un precipitato giallo chiaro. Dopo la fusione del ghiaccio (il volume totale era 100 ml), il solido è stato filtrato ed essiccato a dare il composto del titolo come solido giallo (647 mg, 70,3%).  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  ppm 1,12 (d, 3 H), 1,40 (d, 9 H), 3,11 (d, 1 H), 3,70 (dd, 2H), 3,86-4,04 (m, 2 H), 5,70-5,80 (1H, m), 7,68 (t, 1 H), 7,81 (t, 1 H), 7,98 (s, 1H), 8,02 (d, 1 H), 8,18 (d, 1 H), 11,79 (s, 1 H), 12,03 (d, 1 H); ESI-MS  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}-\text{Boc}]^+$  312,7.

**[0370] PASSAGGIO D: 3-(1-((*trans*-4-metilpirrolidin-3-il)ossi)isochinolin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-one**



*Legenda:*

“and” = e

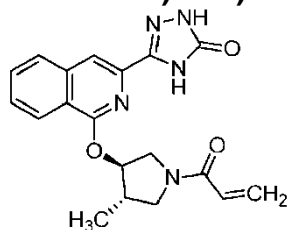
**[0371]** Una miscela di *terz*-butil *trans*-3-metil-4-((3-(5-osso-4,5-diidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)isochinolin-1-il)ossi)pirrolidina-1-carbossilato (0,640 g, 1,555 mmol) e HCl in 1,4-diossano (3,8 ml, 15,55 mmol) è stata agitata per 30 minuti, a formare un precipitato color senape. Il precipitato è stato filtrato, lavato con dietiletere ed essiccato a dare un sale HCl del composto del titolo (0,550 g, resa quantitativa). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,19 (d, 3 H), 2,68-2,74 (m, 1 H), 3,03 (dd, 1 H), 3,27-3,60 (m, 3 H), 3,86 (dd, 1 H), 5,73-5,85 (m, 1 H), 7,69 (t, 1 H), 7,78-7,90 (m, 1 H), 8,02 (s, 1 H), 8,04 (d, 1H), 8,21-8,30 (m, 1 H), 9,48 (br s, 1 H), 9,67 (br s, 1 H), 11,8 (s, 0,5H), 12,01 (s, 0,5H); ESI-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 312,6.

**[0372] PASSAGGIO E: 3-(1-(((3*R*,4*S*)-1-acriloil-4-metilpirrolidin-3-il)ossi)isochinolin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-one e 3-(1-(((3*S*,4*R*)-1-acriloil-4-metilpirrolidin-3-il)ossi)isochinolin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-one (miscela di enantiomeri)**

**[0373]** Una sospensione di 3-(1-((*trans*-4-metilpirrolidin-3-il)ossi)isochinolin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-one, HCl (0,55 g, 1,58 mmol) e 2,6-dimetilpiridina (0,37 ml, 3,16 mmol) in DCM (13 ml) è stata raffreddata fino a 0°C. È stato aggiunto acriloil cloruro (0,26 ml, 3,6 mmol), e la miscela di reazione è stata agitata per 10 minuti, a formare un precipitato giallo pallido. La reazione è stata spenta con NaHCO<sub>3</sub> acquoso (15 ml) e la miscela è stata filtrata. Il precipitato è stato

raccolto, lavato con DCM (2 x 5 ml) e acqua (2 x 5 ml) ed essiccato a dare i composti del titolo (una miscela di enantiomeri) come solido bianco (300 mg, 52%). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,15 (d, *J*=6,83 Hz, 3 H), 2,53-2,65 (m, 1 H), 3,25-3,45 (1H, m), 3,55 (ddd, 1 H), 3,81-4,03 (m, 1 H), 4,20 (1H, ddd), 5,65 (ddd, 1 H), 5,73-5,88 (m, 1 H), 6,15 (ddd, *J*=16,84, 9,76, 2,20 Hz, 1 H), 6,60 (1H, ddd), 7,67 (td, *J*=7,32, 3,42 Hz, 1 H), 7,81 (t, *J*=7,57 Hz, 1 H), 7,93-8,08 (m, 2 H), 8,19 (d, *J*=8,30 Hz, 1 H), 11,79 (br s, 1 H), 12,03 (br s, 1 H); ESI-MS *m/z* [M+H]<sup>+</sup> 366.

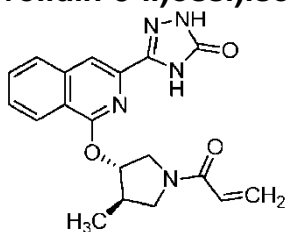
**[0374] ESEMPIO 20: 3-(1-(((3*R*,4*S*)-1-acriloil-4-metilpirrolidin-3-il)ossi)isochinolin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-one**



**[0375]** Gli enantiomeri dell'ESEMPIO 19 sono stati separati utilizzando cromatografia a fluido supercritico (SFC) eluendo con CO<sub>2</sub>, IPA, e dietil ammina allo 0,1%. Durante la separazione mediante SFC si è formato un addotto dietilammina in un rapporto 1:1 con il composto del titolo. L'ulteriore separazione tramite HPLC preparativa ha dato il composto del titolo come solido bianco (22 mg). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,10 (d, 3 H), 2,45-2,58 (m, 1 H), 3,20 (dd, 1 H), 3,54 (dd, 1 H), 3,76 (dd, 1 H), 3,89-4,08 (m, 1 H), 5,51-5,67 (m, 1 H), 5,67-5,78 (m, 1 H), 6,08 (ddd, 1 H), 6,50 (dd, 1 H), 7,60 (td, 1 H), 7,74 (t, 1

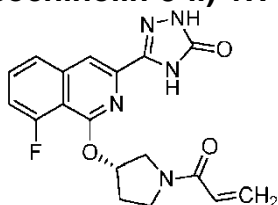
H), 7,88-8,01 cm, 2 H), 8,12 (d, 1 H), 11,73 (s, 1 H), 11,96 (d, 1 H); ESI-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 366,6.

**[0376] ESEMPIO 21: 3-(1-(((3S,4R)-1-acriloil-4-metilpirrolidin-3-il)ossi)isochinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-one**

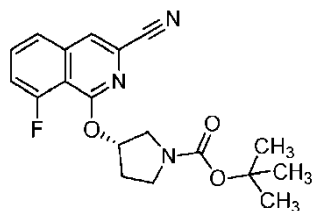


**[0377]** Gli enantiomeri dell'ESEMPIO 19 sono stati separati utilizzando SFC chirale eluendo con CO<sub>2</sub>, IPA, e dietil ammina allo 0,1%. Durante la separazione mediante SFC si è formato un addotto dietilammina in un rapporto 1:1 con il composto del titolo. L'ulteriore purificazione tramite HPLC preparativa ha dato il composto del titolo come solido bianco (24 mg). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,08 (3H, d), 2,55-2,65 (m, 1 H), 3,20 (dd, 1 H), 3,54 (dd, 1 H), 3,76 (dd, 1 H), 3,89-4,08 (m, 1 H), 5,54-5,76 (m, 2 H), 6,09 (ddd, 1 H), 6,50 (dd, 1 H), 7,60 (td, 1 H), 7,74 (t, 1 H), 7,87-8,01 (m, 2 H), 8,12 (d, 1 H), 11,73 (s, 1 H), 11,96 (d, 1 H); ESI-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 366,6.

**[0378] ESEMPIO 22: (S)-3-(1-((1-acriloilpirrolidin-3-il)ossi)-8-fluoroisochinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-one**

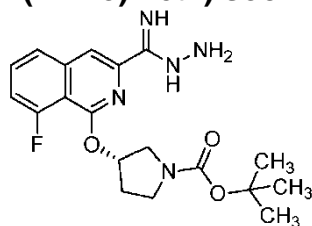


**[0379] PASSAGGIO A: (S)-terz-butil 3-((3-ciano-8-fluoroisochinolin-1-il)ossi)pirrolidina-1-carbossilato**



**[0380]** A una soluzione di (*S*)-*terz*-butil 3-idrossipirrolidina-1-carbossilato (2,18 g, 12 mmol) in THF (50 ml) è stato aggiunto NaH (0,464 g, 12 mmol) a 0°C. La miscela è stata agitata a RT per 30 minuti. Successivamente è stato aggiunto 1-cloro-8-fluoroisochinolina-3-carbonitrile (1,6 g, 8 mmol) e la miscela di reazione è stata intiepidita fino a RT e agitata per 4 ore. La miscela di reazione è stata poi spenta con H<sub>2</sub>O (20 ml) e la miscela è stata estratta con EtOAc (3 x 50 ml). Gli strati organici sono stati combinati e concentrati sotto vuoto. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante HPLC preparativa a dare il composto del titolo (1 mg, 60%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 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*=4Hz, 2H).

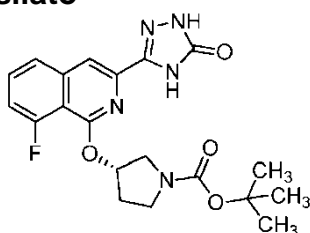
**[0381] PASSAGGIO B: (*S*)-*terz*-butil 3-((8-fluoro-3-(idrazinil(imino)metil)isochinolin-1-il)ossi)pirrolidina-1-carbossilato**



**[0382]** A una miscela di (*S*)-*terz*-butil 3-((3-ciano-8-fluoroisochinolin-1-il)ossi)pirrolidina-1-carbossilato (600 mg, 1,61 mmol) in MeOH (15 ml) è stato aggiunto NH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O (10 ml) e la miscela risultante è stata riscaldata fino a riflusso per 2 ore. Il solvente è stato

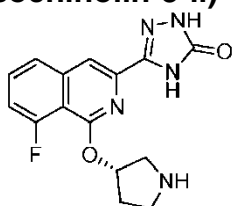
rimosso sotto vuoto a dare il composto del titolo come solido bianco, che è stato utilizzato senza ulteriore purificazione ( 500 mg).

**[0383] PASSAGGIO C: (S)-terz-butil 3-((8-fluoro-3-(5-osso-4,5-diidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)isochinolin-1-il)ossi)pirrolidina-1-carbossilato**



**[0384]** A una miscela di (S)-terz-butil 3-((8-fluoro-3-(idrazinil(imino)metil)isochinolin-1-il)ossi)pirrolidina-1-carbossilato (500 mg, 1,12 mmol) in diossano (10 ml ) è stato aggiunto CDI (362 mg, 2,24 mmol) e la miscela risultante è stata riscaldata fino a riflusso per 2 ore. La miscela di reazione è stata concentrata sotto vuoto a dare il prodotto grezzo, che è stato purificato mediante HPLC preparativa a dare il composto del titolo (220 mg, 47,4%). ESI-MS m/z [M+H-Boc]<sup>+</sup> 316.

**[0385] PASSAGGIO D: (S)-3-(8-fluoro-1-(pirrolidin-3-ilossi)isochinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-one**



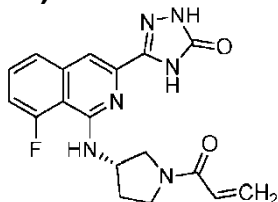
**[0386]** Una soluzione di (S)-terz-butil 3-((8-fluoro-3-(5-osso-4,5-diidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)isochinolin-1-il)ossi)pirrolidina-1-carbossilato (90 mg, 0,224 mmol) in HCl/EtOAc (4 M, 10 ml) è stata agitata a RT per

2 ore. La miscela è stata successivamente concentrata sotto vuoto a dare un sale HCl del composto del titolo (80 mg, 100%).

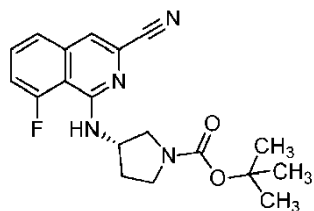
**[0387] PASSAGGIO E: (S)-3-(1-((1-acriloilpirrolidin-3-il)ossi)-8-fluoroisochinolin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-one**

**[0388]** A una miscela di (S)-3-(8-fluoro-1-(pirrolidin-3-ilossi)isochinolin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-one cloridrato (80 mg, 0,22 mmol) in DCM (5 ml) è stata aggiunta 2,6-dimetilpiridina (70 mg, 0,6 mmol). La miscela è stata raffreddata fino a -40°C. È stato aggiunto acriloil cloruro (25 mg, 0,28 mmol) e la miscela di reazione è stata intiepidita fino a 0°C per un lasso di tempo di 30 minuti. La reazione è stata spenta con MeOH (5 ml) e la miscela è stata concentrata sotto vuoto. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante HPLC preparativa a dare il composto del titolo (43 mg, 54%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 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).

**[0389] Esempio 23: (S)-3-(1-((1-acriloilpirrolidin-3-il)ammino)-8-fluoroisochinolin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-one**

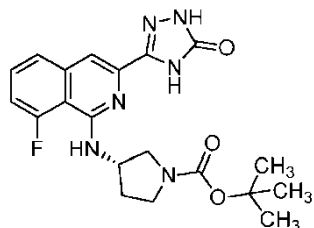


**[0390] PASSAGGIO A: (S)-*terz*-butil 3-((3-ciano-8-fluoroisochinolin-1-il)ammino)pirrolidina-1-carbossilato**



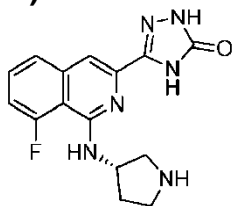
**[0391]** A una sospensione di 1-cloro-8-fluoroisochinolina-3-carbonitrile (0,8 g, 3,88 mmol) e Et<sub>3</sub>N (0,78 g, 7,76 mmol) in NMP (5 ml) è stato aggiunto (*S*)-*terz*-butil 3-amminopirrolidina-1-carbossilato (0,87 g, 4,66 mmol) a RT. La miscela risultante è stata riscaldata a 160 °C per 30 minuti in un reattore a microonde. La reazione è stata spenta con acqua e la miscela è stata estratta con EtOAc (3 x 30 ml). La fase organica è stata essiccata su Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e concentrata sotto vuoto. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna eluendo con etilacetato ed etere di petrolio (gradiente EtOAc/PE= 1:50-1:9) su gel di silice a dare il composto del titolo (1,12 g, 81%). <sup>1</sup>H NMR (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 (br s, 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 (br s, 1H), 1,90 (br s, 1H), 1,41 (s, 9H); ESI-MS *m/z* [M+H-*terz*-butile]<sup>+</sup> 301,2.

**[0392] PASSAGGIO B: (*S*)-*terz*-butil 3-((8-fluoro-3-(5-osso-4,5-diidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)isochinolin-1-il)ammino)pirrolidina-1-carbossilato**



**[0393]** A una miscela di (*S*)-*terz*-butil 3-((3-ciano-8-fluoroisochinolin-1-il)ammino)pirrolidina-1-carbossilato (1,0 g, 2,81 mmol), etil idrazinacarbossilato (7,74 g, 74,40 mmol) e 2,3,4,5,7,8,9,10-octaidropirido[1,2-*a*][1,3]diazepina (1,13 g, 7,44 mmol) è stata aggiunta una quantità catalitica di NaH (10 mg, 0,25 mmol). La miscela di reazione è stata riscaldata fino a 170 °C per 30 minuti. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante HPLC preparativa a dare il composto del titolo come solido giallo pallido (300 mg, 25,7%). ESI-MS *m/z* [M+H]<sup>+</sup> 415,2.

**[0394] PASSAGGIO C: (S)-3-(8-fluoro-1-(pirrolidin-3-ilammino)isochinolin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-one**

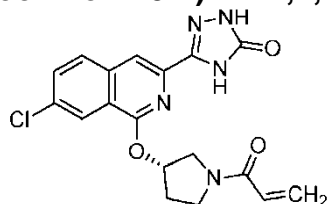


**[0395]** A una miscela di (*S*)-*terz*-butil 3-((8-fluoro-3-(5-osso-4,5-diidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)isochinolin-1-il)ammino)pirrolidina-1-carbossilato (300 mg, 0,72 mmol) in EtOAc (5 ml) è stata aggiunta una soluzione 4 M di HCl in EtOAc (5 ml). La miscela di reazione è stata agitata a RT per 45 minuti. Il solvente è stato rimosso sotto vuoto a dare un sale HCl del composto del titolo (250 mg, 99,2%). ESI-MS *m/z* [M+H]<sup>+</sup> 315,2.

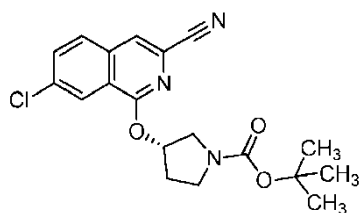
**[0396] PASSAGGIO D: (S)-3-(1-((1-acriloilpirrolidin-3-il)ammino)-8-fluoroisochinolin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-one**

**[0397]** A una miscela di (S)-3-(8-fluoro-1-(pirrolidin-3-ilammino)isochinolin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-one cloridrato (250 mg, 0,71 mmol) in DCM (15 ml) è stata aggiunta una soluzione di 2,6-dimetilpiridina (192 mg, 1,8 mmol) in DCM (1 ml). Acriloil cloruro (135 mg, 1,5 mmol) in DCM (1,35 ml) è stato aggiunto a gocce tramite una siringa a -78°C. La miscela di reazione è stata agitata a -78°C per 30 minuti. È stata aggiunta altra 2,6-dimetilpiridina (32 mg, 0,3 mmol) in DCM (0,32 ml) seguita da acriloloil cloruro (45 mg, 0,50 mmol) in DCM (0,45 ml). La miscela di reazione è stata agitata a -10°C per 20 minuti. La reazione è stata spenta con MeOH (1 ml) e la miscela è stata concentrata sotto vuoto. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante HPLC preparativa a dare il composto del titolo come solido bianco (40,58 mg, 15,5%). <sup>1</sup>H NMR (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.

**[0398] ESEMPIO 24: (S)-3-(1-((1-acriloloilpirrolidin-3-il)ossi)-7-cloroisochinolin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-one**

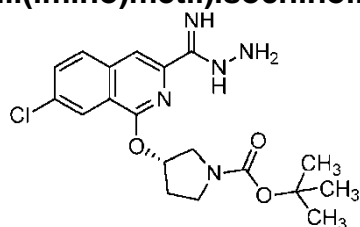


**[0399] PASSAGGIO A: (S)-*terz*-butil 3-((7-cloro-3-cianoisochinolin-1-il)ossi)pirrolidina-1-carbossilato**



**[0400]** A una soluzione di (*S*)-*terz*-butil 3-idrossipirrolidina-1-carbossilato (201 mg, 1,076 mmol) in THF (5 ml) a 0°C è stato aggiunto NaH (81 mg, 1,35 mmol). La miscela di reazione è stata agitata a RT per 30 minuti. Successivamente è stato aggiunto 1,7-dicloroisochinolina-3-carbonitrile (200 mg, 0,897 mmol) e la miscela di reazione è stata intiepidita fino a RT per un lasso di tempo di 1 ora. La miscela di reazione è stata spenta con NH<sub>4</sub>Cl acquoso (10 ml) e la miscela risultante è stata estratta con EtOAc (3 x 50 ml). Gli strati organici sono stati combinati, lavati con salamoia, essiccati su Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e concentrati. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante TLC preparativa eluendo con etere di petrolio ed etilacetato (gradiente PE/EtOAc= 3:1) a dare il composto del titolo (200 g, 59%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8,15 (s, 1H), 7,65-7,71 (m, 3H), 5,74 (br, 1H), 3,46-3,69 (m, 4H), 2,23 (s, 1H), 1,49 (s, 9H).

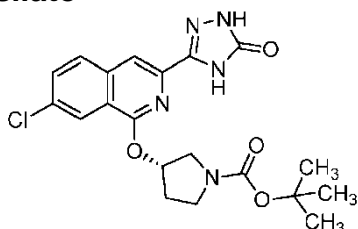
**[0401] PASSAGGIO B: (S)-*terz*-butil 3-((7-cloro-3-(idrazinil(imino)metil)isochinolin-1-il)ossi)pirrolidina-1-carbossilato**



**[0402]** A una miscela di (*S*)-*terz*-butil 3-((7-cloro-3-cianoisochinolin-1-il)ossi)pirrolidina-1-carbossilato (300 mg, 1,61 mmol)

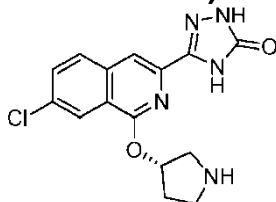
in MeOH (4 ml) è stato aggiunto  $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (5 ml). La miscela risultante è stata riscaldata fino a riflusso per 2 ore. I solventi sono stati rimossi sotto vuoto a dare il composto del titolo, che è stato utilizzato senza ulteriore purificazione. ESI-MS  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  406,1.

**[0403] PASSAGGIO C: (S)-terz-butil 3-((7-cloro-3-(5-osso-4,5-diidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)isochinolin-1-il)ossi)pirrolidina-1-carbossilato**



**[0404]** A una miscela di (S)-terz-butil 3-((7-cloro-3-(idrazinil(imino)metil)isochinolin-1-il)ossi)pirrolidina-1-carbossilato (350 mg, 0,862 mmol) in diossano (8 ml) è stato aggiunto CDI (210 mg, 1,293 mmol). La miscela di reazione è stata riscaldata fino a riflusso per 2 ore e successivamente è stata concentrata sotto vuoto. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante HPLC preparativa a dare il composto del titolo (200 mg, 57%).

**[0405] PASSAGGIO D: (S)-3-(7-cloro-1-(pirrolidin-3-ilossi)isochinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-one**



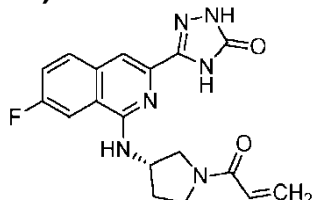
**[0406]** Una soluzione di (S)-terz-butil 3-((7-cloro-3-(5-osso-4,5-diidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)isochinolin-1-il)ossi)pirrolidina-1-carbossilato

(200 mg, 0,463 mmol) in 4 M HCl/EtOAc (5 ml) è stata agitata a RT per 2 ore. La miscela di reazione è stata successivamente concentrata sotto vuoto a dare il composto del titolo (180 mg, 100%).

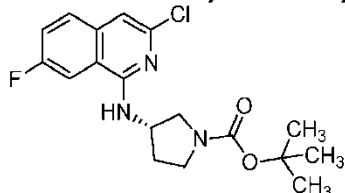
**[0407] PASSAGGIO E:** (S)-3-(1-((1-acriloilpirrolidin-3-il)ossi)-7-cloroisochinolin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-one

**[0408]** A una miscela di (S)-3-(7-cloro-1-(pirrolidin-3-ilossi)isochinolin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-one (180 mg, 0,489 mmol) in DCM (10 ml) è stata aggiunta 2,6-dimetilpiridina (157 mg, 1,467 mmol) a -20°C e a ciò è seguita aggiunta a gocce di acriloil cloruro (88 mg, 0,978 mmol, 10 mg/ml in DCM secco). La miscela di reazione è stata intiepidita fino a 0°C per un lasso di tempo di 30 minuti. La reazione è stata spenta con MeOH (5 ml) e la miscela è stata concentrata sotto vuoto. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante HPLC preparativa a dare il composto del titolo (35 mg, 18%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 12,06 (br, 1H), 11,84 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,09 (dd, *J* = 1,8 Hz e 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).

**[0409] ESEMPIO 25:** (S)-3-(1-((1-acriloilpirrolidin-3-il)ammino)-7-fluoroisochinolin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-one

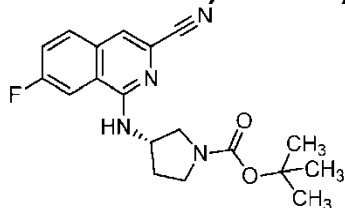


**[0410] PASSAGGIO A: (S)-terz-butil 3-((3-cloro-7-fluoroisochinolin-1-il)ammino)pirrolidina-1-carbossilato**



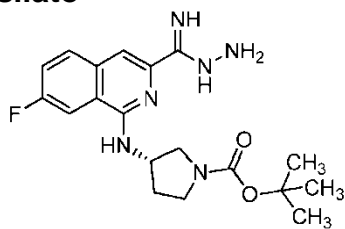
**[0411]** A una soluzione di 1,3-dicloro-7-fluoroisochinolina (1 g, 4,6 mmol) in NMP (15 ml) è stato aggiunto (S)-terz-butil 3-amminopirrolidina-1-carbossilato (1,72 g, 9,3 mmol) ed Et<sub>3</sub>N (1,4 g, 14 mmol). La miscela di reazione è stata riscaldata a 160°C per 2 ore. La miscela è stata poi suddivisa tra H<sub>2</sub>O (20 ml) e EtOAc (20 ml). La fase acquosa è stata estratta con EtOAc (3 × 20 ml). Gli strati organici sono stati combinati, lavati su Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e concentrati. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna eluendo con etere di petrolio ed etilacetato (gradiente PE/EA= 10:1-5:1) a dare il composto del titolo (1,2 g, 70%). <sup>1</sup>H NMR (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).

**[0412] PASSAGGIO B: (S)-terz-butil 3-((3-ciano-7-fluoroisochinolin-1-il)ammino)pirrolidina-1-carbossilato**



**[0413]** A una soluzione di (*S*)-*terz*-butil 3-((3-cloro-7-fluoroisochinolin-1-il)ammino)pirrolidina-1-carbossilato (0,5 g, 1,37 mmol) in DMF (15 ml) è stato aggiunto Zn(CN)<sub>2</sub> (0,48 g, 4,1 mmol), e Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,16 g, 0,14 mmol) in un'atmosfera di azoto. La miscela è stata riscaldata fino a 160°C per 30 minuti in un reattore a microonde. La miscela è stata suddivisa tra EtOAc (50 ml) e acqua (50 ml). Lo strato acquoso è stato estratto con EtOAc (3 x 50 ml). Gli strati organici sono stati combinati, lavati con NaCl acquoso saturo (3 x 50 ml) e concentrati sotto vuoto. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna eluendo con etere di petrolio ed etilacetato (gradiente PE/EA= 10:1-5:1) a dare il composto del titolo (0,36 g, 72%).  
<sup>1</sup>H NMR (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).

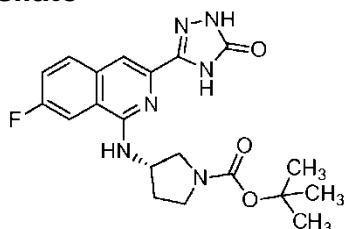
**[0414] PASSAGGIO C: (*S*)-*terz*-butil 3-((7-fluoro-3-(idrazinil(imino)metil)isochinolin-1-il)ammino)pirrolidina-1-carbossilato**



**[0415]** A una miscela di (*S*)-*terz*-butil 3-((3-ciano-7-fluoroisochinolin-1-il)ammino)pirrolidina-1-carbossilato (350 mg, 1 mmol) in MeOH (10 ml) è stato aggiunto NH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O (10 ml). La

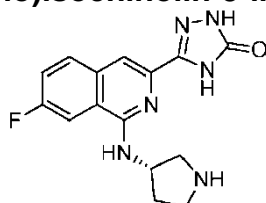
miscela di reazione è stata riscaldata fino a riflusso per 2 ore. Il solvente è stato rimosso a dare il composto del titolo come solido bianco, che è stato utilizzato senza ulteriore purificazione (350 mg, 92%). ESI-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 389,2.

**[0416] PASSAGGIO D: (S)-terz-butil 3-((7-fluoro-3-(5-osso-4,5-diidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)isochinolin-1-il)ammino)pirrolidina-1-carbossilato**



**[0417]** A una soluzione di (S)-terz-butil 3-((7-fluoro-3-(idrazinil(imino)metil)isochinolin-1-il)ammino)pirrolidina-1-carbossilato (0,35 g, 1 mmol) in diossano (10 ml) è stato aggiunto CDI (0,36 g, 2 mmol) in un'atmosfera di azoto. La miscela è stata riscaldata fino a riflusso per 2 ore ed è stata poi concentrata sotto vuoto. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante HPLC preparativa a dare il composto del titolo (120 mg, 34%). ESI-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 415,2.

**[0418] PASSAGGIO E: (S)-3-(7-fluoro-1-(pirrolidin-3-ilammino)isochinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-one**



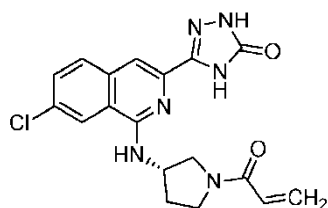
**[0419]** Una soluzione di (S)-terz-butil 3-((7-fluoro-3-(5-osso-4,5-diidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)isochinolin-1-il)ammino)pirrolidina-1-

carbossilato (120 mg, 0,29 mmol) in 4 M HCl/EtOAc (10 ml) è stata agitata a RT per 30 minuti. La miscela di reazione è stata concentrata sotto vuoto a dare il composto del titolo, che è stato utilizzato senza ulteriore purificazione (100 mg, 100%). ESI-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 315,2.

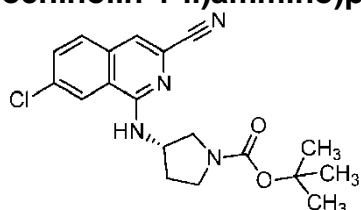
**[0420] PASSAGGIO F: (S)-3-(1-((1-acriloilpirrolidin-3-il)ammino)-7-fluoroisochinolin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-one**

**[0421]** A una miscela di (S)-3-(7-fluoro-1-(pirrolidin-3-ilammino)isochinolin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-one (100 mg, 0,35 mmol) in DCM (10 ml) è stata aggiunta 2,6-dimetilpiridina (122 mg, 1,15 mmol). La miscela risultante è stata raffreddata fino a -40°C. È stato aggiunto a gocce acriloil cloruro (45 mg, 0,49 mmol) e la miscela di reazione è stata intiepidita fino a -40°C per 30 minuti. La reazione è stata spenta con MeOH (5 ml) e la miscela è stata concentrata sotto vuoto. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante HPLC preparativa a dare il composto del titolo (79 mg, 75%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 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*<sub>1</sub>=10,4 Hz, *J*<sub>2</sub>=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).

**[0422] ESEMPIO 26: (S)-3-(1-((1-acriloilpirrolidin-3-il)ammino)-7-cloroisochinolin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-one**

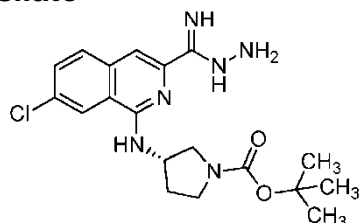


**[0423] PASSAGGIO A: (S)-*terz*-butil 3-((7-cloro-3-cianoisochinolin-1-il)ammino)pirrolidina-1-carbossilato**



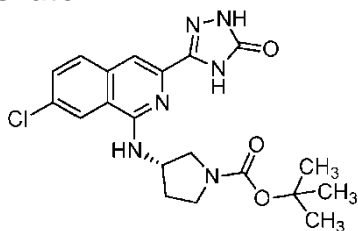
**[0424]** A una soluzione di 1,7-dicloroisochinolina-3-carbonitrile (500 mg, 2,24 mmol) in NMP (5 ml) è stato aggiunto (*S*)-*terz*-butil 3-amminopirrolidina-1-carbossilato (460 mg, 2,46 mmol) ed Et<sub>3</sub>N (453 mg, 4,48 mmol). La soluzione è stata riscaldata fino a 160°C per 30 minuti in un reattore a microonde. La miscela di reazione è stata spenta con H<sub>2</sub>O (20 ml) ed estratta con EtOAc (3 x 10 ml). Gli strati organici sono stati combinati e concentrati sotto vuoto. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna eluendo con etilacetato ed etere di petrolio (gradiente EtOAc/PE= 1:10-1:5) a dare il composto del titolo (660 g, 79%). ESI-MS m/z [M+H-*terz*-butile]<sup>+</sup> 317.

**[0425] PASSAGGIO B: (S)-*terz*-butil 3-((7-cloro-3-(idrazinil(imino)metil)isochinolin-1-il)ammino)pirrolidina-1-carbossilato**



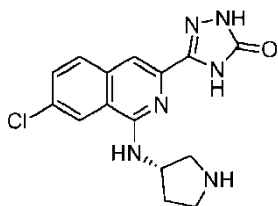
**[0426]** A una miscela di (*S*)-*terz*-butil 3-((7-cloro-3-cianoisochinolin-1-il)ammino)pirrolidina-1-carbossilato (660 mg, 1,77 mmol) in MeOH (5 ml) è stato aggiunto NH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O (5 ml) e la miscela risultante è stata riscaldata fino a riflusso per 2 ore. Il solvente è stato poi rimosso a dare il composto del titolo come solido giallo che è stato utilizzato senza ulteriore purificazione (710 mg). ESI-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 405.

**[0427] PASSAGGIO C: (*S*)-*terz*-butil 3-((7-cloro-3-(5-osso-4,5-diidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)isochinolin-1-il)ammino)pirrolidina-1-carbossilato**



**[0428]** A una miscela di (*S*)-*terz*-butil 3-((7-cloro-3-(idrazinil(imino)metil)isochinolin-1-il)ammino)pirrolidina-1-carbossilato (710 mg) in diossano (10 ml) è stato aggiunto CDI (42,6 mg, 2,63 mmol). La miscela risultante è stata riscaldata fino a riflusso per 2 ore. La miscela di reazione è stata concentrata sotto vuoto. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante HPLC preparativa a dare il composto del titolo (130 mg, 17% per 2 passaggi). ESI-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 431.

**[0429] PASSAGGIO D: (*S*)-3-(7-cloro-1-(pirrolidin-3-ilammino)isochinolin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-one**

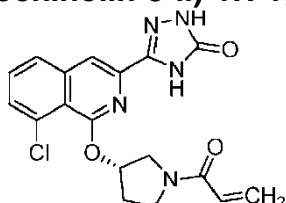


**[0430]** Una soluzione di (*S*)-*terz*-butil 3-((7-cloro-3-(5-osso-4,5-diidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)isochinolin-1-il)ammino)pirrolidina-1-carbossilato (130 mg, 0,30 mmol) in 4 M HCl/EtOAc (4 ml) è stata agitata a RT per 50 minuti. La miscela di reazione successivamente è stata concentrata sotto vuoto a dare un sale HCl del composto del titolo (120 mg). ESI-MS  $m/z$   $[M+H]^+$  331.

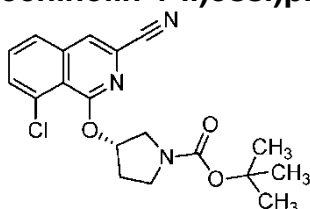
**[0431] PASSAGGIO E: (S)-3-(1-((1-acriloilpirrolidin-3-il)ammino)-7-cloroisochinolin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-one**

**[0432]** A una miscela di (*S*)-3-(7-cloro-1-(pirrolidin-3-ilammino)isochinolin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-one cloridrato (120 mg) in DCM (8 ml) è stata aggiunta 2,6-dimetilpiridina (105 mg, 0,978 mmol). La miscela risultante è stata raffreddata a  $-78^{\circ}\text{C}$  ed è stato aggiunto a gocce acriloil cloruro (48 mg, 0,530 mmol, 10 mg/ml in DCM secco). La miscela di reazione è stata agitata a  $-78^{\circ}\text{C}$  per 30 minuti. La reazione è stata spenta con MeOH (5 ml) e la miscela è stata concentrata sotto vuoto. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante HPLC preparativa a dare il composto del titolo (22 mg, 18% per 2 passaggi).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  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  $m/z$   $[M+H]^+$  385.

**[0433] ESEMPIO 27: (S)-3-(1-((1-acriloilpirrolidin-3-il)ossi)-8-cloroisochinolin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-one**

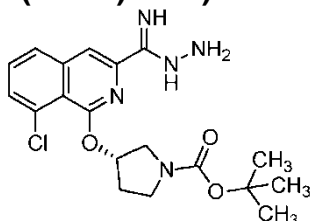


**[0434] PASSAGGIO A: (S)-*terz*-butil 3-((8-cloro-3-cianoisochinolin-1-il)ossi)pirrolidina-1-carbossilato**



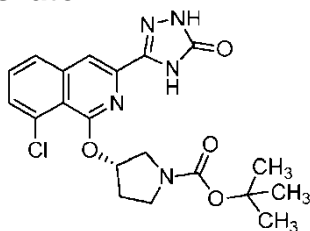
**[0435]** A una soluzione di (S)-*terz*-butil 3-idrossipirrolidina-1-carbossilato (126 mg, 0,674 mmol) in THF (5 ml) è stato aggiunto NaH (26,8 mg, 0,677 mmol) a 0°C. La miscela è stata agitata per 30 minuti. Successivamente è stato aggiunto 1,8-dicloroisochinolina-3-carbonitrile e la miscela di reazione è stata intiepidita fino a RT per 4 ore. La reazione è stata spenta con H<sub>2</sub>O (2 ml) e la miscela è stata estratta con EtOAc (3 x 10 ml). Gli strati organici sono stati combinati e concentrati sotto vuoto. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante TLC preparativa a dare il composto del titolo (120 mg, 73,2%).

**[0436] PASSAGGIO B: (S)-*terz*-butil 3-((8-cloro-3-(idrazinil(imino)metil)isochinolin-1-il)ossi)pirrolidina-1-carbossilato**



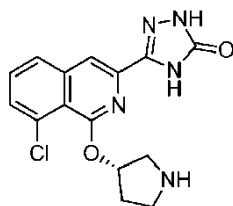
**[0437] A** (S)-*terz*-butil 3-((8-cloro-3-cianoisochinolin-1-il)ossi)pirrolidina-1-carbossilato (120 mg, 0,32 mmol) in MeOH (50 ml) è stato aggiunto NH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O (5 ml). La miscela risultante è stata riscaldata fino a riflusso per 2 ore e poi raffreddata e concentrata sotto vuoto a dare il composto del titolo come solido giallo, che è stato usato senza ulteriore purificazione (130,3 mg, 100%). ESI-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 406,2.

**[0438] PASSAGGIO C: (S)-*terz*-butil 3-((8-cloro-3-(5-osso-4,5-diidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)isochinolin-1-il)ossi)pirrolidina-1-carbossilato**



**[0439] A** (S)-*terz*-butil 3-((8-cloro-3-(idrazinil(imino)metil)isochinolin-1-il)ossi)pirrolidina-1-carbossilato (130 mg, 1,61 mmol) in diossano (10 ml) è stato aggiunto CDI (78 mg, 0,48 mmol). La miscela risultante è stata riscaldata fino a riflusso per 2 ore ed è stata poi raffreddata e concentrata sotto vuoto. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante HPLC preparativa a dare il composto del titolo (50 mg, 35%). ESI-MS m/z [M+H-Boc]<sup>+</sup> 332,2.

**[0440] PASSAGGIO D: (S)-3-(8-cloro-1-(pirrolidin-3-ilossi)isochinolin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-one**

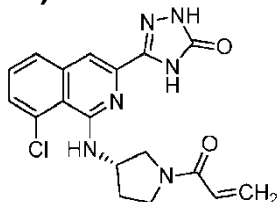


**[0441]** Una soluzione di (*S*)-*terz*-butil 3-((8-cloro-3-(5-osso-4,5-diidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)isochinolin-1-il)ossi)pirrolidina-1-carbossilato (50 mg, 0,116 mmol) in HCl/EtOAc (10 ml) è stata agitata a RT per 2 ore. La miscela di reazione è stata poi concentrata sotto vuoto a dare un sale HCl del composto del titolo (42,6 mg). ESI-MS  $m/z$   $[M+H]^+$  332,2.

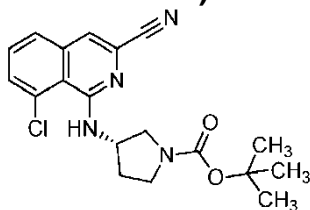
**[0442] PASSAGGIO E: (S)-3-(1-((1-acrioloilpirrolidin-3-il)ossi)-8-cloroisochinolin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-one**

**[0443]** A (*S*)-3-(8-cloro-1-(pirrolidin-3-ilossi)isochinolin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-one cloridrato (42,6 mg, 0,116 mmol) in DCM (25 ml) è stata aggiunta 2,6-dimetilpiridina (37,24 mg, 0,35 mmol). La miscela risultante è stata raffreddata fino a -20°C. È stato aggiunto a gocce acrioloil cloruro (26,1 mg, 0,29 mmol, 10 mg/ml in DCM secco) e la miscela di reazione è stata intiepidita fino a 0°C per 30 minuti. La reazione è stata spenta con MeOH (5 ml) e la miscela è stata concentrata sotto vuoto. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante HPLC preparativa a dare il composto del titolo (22,02 mg, 49,25%).  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  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.

**[0444] ESEMPIO 28: (S)-3-(1-((1-acriloilpirrolidin-3-il)ammino)-8-cloroisochinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-one**

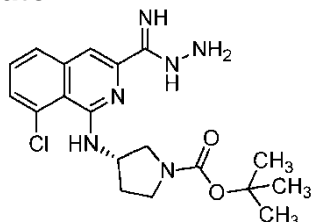


**[0445] PASSAGGIO A: (S)-terz-butil 3-((8-cloro-3-cianoisochinolin-1-il)ammino)pirrolidina-1-carbossilato**



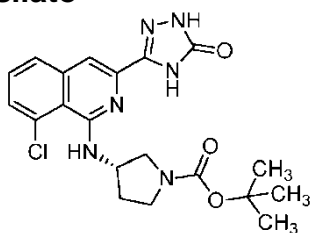
**[0446]** A una sospensione di 1,8-dicloroisochinolina-3-carbonitrile (0,3 g, 1,35 mmol) ed Et<sub>3</sub>N (0,27 g, 2,7 mmol) in NMP (5 ml) è stato aggiunto (S)-terz-butil 3-amminopirrolidina-1-carbossilato (0,3 g, 1,62 mmol) a RT. La miscela risultante è stata agitata a 160 °C per 30 minuti in un reattore a microonde. La reazione è stata poi spenta con acqua e la miscela è stata estratta con EtOAc (3 x 30 ml). La fase organica è stata essiccata su Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e concentrata sotto vuoto. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna eluendo con etilacetato ed etere di petrolio (gradiente EtOAc/PE= 1:10-1:2) su gel di silice a dare il composto del titolo (0,45 g, 85%). <sup>1</sup>H NMR (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 (br s, 1H), 2,11-2,07 (br s, 1H), 1,47-1,45 (s, 9H).

**[0447] PASSAGGIO B: (S)-terz-butil 3-((8-cloro-3-(idrazinil(imino)metil)isochinolin-1-il)ammino)pirrolidina-1-carbossilato**



**[0448] A** una miscela di (S)-terz-butil 3-((8-cloro-3-cianoisochinolin-1-il)ammino)pirrolidina-1-carbossilato (450 mg, 1,21 mmol) in MeOH (5 ml) è stato aggiunto  $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (5 ml). La miscela risultante è stata riscaldata fino a riflusso per 2 ore e il solvente è stato poi rimosso a dare il composto del titolo come solido giallo che è stato utilizzato senza ulteriore purificazione (450 mg, 91%). ESI-MS  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  405,2.

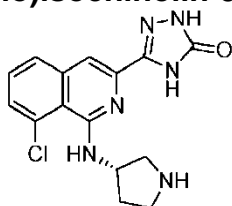
**[0449] PASSAGGIO C: (S)-terz-butil 3-((8-cloro-3-(5-osso-4,5-diidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)isochinolin-1-il)ammino)pirrolidina-1-carbossilato**



**[0450] A** una miscela di (S)-terz-butil 3-((8-cloro-3-(idrazinil(imino)metil)isochinolin-1-il)ammino)pirrolidina-1-carbossilato (450 mg, 1,1 mmol) in diossano (10 ml) è stato aggiunto CDI (360 mg, 2,2 mmol). La miscela risultante è stata riscaldata fino a riflusso per 2

ore ed è stata poi concentrata sotto vuoto. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante HPLC preparativa a dare il composto del titolo (170 mg, 45%). ESI-MS  $m/z$   $[M+H]^+$  431,1.

**[0451] PASSAGGIO D: (S)-3-(8-cloro-1-(pirrolidin-3-ilammino)isochinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-one cloridrato**



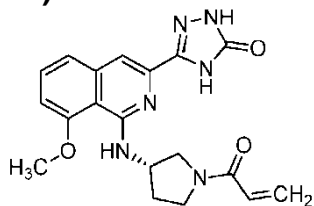
**[0452]** Una soluzione di (*S*)-*terz*-butil 3-((8-cloro-3-(5-osso-4,5-diidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)isochinolin-1-il)ammino)pirrolidina-1-carbossilato (170 mg, 0,52 mmol) in HCl/EtOAc (10 ml) è stata agitata a RT per 2 ore. La miscela di reazione è stata successivamente concentrata sotto vuoto a dare un sale HCl del composto del titolo (160 mg, 100%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 11,90 (s, 1H), 11,85 (s, 1H), 9,134 (s, 2H), 7,86-7,84 (dd,  $J_1=2,8$  Hz,  $J_2=6,8$  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).

**[0453] PASSAGGIO E: (S)-3-(1-((1-acriloilpirrolidin-3-il)ammino)-8-cloroisochinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-one**

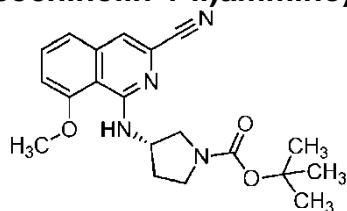
**[0454]** A una miscela di (*S*)-3-(8-cloro-1-(pirrolidin-3-ilammino)isochinolin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-one cloridrato (100 mg, 0.3 mmol) in DCM (20 ml) è stata aggiunta 2,6-dimetilpiridina (97 mg, 0,91 mmol). La miscela risultante è stata raffreddata fino a  $-40^\circ\text{C}$ . È stato aggiunto a gocce acriloil cloruro (51 mg, 0,6 mmol, 10 mg/ml in

DCM secco) e la miscela di reazione è stata agitata a -40°C per 30 minuti. La reazione è stata poi spenta con MeOH (5 ml) e la miscela è stata concentrata sotto vuoto. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante HPLC preparativa a dare il composto del titolo (57 mg, 52%).  
<sup>1</sup>H NMR (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.

**[0455] ESEMPIO 29: (S)-3-(1-((1-acriloilpirrolidin-3-il)ammino)-8-metossiisochinolin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-one**



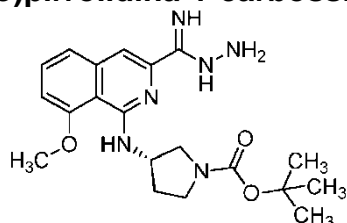
**[0456] PASSAGGIO A: (S)-*terz*-butil 3-((3-ciano-8-metossiisochinolin-1-il)ammino)pirrolidina-1-carbossilato**



**[0457]** A una soluzione di 1-cloro-8-metossiisochinolina-3-carbonitrile (230 mg, 1,05 mmol) in NMP (5 ml) è stato aggiunto (*S*)-*terz*-butil 3-amminopirrolidina-1-carbossilato (294 mg, 1,57 mmol) e Et<sub>3</sub>N (212 mg, 2,1 mmol). La miscela di reazione è stata riscaldata fino a 130°C per 45 minuti in un reattore a microonde ed è stata poi spenta

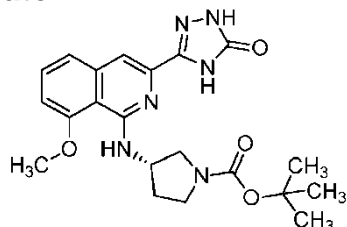
con H<sub>2</sub>O (20 ml). La fase acquosa è stata estratta con EtOAc (3 × 10 ml). Gli strati organici sono stati combinati e concentrati sotto vuoto. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna eluendo con etilacetato ed etere di petrolio (gradiente EtOAc/PE= 1:20-1:2) a dare il composto del titolo (380 g, 2 lotti, 52%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7,85 (s, 1H), 7,55 (t, 1H, *J*=8,0 Hz), 7,25 (s, 1H), 6,97 (d, 1H, *J*=8,0 Hz), 4,60-4,80 (m, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,78-3,79 (m, 1H), 3,27-3,57 (m, 3H), 2,29-2,34 (m, 1H), 1,94-1,99 (m, 1H), 1,48 (s, 9H).

**[0458] PASSAGGIO B: (S)-terz-butil 3-((3-(idrazinil(imino)metil)-8-metossiisochinolin-1-il)ammino)pirrolidina-1-carbossilato**



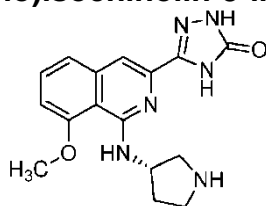
**[0459] A** una miscela di (S)-terz-butil 3-((3-ciano-8-metossiisochinolin-1-il)ammino)pirrolidina-1-carbossilato (380 mg, 1,03 mmol) in MeOH (5 ml) è stato aggiunto NH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O (5 ml). La miscela risultante è stata riscaldata fino a riflusso per 2 ore. Il solvente è stato rimosso a dare il composto del titolo come solido giallo che è stato utilizzato senza ulteriore purificazione (660 mg). ESI-MS *m/z* [M+H]<sup>+</sup> 401.

**[0460] PASSAGGIO C: (S)-terz-butil 3-((8-metossi-3-(5-osso-4,5-diidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)isochinolin-1-il)ammino)pirrolidina-1-carbossilato**



**[0461]** A una miscela di (S)-terz-butil 3-((3-(idrazinil(imino)metil)-8-metossiisochinolin-1-il)ammino)pirrolidina-1-carbossilato (400 mg, 1,0 mmol) in diossano (10 ml) è stato aggiunto CDI (245 mg, 1,5 mmol). La miscela risultante è stata riscaldata fino a riflusso per 2 ore e poi concentrata sotto vuoto. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante HPLC preparativa a dare il composto del titolo (80 mg, 18% per 2 passaggi). ESI-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 427.

**[0462] PASSAGGIO D: (S)-3-(8-metossi-1-(pirrolidin-3-ilammino)isochinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-one**

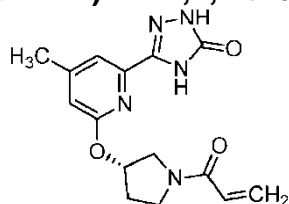


**[0463]** Una soluzione di (S)-terz-butil 3-((8-metossi-3-(5-osso-4,5-diidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)isochinolin-1-il)ammino)pirrolidina-1-carbossilato (80 mg, 0,187 mmol) in HCl/EtOAc (5 ml) è stata agitata a RT per 1 ora. La miscela di reazione è stata poi concentrata sotto vuoto a dare un sale HCl del composto del titolo, che è stato utilizzato senza ulteriore purificazione (120 mg). ESI-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 327.

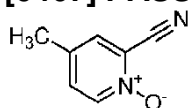
**[0464] PASSAGGIO E: (S)-3-(1-((1-acriloilpirrolidin-3-il)ammino)-8-metossiisochinolin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-one**

**[0465]** A una miscela di (S)-3-(8-metossi-1-(pirrolidin-3-ilammino)isochinolin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-one cloridrato (120 mg, 0,33 mmol) in DCM (8 ml) è stata aggiunta 2,6-dimetilpiridina (106 mg, 0,99 mmol). La miscela risultante è stata raffreddata fino a -78°C. È stato aggiunto a gocce acrilil cloruro (120 mg, 1,20 mmol, 10 mg/ml in DCM secco) e la miscela di reazione è stata agitata a -78°C per 1 ora e mezza. La reazione è stata spenta con MeOH (5 ml) e la miscela è stata concentrata sotto vuoto. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante HPLC preparativa a dare il composto del titolo (34 mg, 27%).  
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 11,81 (s, 1H), 11,69 (s, 1H), 7,85 (dd, *J*=7,1, 14,5 Hz, 1H), 7,57-7,51 (m, 1H), 7,43 (d, *J*=3,3 Hz, 1H), 7,36 (d, *J*=8,0 Hz, 1H), 7,02 (d, *J*=8,0 Hz, 1H), 6,72-6,54 (m, 1H), 6,16 (m, 1H), 5,73-5,61 (m, 1H), 5,21-5,03 (m, 1H), 4,16 (m, 1H), 4,04-3,89 (m, 3H), 3,79 (m, 1H), 3,71-3,61 (m, 1H), 3,44 (m, 1H), 3,24 (m, 1H), 2,42-2,21 (m, 1H), 2,09-1,90 (m, 1H); ESI-MS *m/z* [M+H]<sup>+</sup> 381.

**[0466] ESEMPIO 30: (S)-3-(6-((1-acriloilpirrolidin-3-il)ossi)-4-metilpiridin-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-one**

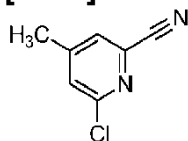


**[0467] PASSAGGIO A: 2-ciano-4-metilpiridina-1-ossido**



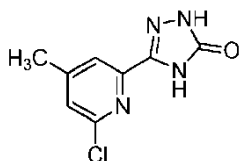
**[0468]** Una soluzione di 4-metilpicolinonitrile (5 g, 42,3 mmol) in DCM (25 ml) è stata raffreddata in un bagno di ghiaccio/salamoia. A questa soluzione è stato aggiunto mCPBA (14,61 g, 85 mmol). La miscela di reazione è stata lasciata intiepidire fino a RT ed è stata agitata per tutta la notte. La miscela di reazione è stata poi diluita con DCM fino a che non si sono sciolti tutti i solidi ed è stata lavata con NaOH 1 N (2 x 200 ml) e con salamoia. La fase organica è stata essiccata su MgSO<sub>4</sub>, filtrata e concentrata sotto vuoto a dare il composto del titolo come un solido bianco (4,03 g, 71%). ESI-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 135,1.

**[0469] PASSAGGIO B: 6-cloro-4-metilpicolinonitrile**



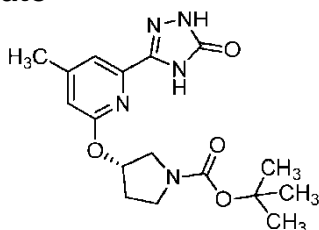
**[0470]** Una miscela di 2-ciano-4-metilpiridina-1-ossido (4,03 g, 30 mmol) in fosforil tricloruro (80 ml, 858 mmol) è stata riscaldata fino a riflusso per tutta la notte. Il solvente è stato rimosso sotto vuoto. Il residuo è stato trattato con ghiaccio e il suo pH è stato reso basico usando soluzione di NaOH satura a 0°C. Lo strato acquoso è stato estratto con DCM (3 x). Gli strati organici sono stati combinati, essiccati su MgSO<sub>4</sub>, filtrati e fatti evaporare sotto vuoto a dare il composto del titolo (3,7 g, 81%). ESI-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 153,6.

**[0471] PASSAGGIO C: 3-(6-cloro-4-metilpiridin-2-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-one**



**[0472]** Una miscela di 6-cloro-4-metilpicolinonitrile (3 g, 19,66 mmol) ed etil idrazinacarbossilato (8,19 g, 79 mmol) in NMP (6 ml) è stata riscaldata in una provetta sigillata a 160°C per tutta la notte. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna eluendo con un gradiente di EtOAc allo 0-80% in eptani. Le frazioni contenenti il prodotto sono state raccolte e fatte evaporare sotto vuoto a dare il composto del titolo come semisolido giallo (428 mg). ESI-MS  $m/z$   $[M+H]^+$  211,6.

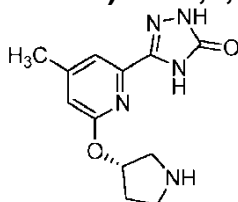
**[0473] PASSAGGIO D: (S)-terz-butil 3-((4-metil-6-(5-osso-4,5-diidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)ossi)pirrolidina-1-carbossilato**



**[0474]** Una miscela di 3-(6-cloro-4-metilpiridin-2-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-one (428 mg, 2,032 mmol), (S)-terz-butil 3-idrossipirrolidina-1-carbossilato (457 mg, 2,439 mmol) e idruro di sodio (81 mg, 2,032 mmol) in N-metil-2-pirrolidinone (7 ml) è stata riscaldata in un reattore a microonde a 140°C per 30 minuti. Dopo raffreddamento è stata aggiunta acqua e la miscela è stata estratta con EtOAc. Lo strato acquoso è stato acidificato con HCl aq 1 M ed estratto con

EtOAc. Gli strati organici sono stati combinati, essiccati su MgSO<sub>4</sub>, filtrati e fatti evaporare sotto vuoto a dare il composto del titolo che è stato utilizzato senza ulteriore purificazione. ESI-MS [M+H-*terz*-butil]<sup>+</sup> 306,2.

**[0475] PASSAGGIO E: (S)-3-(4-metil-6-(pirrolidin-3-ilossi)piridin-2-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-one**



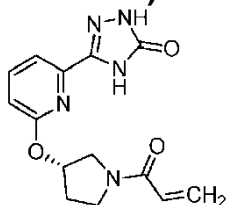
**[0476]** Una miscela di (*S*)-*terz*-butil 3-((4-metil-6-(5-osso-4,5-diidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)ossi)pirrolidina-1-carbossilato (700 mg, 1,937 mmol) e TFA (3 ml, 38,9 mmol) è stata agitata a RT per 1 ora. Il solvente è stato rimosso sotto vuoto e il prodotto grezzo purificato mediante H preparativa eluendo con un gradiente ACN al 5-40% in acqua (modalità acida). Le frazioni contenenti il prodotto sono state raccolte e fatte evaporare sotto vuoto a dare il composto del titolo (12 mg, 2%).

**[0477] PASSAGGIO F: (S)-3-(6-((1-acriloilpirrolidin-3-il)ossi)-4-metilpiridin-2-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-one**

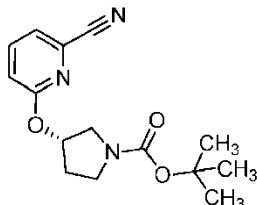
**[0478]** A (*S*)-3-(4-metil-6-(pirrolidin-3-ilossi)piridin-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-one (23 mg, 0,088 mmol), che è stato sciolto in una quantità minima di DCM è stata aggiunta 2,6-dimetilpiridina (20,44 µl, 0,176 mmol) e acriloil cloruro (9,56 mg, 0,106 mmol). La miscela di reazione è stata agitata per tutta la notte a RT ed è stata poi diluita con

acqua ed estratta con EtOAc (2 x). Gli strati organici sono stati combinati, essiccati su MgSO<sub>4</sub>, filtrati e fatti evaporare sotto vuoto. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante HPLC preparativa eluendo con un gradiente di ACN al 20-45% in acqua (modalità acida). Le frazioni contenenti il prodotto sono state combinate a dare un sale TFA del composto del titolo (12 mg). ESI-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 316,3.

**[0479] ESEMPIO 31: (S)-3-(6-((1-acriloilpirrolidin-3-il)ossi)piridin-2-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-one**

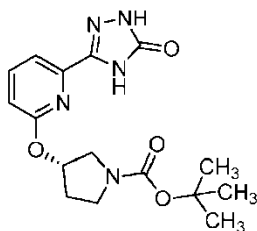


**[0480] PASSAGGIO A: (S)-terz-butil 3-((6-cianopiridin-2-il)ossi)pirrolidina-1-carbossilato**



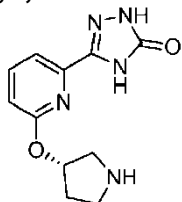
**[0481] A (S)-terz-butil 3-idrossipirrolidina-1-carbossilato** (676 mg, 3,61 mmol) in NMP (4 ml) a 0°C è stato aggiunto Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1176 mg, 3,61 mmol) seguito da 6-cloropicolinonitrile (500 mg, 3,61 mmol). La miscela è stata riscaldata a 140 °C per 15 minuti in un reattore a microonde a dare il composto del titolo. Il prodotto grezzo è stato usato direttamente nel passaggio successivo.

**[0482] PASSAGGIO B: (S)-terz-butil 3-((6-(5-osso-4,5-diidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)ossi)pirrolidina-1-carbossilato**



**[0483]** A (*S*)-*terz*-butil 3-((6-cianopiridin-2-il)ossi)pirrolidina-1-carbossilato grezzo (1,044 g) in NMP (1,5 ml) è stato aggiunto etil idrazinacbossilato (0,752 g, 7,22 mmol). La miscela di reazione è stata riscaldata a 175°C per tutta la notte ed è stata poi raffreddata e diluita con EtOAc. La fase organica è stata lavata con NH<sub>4</sub>Cl, essiccata e concentrata a dare il composto del titolo che è stato utilizzato senza ulteriore purificazione.

**[0484] PASSAGGIO C: (S)-3-(6-(pirrolidin-3-ilossi)piridin-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-one**

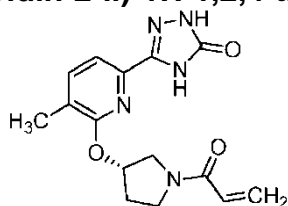


**[0485]** (*S*)-*terz*-butil 3-((6-(5-osso-4,5-diidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)ossi)pirrolidina-1-carbossilato grezzo è stato trattato con DCM (4 ml) e TFA (2 ml) per 2 ore a RT e poi concentrato. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante HPLC eluendo con un gradiente di ACN all'1-25% in acqua (modalità acida) a dare il composto del titolo (125 mg, 14,0% per 3 passaggi).

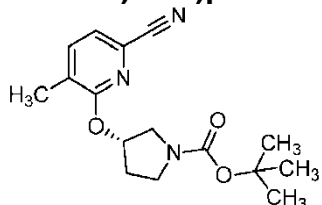
**[0486] PASSAGGIO D: (S)-3-(6-((1-acriloilpirrolidin-3-il)ossi)piridin-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-one**

**[0487]** A una soluzione di (*S*)-3-(6-(pirrolidin-3-ilossi)piridin-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-one (84 mg, 0,340 mmol) in DCM (10 ml) è stata 2,6-dimetilpiridina (0,118 ml, 1,019 mmol) a 0°C seguita da acriloil cloruro (0,041 ml, 0,510 mmol). La miscela è stata agitata per tutta la notte. La reazione è stata poi spenta con acqua e il solvente è stato rimosso in un evaporatore rotante. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante HPLC preparativa eluendo con un gradiente di ACN al 20-31% in acqua (modalità acida) a dare un sale TFA del composto del titolo (7 mg, 7%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) (si sono osservati rotameri) δ ppm 1,90-2,25 (m, 2 H), 3,35-3,75 (m, 3,5 H), 3,90-4,00 (m, 0,5 H), 5,75-5,90 (m, 1H), 5,60 (ddd, *J*=18,57, 10,36, 2,40 Hz, 1 H), 6,00-6,13 (m, 1 H), 6,43-6,64 (m, 1 H), 6,80 (dd, *J*=8,34, 4,55 Hz, 1 H), 7,44 (d, *J*=7,58 Hz, 1 H), 7,68-7,80 (m, 1 H); ESI-MS *m/z* [M+H]<sup>+</sup> 302,3.

**[0488] ESEMPIO 32: (*S*)-3-(6-((1-acriloilpirrolidin-3-il)ossi)-5-metilpiridin-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-one**

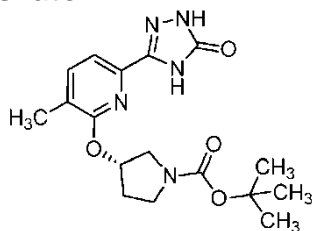


**[0489] PASSAGGIO A: (*S*)-*terz*-butil 3-((6-ciano-3-metilpiridin-2-il)ossi)pirrolidina-1-carbossilato**



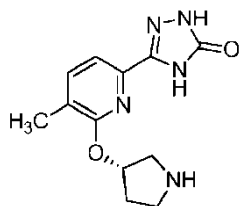
**[0490]** A (*S*)-*terz*-butil 3-idrossipirrolidina-1-carbossilato (491 mg, 2,62 mmol) in NMP (4 ml) è stato aggiunto Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1025 mg, 3,15 mmol). La miscela è stata agitata a 0°C per 1 ora e a quel punto è stato aggiunto 6-cloro-5-metilpicolinonitrile (400 mg, 2,62 mmol). La miscela di reazione è stata riscaldata a 140°C per 1 ora in un reattore a microonde a dare il composto del titolo in una miscela di reazione grezza che è stata utilizzata direttamente nel passaggio successivo.

**[0491] PASSAGGIO B: (*S*)-*terz*-butil 3-((3-metil-6-(5-osso-4,5-diidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)ossi)pirrolidina-1-carbossilato**



**[0492]** Alla miscela di reazione contenente (*S*)-*terz*-butil 3-((6-ciano-3-metilpiridin-2-il)ossi)pirrolidina-1-carbossilato (1,095 g) è stato aggiunto NMP (1,5 ml) ed etil idrazinacarbossilato (0,752 g, 7,22 mmol). La miscela è stata riscaldata a 175°C 1 giorno e mezzo ed è stata poi raffreddata e diluita con EtOAc. La fase organica è stata lavata con NH<sub>4</sub>Cl acquoso, essiccata e concentrata. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante HPLC preparativa eluendo con un gradiente di ACN al 35-60% in acqua (modalità acida) a dare il composto del titolo (0,042 mg, 4,4% per 2 passaggi).

**[0493] PASSAGGIO C: (*S*)-3-(5-metil-6-(pirrolidin-3-ilossi)piridin-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-one**



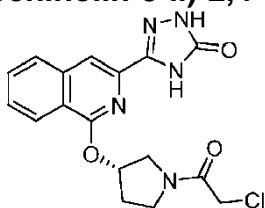
**[0494]** A una soluzione di (*S*)-*terz*-butil 3-((3-metil-6-(5-osso-4,5-diidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)ossi)pirrolidina-1-carbossilato (0,042 g, 0,115 mmol) in DCM (5 ml) è stato aggiunto TFA (1 ml). La miscela di reazione è stata agitata a RT per tutta la notte. Il solvente è stato rimosso sotto vuoto e il residuo è stato essiccato sotto alto vuoto a dare il composto del titolo, che è stato utilizzato senza ulteriore purificazione.

**[0495] PASSAGGIO D: (S)-3-(6-((1-acriloilpirrolidin-3-il)ossi)-5-metilpiridin-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-one**

**[0496]** A una soluzione di (*S*)-3-(5-metil-6-(pirrolidin-3-ilossi)piridin-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-one (30 mg, 0,115 mmol) in DCM (10 ml) è stata aggiunta 2,6-dimetilpiridina (0,040 ml, 0,344 mmol) a 0°C e poi acriloil cloruro (0,014 ml, 0,172 mmol). La miscela è stata agitata per tutta la notte. La reazione è stata spenta con acqua e la miscela è stata concentrata sotto vuoto. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante HPLC preparativa eluendo con un gradiente di ACN al 20-37% in acqua (modalità acida) a dare un sale TFA del composto del titolo (6 mg, 17%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 2,14-2,29 (m, 1 H), 2,32 (br s, 1 H), 3,39 (s, 3 H), 3,45-3,99 (m, 4 H), 5,49-5,70 (m, 1 H), 5,74 (br s, 1 H), 6,09 (ddd, *J*=16,74, 8,53, 2,27 Hz, 1 H), 6,47-

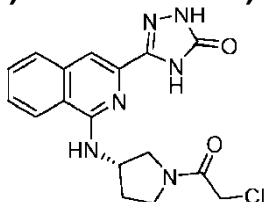
6,68 (m, 1 H), 7,56-7,68 (m, 1 H), 7,76 (t,  $J=7,58$  Hz, 1 H), 7,93-8,05 (m, 1 H), 8,13 (d,  $J=8,34$  Hz, 1 H); ESI-MS  $m/z$   $[M+H]^+$  316,3.

**[0497] ESEMPIO 33: (S)-5-(1-((1-(2-cloroacetil)pirrolidin-3-il)ossi)isochinolin-3-il)-2,4-diidro-3H-1,2,4-triazol-3-one**



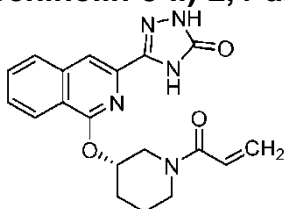
**[0498]** A una soluzione di (S)-3-(1-(pirrolidin-3-ilossi)isochinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-one (10 mg, 0,034 mmol) in DCM (3 ml) è stata aggiunta 2,6-dimetilpiridina (5,28  $\mu$ l, 0,045 mmol) a 0°C e poi 2-cloroacetil cloruro (5,06  $\mu$ l, 0,064 mmol). La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per tutta la notte. Si è formato un solido bianco che è stato filtrato. Questo solido ha assunto rapidamente una consistenza gommosa ed è stato trattato con MeOH. La soluzione chiara risultante è stata combinata con il filtrato, fatta passare attraverso una membrana e purificata mediante HPLC mass-triggered eluendo con un gradiente di ACN al 25-45% in acqua (modalità acida). Le frazioni contenenti il prodotto sono state concentrate a dare un sale TFA del composto del titolo come film giallo (5,9 mg, 35%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  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 (br s, 1 H), 6,22 (br s, 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  $m/z$   $[M+H]^+$  374,4.

**[0499] ESEMPIO 34: (S)-5-(1-((1-(2-cloroacetil)pirrolidin-3-il)ammino)isochinolin-3-il)-2,4-diidro-3H-1,2,4-triazol-3-one**



**[0500]** A una soluzione di (S)-3-(1-(pirrolidin-3-ilammino)isochinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-one (0,028 g, 0,093 mmol) in DCM (5 ml) è stata aggiunta 2,6-dimetilpiridina (0,054 ml, 0,465 mmol) a 0°C e poi 2-cloroacetil cloruro (0,011 ml, 0,140 mmol). La miscela di reazione è stata fatta intiepidire fino a temperatura ambiente per tutta la notte, poi è stata spenta con acqua e concentrata fino a essiccazione. Il residuo grezzo è stato purificato mediante HPLC preparativa a dare un sale TFA del composto del titolo come solido giallo (1,9 mg). ESI-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 373,4.

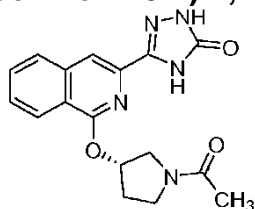
**[0501] ESEMPIO 35: (S)-5-(1-((1-acriloilpiperidin-3-il)ossi)isochinolin-3-il)-2,4-diidro-3H-1,2,4-triazol-3-one**



**[0502]** A una soluzione di (S)-3-(1-(piperidin-3-ilossi)isochinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-one (175 mg, 0,562 mmol) in DCM (3 ml) è stata aggiunta 2,6-dimetilpiridina (0,131 ml, 1,124 mmol) a 0°C e poi acriloil cloruro (0,091 ml, 1,124 mmol). La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per tutta la notte. La miscela di

reazione grezza è stata filtrata e purificata mediante HPLC preparativa eluendo con ACN al 20-65% (modalità acida) a dare un sale TFA del composto del titolo. Durante la separazione cromatografica è stato anche isolato un composto correlato, (S)-1-(3-(5-osso-4,5-diidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)isochinolin-1-il)piperidin-3-il acrilato. Picco 1: <sup>1</sup>H NMR (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); picco 2: <sup>1</sup>H NMR (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).

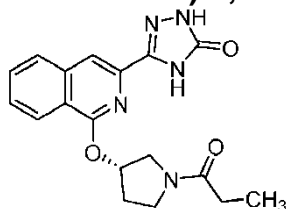
**[0503] ESEMPIO 36: (S)-5-(1-((1-acetilpirrolidin-3-il)ossi)isochinolin-3-il)-2,4-diidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-one**



**[0504]** Una soluzione di (S)-5-(1-(pirrolidin-3-ilossi)isochinolin-3-il)-3*H*-1,2,4-triazol-3-one (200 mg, 0,677 mmol) e 2,6-dimetilpiridina

(0,079 ml, 0,677 mmol) in DCM (4 ml) è stata miscelata per 30 minuti. Una miscela preparata fresca di acetil cloruro (80 mg, 1,016 mmol), 2,6-dimetilpiridina (0,079 ml, 0,677 mmol) in DCM (1 ml) è stata aggiunta a gocce. La miscela di reazione è stata agitata per 20 minuti e poi concentrata. Il prodotto è stato purificato usando HPLC preparativa eluendo con un gradiente di ACN al 20-55% in acqua (modalità acida) a dare un sale TFA del composto del titolo (15 mg, 7%). <sup>1</sup>H NMR (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 (br s, 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 (br s, 1 H); ESI-MS *m/z* [M+H]<sup>+</sup> 340,2.

**[0505] ESEMPIO 37: (S)-5-(1-((1-propionilpirrolidin-3-il)ossi)isochinolin-3-il)-2,4-diidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-one**



**[0506]** Una soluzione di (S)-5-(1-(pirrolidin-3-ilossi)isochinolin-3-il)-3*H*-1,2,4-triazol-3-one (200 mg, 0,677 mmol) e 2,6-dimetilpiridina (0,079 ml, 0,677 mmol) in DCM (4 ml) è stata miscelata per 30 minuti. Una miscela preparata fresca di propionil cloruro (94 mg, 1,016 mmol), 2,6-dimetilpiridina (0,079 ml, 0,677 mmol) in DCM (1 ml) è stata aggiunta a gocce. La miscela di reazione è stata agitata per 20 minuti e poi concentrata. Il prodotto è stato purificato usando HPLC preparativa

eluendo con un gradiente di ACN al 25-55% in acqua (modalità acida) a dare un sale TFA del composto del titolo (12 mg, 5%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  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  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  354,1.

**[0507]** La seguente TABELLA 1 elenca i dati di inibizione di BTK per molti dei composti descritti negli esempi, in cui i valori maggiori di  $\text{pIC}_{50}$  rappresentano potenza superiore. I composti sono stati testati secondo il saggio descritto a pagina 42 della descrizione.

**[0508]** Secondo l'uso fattone in questa descrizione e nelle rivendicazioni allegate, gli articoli singolari come "un/uno/una" e "il/lo/la" possono riferirsi a un singolo oggetto o a una pluralità di oggetti a meno che il contesto indichi chiaramente qualcosa di diverso. Di conseguenza, per esempio, il riferimento a una composizione contenente "un composto" può includere un singolo composto oppure due o più composti. Resta inteso che la descrizione di cui sopra è destinata a essere illustrativa e non restrittiva. Molte forme di realizzazione risulteranno evidenti ai tecnici del ramo alla lettura della descrizione precedente. Pertanto la portata dell'invenzione dovrà essere determinata con riferimento alle rivendicazioni allegate.

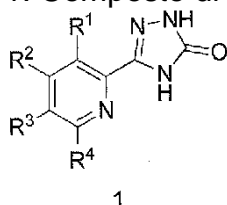
TABELLA 1: Inibizione di BTK ( $\text{pIC}_{50}$ ) per i Composti degli Esempi

Esempio n.	pIC <sub>50</sub>	Esempio n.	pIC <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
14	8,2	34	>8,6
15	7,6	35	7,5
16	>8,5		
17	>8,6		
18	>8,2		

Esempio n.	pIC <sub>50</sub>	Esempio n.	pIC <sub>50</sub>
19	>8,2		
20	>8,6		

## RIVENDICAZIONI

1. Composto di Formula 1,



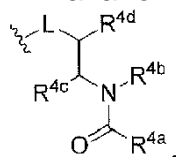
un suo tautomero o un sale farmaceuticamente accettabile del composto o tautomero:

in cui:

R<sup>1</sup> è scelto tra idrogeno, alo, -CN, C<sub>1-4</sub> alchile, C<sub>1-4</sub> aloalchile e -OR<sup>14</sup>;

R<sup>2</sup> e R<sup>3</sup> sono scelti, ciascuno indipendentemente, tra idrogeno, alo, -CN, R<sup>6</sup>, e R<sup>7</sup> o R<sup>2</sup> e R<sup>3</sup>, insieme agli atomi di carbonio cui sono attaccati, formano un anello benzene o un anello piridina in cui l'anello benzene è sostituito facoltativamente con da uno a quattro sostituenti scelti indipendentemente tra alo, -CN, R<sup>6</sup> e R<sup>7</sup>, e l'anello piridina è sostituito facoltativamente con da uno a tre sostituenti scelti indipendentemente tra alo, -CN, R<sup>6</sup> e R<sup>7</sup>;

R<sup>4</sup> ha la formula



in cui indica un punto di attacco;

L è scelto tra -O-, -CH<sub>2</sub>O- e -N(R<sup>4e</sup>)-;

$R^{4a}$  è scelto tra  $-CH_2R^5$  ed etenile sostituito facoltativamente con da uno a tre sostituenti scelti indipendentemente tra alo, ciano e  $R^7$ ;  
e

(a)  $R^{4c}$  è idrogeno,  $R^{4e}$  è scelto tra idrogeno e  $C_{1-4}$  alchile quando L è  $-N(R^{4e})-$ , e  $R^{4b}$  e  $R^{4d}$ , insieme all'atomo di azoto e agli atomi di carbonio a cui  $R^{4b}$ ,  $R^{4c}$  e  $R^{4d}$  sono rispettivamente attaccati, formano un anello pirrolidina o un anello piperidina, ciascun anello sostituito facoltativamente con da uno a sei sostituenti scelti indipendentemente tra alo,  $C_{1-4}$  alchile e  $C_{1-4}$  aloalchile; o

(b)  $R^{4b}$  è scelto tra idrogeno e  $C_{1-4}$  alchile,  $R^{4d}$  è idrogeno, L è  $-N(R^{4e})-$ , e  $R^{4c}$  e  $R^{4e}$ , insieme agli atomi di carbonio e a un atomo di azoto cui  $R^{4c}$ ,  $R^{4d}$ , e  $R^{4e}$  sono rispettivamente attaccati, formano un anello pirrolidina o un anello piperidina, ciascun anello sostituito facoltativamente con da uno a sei sostituenti scelti indipendentemente tra alo,  $C_{1-4}$  alchile e  $C_{1-4}$  aloalchile; oppure

(c)  $R^{4d}$  è idrogeno,  $R^{4e}$  è scelto tra idrogeno e  $C_{1-4}$  alchile quando L è  $-N(R^{4e})-$ , e  $R^{4b}$  e  $R^{4c}$ , insieme agli atomi di azoto e carbonio cui  $R^{4b}$  e  $R^{4c}$  sono rispettivamente attaccati, formano anello pirrolidina o un anello piperidina, ciascun anello sostituito facoltativamente con da uno a sei sostituenti scelti indipendentemente tra alo,  $C_{1-4}$  alchile, e  $C_{1-4}$  aloalchile;

$R^5$  è scelto tra idrogeno, alo e  $C_{1-4}$  alchile;

ciascun  $R^6$  è scelto indipendentemente tra  $-OR^8$ ,  $-N(R^8)R^9$ ,  $-NR^8C(O)R^9$ ,  $-NHC(O)NR^8R^9$ ,  $-NR^8C(O)NHR^9$ ,  $-C(O)R^8$ ,  $-C(O)OR^8$ , -

$C(O)N(R^8)R^9$ ,  $-C(O)N(R^8)OR^9$ ,  $-C(O)N(R^8)S(O)_2R^7$ ,  $-N(R^8)S(O)_2R^7$ ,  $-SR^8$ ,  $-S(O)R^7$ ,  $-S(O)_2R^7$ , e  $-S(O)_2N(R^8)R^9$ ;

ciascun  $R^7$  è scelto indipendentemente tra

(a)  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{2-6}$  alchenile e  $C_{2-6}$  alchinile, ciascuno sostituito facoltativamente con da uno a cinque sostituenti scelti indipendentemente tra alo, osso,  $-CN$  e  $R^{10}$ ; e

(b)  $C_{3-10}$  cicolalchil- $(CH_2)_m^-$ ,  $C_{6-14}$  aril- $(CH_2)_m^-$ ,  $C_{2-6}$  eterocicli- $(CH_2)_m^-$  e  $C_{1-9}$  eteroaril- $(CH_2)_m^-$ , ciascuno sostituito facoltativamente con da uno a cinque sostituenti scelti indipendentemente tra alo, osso,  $-CN$ ,  $R^{10}$  e  $C_{1-6}$  alchile sostituito facoltativamente con da uno a cinque sostituenti scelti indipendentemente tra alo, osso,  $-CN$  e  $R^{10}$ ;

ciascun  $R^8$  e  $R^9$  è scelto indipendentemente tra

(a) idrogeno;

(b)  $C_{1-6}$  alchile,  $C_{2-6}$  alchenile e  $C_{2-6}$  alchinile, ciascuno sostituito facoltativamente con da uno a cinque sostituenti scelti indipendentemente tra alo, osso,  $-CN$  e  $R^{10}$ ; e

(c)  $C_{3-10}$  cicolalchil- $(CH_2)_m^-$ ,  $C_{6-14}$  aril- $(CH_2)_m^-$ ,  $C_{2-6}$  eterocicli- $(CH_2)_m^-$  e  $C_{1-9}$  eteroaril- $(CH_2)_m^-$ , ciascuno sostituito facoltativamente con da uno a cinque sostituenti scelti indipendentemente tra alo, osso,  $-CN$ ,  $R^{10}$  e  $C_{1-6}$  alchile sostituito facoltativamente con da uno a cinque sostituenti scelti indipendentemente tra alo, osso,  $-CN$  e  $R^{10}$ ;

ciascun  $R^{10}$  è scelto indipendentemente tra  $-OR^{11}$ ,  $-N(R^{11})R^{12}$ ,  $-N(R^{11})C(O)R^{12}$ ,  $-NHC(O)NR^{11}R^{12}$ ,  $-NR^{11}C(O)NHR^{12}$ ,  $-C(O)R^{11}$ ,  $-$

$C(O)OR^{11}$ ,  $-C(O)N(R^{11})R^{12}$ ,  $-C(O)N(R^{11})OR^{12}$ ,  $-C(O)N(R^{11})S(O)_2R^{13}$ ,  $-NR^{11}S(O)_2R^{13}$ ,  $-SR^{11}$ ,  $-S(O)R^{13}$ ,  $-S(O)_2R^{13}$ , e  $-S(O)_2N(R^{11})R^{12}$ ;

ciascun  $R^{11}$  e  $R^{12}$  è scelto indipendentemente tra

(a) idrogeno; e

(b)  $C_{1-6}$  alchile e  $C_{3-10}$  cicloalchil-( $CH_2$ ) $_m$ -, ciascuno sostituito facoltativamente con da uno a cinque sostituenti scelti indipendentemente tra alo, osso, -CN, -OH, e - $NH_2$ ;

ciascun  $R^{13}$  è scelto indipendentemente tra  $C_{1-6}$  alchile e  $C_{3-10}$  cicloalchil-( $CH_2$ ) $_m$ -, ciascuno sostituito facoltativamente con da uno a cinque sostituenti scelti indipendentemente tra alo, osso, -CN, -OH e - $NH_2$ ;

ciascun  $R^{14}$  è scelto indipendentemente tra idrogeno,  $C_{1-4}$  alchile e  $C_{1-4}$  aloalchile; e

ciascun  $m$  è scelto indipendentemente tra 0, 1, 2, 3, e 4;

in cui ciascun eteroarile ed eterociclile tra  $R^7$ ,  $R^8$  e  $R^9$  ha, indipendentemente, uno-quattro eteroatomi, ciascuno degli eteroatomi scelto indipendentemente tra N, O e S.

2. Composto, tautomero o sale farmaceuticamente accettabile secondo la rivendicazione 1, in cui  $R^1$  idrogeno.

3. Composto, tautomero o sale farmaceuticamente accettabile secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti, in cui  $R^2$  e  $R^3$ , insieme agli atomi di carbonio cui sono attaccati, formano un anello benzene o un anello piridina in cui l'anello benzene è sostituito facoltativamente con da uno a quattro sostituenti scelti

indipendentemente tra alo, -CN, R<sup>6</sup> e R<sup>7</sup>, e l'anello piridina è sostituito facoltativamente con da uno a tre sostituenti scelti indipendentemente tra alo, -CN, R<sup>6</sup> e R<sup>7</sup>.

4. Composto, tautomero o sale farmaceuticamente accettabile secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti, in cui R<sup>4a</sup> è etenile non sostituito.

5. Composto, tautomero o sale farmaceuticamente accettabile secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti, in cui R<sup>4c</sup> è idrogeno, R<sup>4e</sup> è scelto tra idrogeno e C<sub>1-4</sub> alchile, quando L è -N(R<sup>4e</sup>)-, e R<sup>4b</sup> e R<sup>4d</sup>, insieme all'atomo di azoto e agli atomi di carbonio a cui R<sup>4b</sup>, R<sup>4c</sup> e R<sup>4d</sup> sono rispettivamente attaccati, formano un anello pirrolidina o un anello piperidina, ciascun anello sostituito facoltativamente con da uno a sei sostituenti scelti indipendentemente tra alo, C<sub>1-4</sub> alchile e C<sub>1-4</sub> aloalchile.

6. Composto, tautomero o sale farmaceuticamente accettabile secondo la rivendicazione 5, in cui R<sup>4b</sup> e R<sup>4d</sup>, insieme all'atomo di azoto e agli atomi di carbonio a cui R<sup>4b</sup>, R<sup>4c</sup> e R<sup>4d</sup> sono rispettivamente attaccati, formano un anello pirrolidina che è sostituito facoltativamente con da uno a quattro sostituenti scelti indipendentemente tra alo, C<sub>1-4</sub> alchile e C<sub>1-4</sub> aloalchile.

7. Composto, tautomero o sale farmaceuticamente accettabile secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 5-6, in cui l'anello formato da R<sup>4b</sup> e R<sup>4d</sup>, insieme all'atomo di azoto e agli atomi di carbonio a cui R<sup>4b</sup>, R<sup>4c</sup> e R<sup>4d</sup> sono rispettivamente attaccati, non è sostituito.

8. Composto, tautomero o sale farmaceuticamente accettabile secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti, in cui L è N(R<sup>4e</sup>)-.

9. Composto, tautomero o sale farmaceuticamente accettabile secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1-7, in cui L è -O-.

10. Composto secondo la rivendicazione 1, che è selezionato tra i seguenti composti:

(R)-3-(1-((1-metacriloilpirrolidin-3-il)ossi)isochinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-one;

(R)-3-(1-((1-acriloilpirrolidin-3-il)ossi)isochinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-one;

(R,E)-3-(1-((1-(but-2-enoil)pirrolidin-3-il)ossi)isochinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-one;

N-(1-(3-(5-osso-4,5-diidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)isochinolin-1-il)pirrolidin-3-il)acrilammide;

(S)-3-(1-((1-acriloilpirrolidin-3-il)ossi)isochinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-one;

(S)-3-(1-(((1-acriloilpirrolidin-2-il)metil)ammino)isochinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-one;

(S)-3-(1-((1-acriloilpirrolidin-2-il)metossi)isochinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-one;

(S)-3-(1-((1-acriloilpirrolidin-3-il)ammino)isochinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-one;

(R)-3-(1-((1-acriloilpirrolidin-2-il)metossi)isochinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-one;

(S)-3-(1-((1-metacriloilpirrolidin-3-il)ammino)isochinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-one;

(S)-3-(1-((1-acriloilpirrolidin-3-il)(metil)ammino)isochinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-one;

(S)-3-(1-((1-metacriloilpirrolidin-3-il)ossi)isochinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-one;

(S)-3-(1-(((1-acriloilpirrolidin-3-il)ossi)metil)isochinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-one;

(S,E)-5-(1-((1-(4-(dimetilammino)but-2-enoil)pirrolidin-3-il)ossi)isochinolin-3-il)-2,4-diidro-3H-1,2,4-triazol-3-one;

(S,E)-3-(1-((1-(but-2-enoil)pirrolidin-3-il)ammino)isochinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-one;

(S)-3-(8-((1-acriloilpirrolidin-3-il)ossi)-1,7-naftiridin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-one;

(S)-3-(8-((1-acriloilpirrolidin-3-il)ammino)-1,7-naftiridin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-one;

(S)-3-(1-((1-acriloilpirrolidin-3-il)ossi)-7-fluoroisochinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-one;

3-(1-((trans-1-acriloil-4-metilpirrolidin-3-il)ossi)isochinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-one;

3-(1-(((3R,4S)-1-acriloil-4-metilpirrolidin-3-il)ossi)isochinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-one;

3-(1-(((3S,4R)-1-acriloil-4-metilpirrolidin-3-il)ossi)isochinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-one;

(S)-3-(1-((1-acriloilpirrolidin-3-il)ossi)-8-fluoroisochinolin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-one;

(S)-3-(1-((1-acriloilpirrolidin-3-il)ammino)-8-fluoroisochinolin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-one;

(S)-3-(1-((1-acriloilpirrolidin-3-il)ossi)-7-cloroisochinolin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-one;

(S)-3-(1-((1-acriloilpirrolidin-3-il)ammino)-7-fluoroisochinolin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-one;

(S)-3-(1-((1-acriloilpirrolidin-3-il)ammino)-7-cloroisochinolin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-one;

(S)-3-(1-((1-acriloilpirrolidin-3-il)ossi)-8-cloroisochinolin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-one;

(S)-3-(1-((1-acriloilpirrolidin-3-il)ammino)-8-cloroisochinolin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-one;

(S)-3-(1-((1-acriloilpirrolidin-3-il)ammino)-8-metossiisochinolin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-one;

(S)-3-(6-((1-acriloilpirrolidin-3-il)ossi)-4-metilpiridin-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-one;

(S)-3-(6-((1-acriloilpirrolidin-3-il)ossi)piridin-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-one;

(S)-3-(6-((1-acriloilpirrolidin-3-il)ossi)-5-metilpiridin-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-one;

(S)-5-(1-((1-(2-cloroacetil)pirrolidin-3-il)ossi)isochinolin-3-il)-2,4-diidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-one;

(S)-5-(1-((1-(2-cloroacetil)pirrolidin-3-il)ammino)isochinolin-3-il)-2,4-diidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-one;

(S)-5-(1-((1-acriloilpiperidin-3-il)ossi)isochinolin-3-il)-2,4-diidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-one;

(S)-5-(1-((1-acetilpirrolidin-3-il)ossi)isochinolin-3-il)-2,4-diidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-one;

(S)-5-(1-((1-propionilpirrolidin-3-il)ossi)isochinolin-3-il)-2,4-diidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-one;

un tautomero di uno qualsiasi dei composti summenzionati;

uno stereoisomero di uno qualsiasi dei composti o dei tautomeri summenzionati; e

un sale farmaceuticamente accettabile di uno qualsiasi dei composti, tautomeri o stereoisomeri summenzionati.

11. Composto secondo la rivendicazione 1, il quale è (S)-3-(1-((1-acriloilpirrolidin-3-il)ossi)isochinolin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-one, un suo tautomero o un sale farmaceuticamente accettabile del composto o tautomero.

12. Composto secondo la rivendicazione 1, il quale è (S)-3-(1-((1-acriloilpirrolidin-3-il)ammino)isochinolin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-one, un suo tautomero o un sale farmaceuticamente accettabile del composto o tautomero.

13. Composto secondo la rivendicazione 1, il quale è (S)-3-(8-((1-acriloilpirrolidin-3-il)ossi)-1,7-naftiridin-6-il)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-

one, un suo tautomero o un sale farmaceuticamente accettabile del composto o tautomero.

14. Composto secondo la rivendicazione 1, il quale è (S)-3-(8-((1-acriloilpirrolidin-3-il)ammino)-1,7-naftiridin-6-il)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-one, un suo tautomero o un sale farmaceuticamente accettabile del composto o tautomero.

15. Composto secondo la rivendicazione 1, il quale è (S)-3-(1-((1-acriloilpirrolidin-3-il)ossi)-8-fluoroisochinolin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-one, un suo tautomero o un sale farmaceuticamente accettabile del composto o tautomero.

16. Composto secondo la rivendicazione 1, il quale è (S)-3-(1-((1-acriloilpirrolidin-3-il)ammino)-8-fluoroisochinolin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-one, un suo tautomero o un sale farmaceuticamente accettabile del composto o tautomero.

17. Composto secondo la rivendicazione 1, il quale è (S)-3-(1-((1-acriloilpirrolidin-3-il)ossi)-7-cloroisochinolin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-one, un suo tautomero o un sale farmaceuticamente accettabile del composto o tautomero.

18. Composto secondo la rivendicazione 1, il quale è (S)-3-(1-((1-acriloilpirrolidin-3-il)ammino)-7-cloroisochinolin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-one, un suo tautomero o un sale farmaceuticamente accettabile del composto o tautomero.

19. Composto secondo la rivendicazione 1, il quale è (S)-3-(1-((1-acriloilpirrolidin-3-il)ossi)-8-cloroisochinolin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-

5(4*H*)-one, un suo tautomero o un sale farmaceuticamente accettabile del composto o tautomero.

20. Composto secondo la rivendicazione 1, il quale è (S)-3-(1-((1-acriloilpirrolidin-3-il)ammino)-8-cloroisochinolin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-one, un suo tautomero o un sale farmaceuticamente accettabile del composto o tautomero.

21. Composizione farmaceutica comprendente:

un composto, tautomero o sale farmaceuticamente accettabile come definito in una qualsiasi delle rivendicazioni 1-20; e

un eccipiente farmaceuticamente accettabile.

22. Composto, tautomero o sale farmaceuticamente accettabile come definito in una qualsiasi delle rivendicazioni 1-20, per uso come medicinale.

23. Composto, tautomero o sale farmaceuticamente accettabile come definito in una qualsiasi delle rivendicazioni 1-20, per uso nel trattamento di una malattia, un disturbo o una condizione scelti tra reazioni da ipersensibilità di Tipo I, malattie autoimmuni, disturbi infiammatori, cancro e disturbi proliferativi non maligni.

24. Composto, tautomero o sale farmaceuticamente accettabile come definito in una qualsiasi delle rivendicazioni 1-20, per uso nel trattamento di una malattia, un disturbo o una condizione scelti tra rinite allergica, asma, dermatite atopica, artrite reumatoide, sclerosi multipla, lupus eritematoso sistemico, nefrite da lupus, psoriasi, porpora trombocitopenica autoimmune, malattia infiammatoria intestinale,

malattia polmonare ostruttiva cronica, sindrome di Sjögren, spondilite anchilosante, malattia di Behçet, malattia da trapianto contro l'ospite, pemfigo volgare, linfadenopatia plasmocitica idiopatica, aterosclerosi, infarto del miocardio e trombosi.

25. Composto, tautomero o sale farmaceuticamente accettabile come definito in una qualsiasi delle rivendicazioni 1-20, per uso nel trattamento di una malattia, un disturbo o una condizione scelti tra linfoma a cellule B, leucemia linfatica cronica e mieloma multiplo.

26. Combinazione di una quantità efficace di un composto, tautomero o sale farmaceuticamente accettabile come definito in una qualsiasi delle rivendicazioni 1-20, e almeno un ulteriore agente farmacologicamente attivo.

\*\*\* \*\*

Si attesta la perfetta conformità della traduzione che precede.